

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO
CURSO BIOMEDICINA

MARIA JÚLIA NOGUEIRA ALMEIDA

**FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES ADVINDOS DA PROGRAMAÇÃO
METABÓLICA NO PERÍODO GESTACIONAL E PRIMEIRA INFÂNCIA.**

São Luís

2021

MARIA JÚLIA NOGUEIRA ALMEIDA

**FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES ADVINDOS DA PROGRAMAÇÃO
METABÓLICA NO PERÍODO GESTACIONAL E PRIMEIRA INFÂNCIA.**

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.
Orientadora: Profa. Ma. Thamyres Cristhina Lima Costa.

São Luís

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Centro Universitário – UNDB / Biblioteca

Almeida, Maria Júlia Nogueira

Fatores de risco cardiovasculares advindos da programação metabólica no período gestacional e primeira infância. / Maria Júlia Nogueira Almeida. __ São Luís, 2021.

61 f.

Orientador: Profa. Ma. Thamyres Cristhina Lima Costa.

Monografia (Graduação em Biomedicina) - Curso de Biomedicina –Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB, 2021.

1. Doenças cardiovasculares. 2. Nutrição materna. 3. Programação fetal. 4. Exercício Físico. I. Título.

CDU 616.1

MARIA JÚLIA NOGUEIRA ALMEIDA

**FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES ADVINDOS DA PROGRAMAÇÃO
METABÓLICA NO PERÍODO GESTACIONAL E PRIMEIRA INFÂNCIA.**

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Ma Thamyres Cristhina Lima Costa

Mestra em Ciências da Saúde – UFMA

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Prof. Me Jonas Rodrigues Sanches

Mestre em Ciências da Saúde – UFMA

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Prof. Esp. Leudyenne Pacheco de Abreu

Especialista em Fisiologia Clínica do Exercício - UFScar

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Dedico a minha mãe, meu pai, meu noivo
e amigos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que meus objetivos fossem alcançados, durante todos os meus anos de estudos e por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Cecília e Janildo, e amigos que me incentivaram e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste processo.

Ao meu noivo, Luciano, por todo carinho, amor, incentivo nos momentos difíceis, por ter estado ao meu lado e compreendido minhas dificuldades além de ter fornecido meios para que pudesse, em meio a tantas complicações, concluir o trabalho.

Aos professores, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o meu aprendizado e me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica e aqueles que contribuíram de forma direta e indireta para a conclusão do trabalho.

“Nunca a vida foi tão atual como hoje: por
um triz é o futuro”
(LISPECTOR, 1978).

RESUMO

A teoria da origem fetal das doenças no adulto desenvolvida por David Barker em 1986, defende que a insulsos em épocas chave do desenvolvimento humano ao ambiente materno intrauterino pode causar impacto na saúde e doença do adulto. A hipótese de que a exposição do feto a uma dieta hipercalórica ou hiponitritiva durante o desenvolvimento fetal, aliada ao sedentarismo materno, induziria a alterações metabólicas no feto a médio e longo prazo, tornando-o predisposto ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis evidenciou a importância do controle nutricional durante a gestação, visto que as doenças cardiovasculares contribuem para um elevado índice de mortalidade em todo mundo. O presente trabalho teve em vista correlacionar o surgimento de fatores de risco cardiovasculares na fase adulta com o DOHaD, além de concatenar a má nutrição fetal e baixo peso ao nascer com o surgimento de síndromes metabólicas e cardiovasculares com o decorrer dos anos, correlatando também, a influência da programação metabólica fetal e os primeiros mil dias de vida com a susceptibilidade a fatores de risco cardiovasculares. Para alcançar os objetivos desse estudo, realizou-se uma revisão bibliográfica e levantamento de dados baseados em artigos científicos e em ensaios clínicos encontrados em portais periódicos online e publicados em banco de dados como Scielo, Pubmed, MEDLINE e BVS. Diante aos dados coletados, a maioria dos estudos na área constataram relação positiva entre a oferta nutricional ao feto e na primeira infância e o baixo peso ao nascer com alterações metabólicas susceptíveis a disfunções cardiovasculares na vida adulta do indivíduo. Posto isso, conclui-se que o controle nutricional materno durante o desenvolvimento fetal e da criança na primeira infância, além da prática de atividade física durante o período gestacional pode garantir uma estabilidade no aporte nutricional da mãe e do feto e uma resposta adaptativa menos agressiva ao organismo.

Palavras-chave: DOHaD. Programação Fetal. Doenças Cardiovasculares. Nutrição Materna. Atividade Física.

ABSTRACT

The fetal origin of adult disease theory developed by David Barker in 1986, argues that insults at key times in human development to the intrauterine maternal environment can impact adult health and disease. The hypothesis that the exposure of the fetus to a hypercaloric or hyponitric diet during fetal development, combined with maternal sedentarism, would induce metabolic changes in the fetus in the medium and long term, making it predisposed to the onset of chronic non-communicable diseases, highlighted the importance of nutritional control during pregnancy, since cardiovascular diseases contribute to a high mortality rate worldwide. The present study aimed to correlate the emergence of cardiovascular risk factors in adulthood with DOHaD, in addition to link fetal malnutrition and low birth weight with the emergence of metabolic and cardiovascular syndromes over the years, also correlating the influence of fetal metabolic programming and the first thousand days of life with susceptibility to cardiovascular risk factors. To achieve the objectives of this study, we conducted a literature review and data survey based on scientific articles and clinical trials found in online periodical portals and published in databases such as Scielo, Pubmed, MEDLINE and VHL. Based on the data collected, most studies in the area found a positive relationship between nutritional supply to the fetus and in early childhood and low birth weight with metabolic changes susceptible to cardiovascular dysfunction in the adult life of the individual. Therefore, it is concluded that maternal nutritional control during fetal and early childhood development, in addition to the practice of physical activity during the gestational period can ensure stability in the nutritional intake of the mother and fetus and a less aggressive adaptive response to the body.

Keywords: DOHaD, Fetal Programming. Cardiovascular Diseases. Maternal Nutrition. Physical Activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenvolvimento programado de diabetes tipo 2 e Doença cardiovascular.....	20
Figura 2 - Efeitos da programação metabólica devido às experiências nutricionais alteradas no pós-natal imediato.....	22
Figura 3 - Sumário da “programação” fetal para as doenças dos adultos.....	24
Figura 4 - Fluxograma de artigos e estudos selecionados para os resultados obtidos através de uma revisão bibliográfica.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela referente aos autores utilizados para coletar os resultados e discussões da pesquisa	32
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AME	Aleitamento Materno Exclusivo
BNP	Baixo Peso ao Nascer
DOHaD	Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença
DNA	Ácido Dextrorribonucleico
DCV	Doença Cardiovascular
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
HTA	Hipertensão Arterial
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
MA	Matriz Extracelular
PA	Pressão Arterial
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RA	Rigidez Arterial
RCIU	Restrições ao crescimento intrauterino
SM	Síndrome Metabólica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 DESENVOLVIMENTO	16
2.1 Síndrome Metabólica: Características gerais e epidemiologia	16
2.2 DOHaD: Mecanismos de programação metabólica e doença cardiovascular	18
2.2.1 Conceito DOHaD e suas implicações	18
2.2.3 Programação metabólica decorrente de fatores epigenéticos.....	24
2.2.4 Mecanismos de risco cardiovascular.....	26
2.3 Respostas adaptativas e estratégias de reversão	28
3 METODOLOGIA	31
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
4.1 Resultados	32
4.2 Discussões	38
4.2.1 Síndrome Metabólica	38
4.2.2 Conceito DOHaD em associação a susceptibilidade a doenças cardiometabólicas	39
4.2.3 Mecanismos de reversão e prevenção aos danos causados pela programação metabólica	43
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

O conceito de Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD) se baseia na hipótese que fatores extrínsecos e intrínsecos do desenvolvimento fetal e infantil que atuam no início da vida trazem uma significativa susceptibilidade às disfunções cardiovasculares na vida após períodos críticos do desenvolvimento (BARKER, 1989). No Brasil, as doenças cardiovasculares representam as principais causas de mortes e, de acordo com o Ministério da Saúde, cerca de 300 mil indivíduos por ano sofrem Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Destes, 30% vão a óbito e estima-se que até 2040 haja um aumento de até 250% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O processo de transição epidemiológica e nutricional acompanhou a dinâmica de urbanização e modernização com o passar das décadas (GLUCKMAN et al., 2005; BARNES et al., 2016). O aumento da densidade energética e consumo de alimentos industrializados, com alto teor de gordura e açúcares e baixo teor nutricional, incitou a mudança do padrão nutricional da população (STIEMSMA; MICHELS, 2018; YATSUNENKO et al., 2012). A carga nutricional transmitida ao feto é proveniente da alimentação materna que, através das reservas nutricionais, servem como fonte de energia. Contudo, devido às mudanças alimentares, os padrões metabólicos das crianças são afetados diretamente. Evidências comprovam que os fatores de risco cardiovasculares que se manifestam na vida adulta podem ser providos da vida intrauterina e primeira infância (HALFON et al., 2012).

O professor e epidemiologista David Barker iniciou a hipótese de que (des)nutrição materna e da criança é responsável pelo aumento de fatores de risco cardiovasculares que podem levar à mortalidade na fase adulta devido a alterações metabólicas e fisiológicas permanentes causadas por esse fator. As observações de Barker propuseram a ideia de que o feto tende a adaptar-se às condições intrauterinas para garantir a sobrevivência, otimizando assim, seus suprimentos energéticos e desencadeando uma programação metabólica adaptativa (BARKER, 1994). A resposta metabólica então levaria a uma resistência insulínica no organismo devido a uma redução dos transportadores de glicose musculares, exaurindo as células B pancreáticas e provocando o surgimento de síndrome metabólica (HOFMAN et al. 1997).

A existência de períodos de grande influência para o desenvolvimento humano, tendo a nutrição como um dos fatores, pode trazer repercussões significativas para o metabolismo e crescimento fetal. Estudos experimentais em ratos comprovam que a desnutrição em estágios iniciais do desenvolvimento interfere de forma permanente o desenvolvimento desses animais, enquanto em etapas tardias, apenas afeta de forma temporária (MACCANCE, WIDDOWSON, 1974). Isso por que a teoria do fenótipo poupador proposta por Hales e Barker sugere que o mesmo seja sensível ao ambiente nutricional e sofre uma resposta adaptativa quando exposto a um ambiente hiponutritivo (HALES, BARKER, 1992).

Embora já estabelecido na literatura que uma dieta hipercalórica tem interferência na saúde do indivíduo, pouco se sabe sobre a subnutrição e sua correlação na interferência com a saúde do indivíduo póstera, sugerindo uma possível relação com a progressão em médio e longo prazo de doenças crônicas não transmissíveis como hipertensão, doenças coronárias, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemias (RIBEIRO et al., 2016). Tendo em vista a importância do controle nutricional durante a gestação e de que doenças cardiovasculares contribuem para um elevado índice de mortalidade em todo mundo, hipotetiza-se que a má nutrição nas janelas de programação metabólica importantes para o desenvolvimento humano, induz o surgimento de fatores de risco cardiovasculares na vida adulta.

O presente trabalho tem em vista correlacionar o surgimento de fatores de risco cardiovasculares na fase adulta com o DOHaD, além de concatenar a má nutrição fetal e baixo peso ao nascer com o surgimento de síndromes metabólicas e cardiovasculares com o decorrer dos anos, correlatando também, a influência da programação metabólica fetal e os primeiros mil dias de vida com a susceptibilidade a fatores de risco cardiovasculares.

Para a construção da pesquisa, com recursos à base de dados eletrônicos, foram selecionados artigos científicos de revisão, investigação, meta-análise entre o período de dez anos até os dias atuais, na língua inglesa e portuguesa de plataformas como Scielo, PubMed, Lilacs, Bvsalud, MedLine com filtros selecionados como mais relevantes de acordo com o tema proposto e o resumo do trabalho.

No capítulo inicial há uma caracterização das síndromes metabólicas com a associação aos fatores de risco cardiovasculares trazendo dados epidemiográficos com o surgimento de outras doenças na fase adulta trazendo paralelismo com os

insultos em épocas chaves do desenvolvimento gerando consequências cardiovasculares. Já no capítulo II, o conceito do DOHaD é amplamente exposto, fazendo uma concatenação com as síndromes metabólicas e os danos cardiovasculares. O capítulo III expõe os danos cardiovasculares e sua relação com o DOHaD e o capítulo IV trata dos mecanismos de prevenção e reversão dos danos vinculados às Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Síndrome Metabólica: Características gerais e epidemiologia

A Síndrome Metabólica (SM) constitui-se de uma associação de três ou mais fatores de risco aterogênicos em um só organismo, podendo incluir a obesidade, resistência insulínica, hipertensão, dislipidemias, diabetes e processos pró-inflamatórios e pró-trombóticos (BALCI; ACIKEL; AKDEMIR, 2010) e, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2005), a SM está diretamente ligada a doenças cardiovasculares e aumento da mortalidade geral.

Os componentes da SM mantêm entre si interrelações que representam e delimitam uma rede de vínculos que resultam em alterações metabólicas aterogênicas, trombogênicas e inflamatórias que contribuem para que crianças e adolescentes obesos apresentem maior risco para o desenvolvimento de doenças na vida adulta (SANTOS, 2009).

A síndrome e suas complicações, em suma, são resultantes da ativação da resposta imunidade inata através das citocinas, fatores genéticos e nutricionais, a inatividade, o estresse e dentre outros fatores contribuintes. O aumento de pró-citocinas inflamatórias produzidas por grande parte do tecido adiposo vêm sendo associada à SM. Uma vez que o Baixo Peso ao Nascer (BPN) pode desencadear a liberação inadequada de citocinas, o risco de eventos cardiovasculares e síndrome metabólica torna-se elevado (BALCI; ACIKEL; AKDEMIR, 2010).

A ascensão da globalização e do desenvolvimento tecnológico propiciaram uma busca constante e crescente por alimentos industrializados e hipercalóricos ricos em gordura, açúcar e sódio. Para Delacorte (2008), a dinâmica e exigência de uma maior praticidade na sociedade acarretou uma mudança de estilo de vida, visto que esse tipo de alimento economiza tempo e esforço, além de não exigir o preparo ou especialização para produzi-los (VAN DERHORST, BRUNNER & SIEGRIST, 2011).

Aliada como avanço da urbanização, o sedentarismo ocasionou mudanças na qualidade de vida da população (Brasil, 2006). A nova dinâmica social implica no crescimento do sedentarismo e da obesidade e, conseqüentemente, de Síndrome Metabólica que representa nos dias atuais 11,7% das mortes em países

desenvolvidos e seu crescente número de casos está relacionado às mudanças no estilo de vida e no padrão alimentar das populações (DALACORTE, 2008).

Além disso, há uma evidente mudança nos padrões de lazer, nas quais práticas mais antigas e saudáveis vêm sendo substituídas pelo excessivo tempo gasto em frente à televisão, computadores e jogos eletrônicos. Aliado a isso, o índice de violência induz o confinamento de crianças e adolescentes em casa fazendo com que as mesmas passem mais tempos antenadas às atividades dentro de casa com pouco gasto energético e um consumo hipercalórico ao longo dos dias (Robinson, 1999; Pellanda et al., 2002; Lazzer et al., 2003).

A obesidade é considerada uma doença multifatorial com desenvolvimento decorrente de múltiplas interações entre genes e o ambiente (MAFFEIS, 2000). É caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, podendo ser desencadeada devido a um consumo excessivo de calorias frente ao gasto energético. A mesma constitui-se entre um dos principais fatores de predisposição a doenças crônicas não transmissíveis a nível cardiovascular (WHO, 2006).

O tecido adiposo é um órgão que secreta uma variedade de moléculas, conhecidas como adipocinas (SATTAR et al., 2003). Quando o indivíduo é deparado com uma condição de obesidade, ocorre um aumento na demanda de insulina e mudanças metabólicas (VEGA, 2001), favorecendo o desencadeamento de hipertensão arterial, dislipidemia, alterações na cascata de coagulação e fibrinólise. As mudanças então, induzem a uma resistência à insulina e a hiperinsulinemia aliado a uma disfunção endotelial (ZANCHETTI et al., 2001).

O aumento do tecido adiposo, como consequência de dietas hipercalóricas e o baixo gasto energético, em particular o aumento da gordura visceral abdominal, tem um papel importante na patogenia da SM. Associa-se um aumento da resistência insulínica e sua ação nos tecidos periféricos, visto que a hiperinsulinemia causada pelas dietas hipercalóricas e pelo sedentarismo, é decorrente do aumento da secreção pancreática e uma diminuição da extração hepática de insulina (SERRANO et al., 2005).

Para Reaven (2006) quanto maior o índice de resistência insulínica o indivíduo apresentar maior será a sua predisposição para desenvolver algum grau de intolerância à glicose, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial, alterações

trombogênicas, pró-inflamatórias, aumentando, portanto, o risco para doença cardiovascular (REAVEN, 2006).

Estudos epidemiológicos sugerem uma relação entre o baixo peso ao nascimento e o aparecimento da SM na vida adulta. Os mecanismos que explicam a relação ainda são escassos, porém, com a hipótese de programação fetal na qual o feto seria programado ainda dentro do útero a alterações no seu metabolismo por alguns insultos no seu desenvolvimento é amplamente aceito (BURSZTYN E ARIEL, 2006; FERNANDEZ E OZANNE; 2006).

A importância do diagnóstico de SM está relacionada nas taxas de mortalidade geral, à elevada morbidade e à mortalidade por doença cardiovascular. Em portadores da síndrome, foi constatado um aumento de 1,5 vezes na mortalidade geral e de 2,5 vezes na mortalidade por doença cardiovascular no que se diz respeito a uma comparação entre a população geral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2005).

Os critérios usados para adultos têm sido adaptados a valores de referência pediátricos para a determinação da prevalência de SM em crianças e adolescentes (SRINIVASAN et al., 2002; COOK et al., 2003). Visto que analisar a prevalência é tão importante quanto averiguar os fatores de risco entre crianças e adolescentes, a variedade de critérios de análise pode identificar o risco potencial que os mesmos representam. (RODRIGUES et al., 2009).

Embora alguns estudos internacionais tenham seu foco na síndrome metabólica (NIH, 1993; BITSORI E KAFATOS, 2005) poucos estudos no Brasil proporcionam dados populacionais específicos a respeito das crianças e adolescentes ou até mesmo a identificação precoce dos fatores de risco durante este importante período de vida, no qual a progressão das doenças crônicas se acelera de forma potencial (TRACY et al., 1997).

2.2 DOHaD: Mecanismos de programação metabólica e doença cardiovascular

2.2.1 Conceito DOHaD e suas implicações

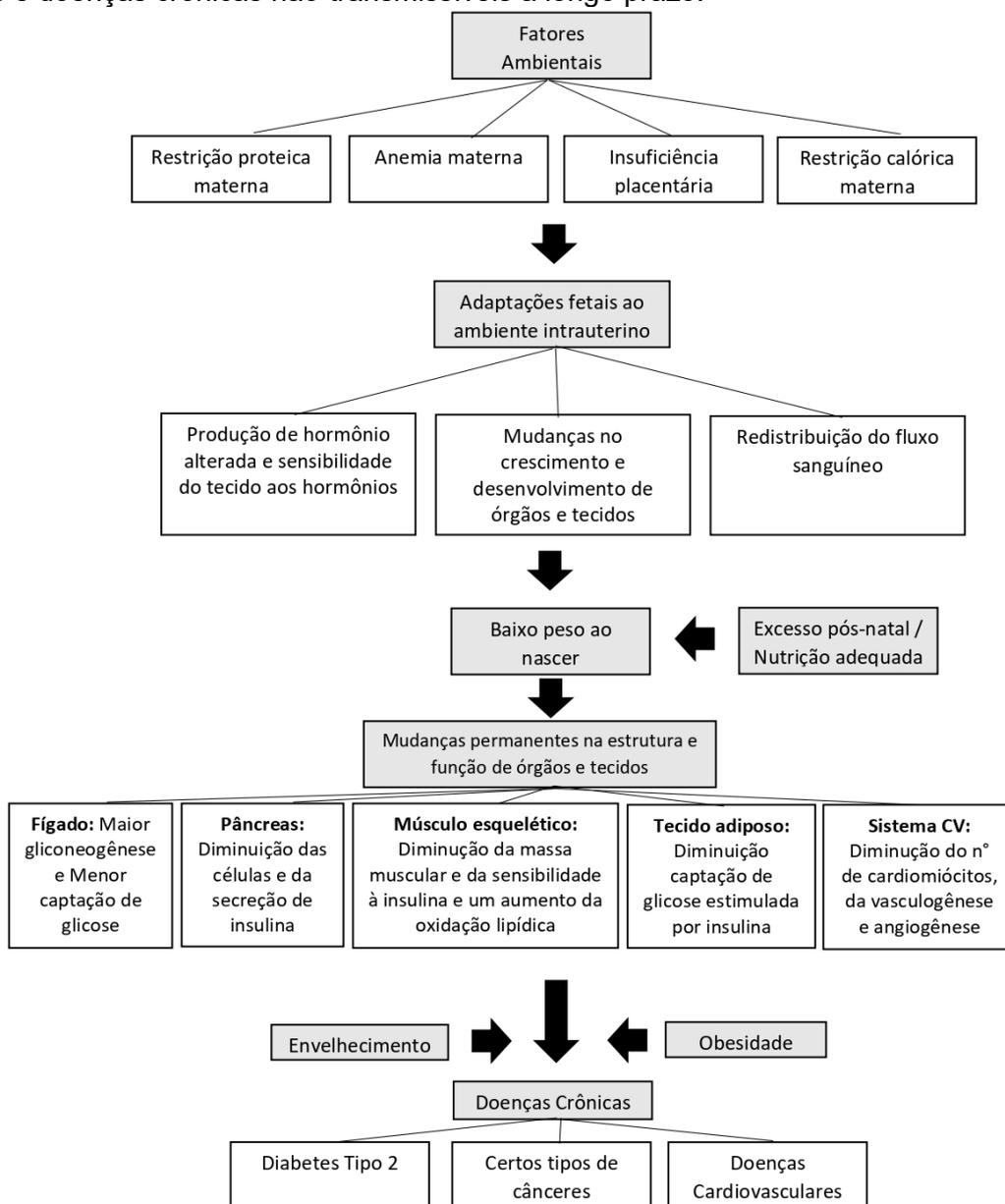
O primeiro estudo acerca do conceito DOHaD surgiu em 1986 desenvolvido por David Barker e seus colaboradores. Sua hipótese baseava-se em que fatores extrínsecos e intrínsecos do desenvolvimento fetal e infantil que atuam

no início da vida trazem uma significativa susceptibilidade às disfunções cardiovasculares posteriormente (GLUCKMAN et al., 2010). As adaptações desenvolvidas nas condições de subnutrição materna tornam-se maléficas ao feto caso o mesmo tenha uma alimentação rica em nutrientes no período pós-natal devido a uma discordância entre a ingestão nutricional e o processo de homeostase na regulação do consumo de energia, aumentando assim, o risco de doenças cardiometabólicas (GLUCKMAN e HANSON, 2004; McMILEEN e ROBINSON, 2005; HANSON e GLUCKMAN, 2008).

A década de 80 foi protagonista de inúmeros estudos que associavam a mortalidade cardiovascular com eventos na primeira infância. Dentre os estudos, Alan Lucas (1998), desenvolveu a hipótese da programação fetal proposta como a associação do baixo peso ao nascer com crescimento infantil e as doenças na vida adulta. É descrita pelo processo no qual um estímulo/injúria durante períodos chave do desenvolvimento humano podem alterar permanentemente algumas estruturas e funções teciduais. Para Langley-Evans (2004), o conceito de Programação fetal traduz o processo pelo qual o ambiente pré-natal ou primeira infância modula o controle fisiológico a longo prazo.

A existência de registros detalhados dos óbitos da Inglaterra e Escócia entre 1968 e 1978, permitiram a Barker observar uma relação direta entre as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares e as taxas de mortalidade infantil nessas mesmas regiões 50 anos antes da coleta dos novos dados. Com isso, a associação sugeria que a subnutrição materna e na primeira infância originaria distúrbios e alterações metabólicas e/ou estruturais permanentes e, conseqüentemente, fatores de risco cardiovasculares (BARKER, 1995).

Figura 1 - Desenvolvimento programado de diabetes tipo 2 e Doença cardiovascular: Fatores ambientais acometem adaptações fetais ao ambiente que estão inseridos desencadeando o baixo peso ao nascer, mudanças metabólicas permanentes em órgãos e tecidos e doenças crônicas não-transmissíveis a longo prazo.



Fonte - Adaptado Martin-Gronert e Ozanne, 2010.

Após a análise de muitos estudos, Barker et al. (1995) sugeriram que as alterações moleculares e fisiológicas provenientes do desequilíbrio nutricional permitem a sobrevivência da prole apesar de seus efeitos a longo prazo, trazem variações nas estruturas cardiovasculares, renais, respiratórias, endócrinas e nervosas. Hipótese essa, também estudada e acatada por Fowden et al. (2006).

A teoria foi constatada posteriormente com o auxílio e observação de experimentos e estudos realizados no período da Segunda Guerra Mundial que

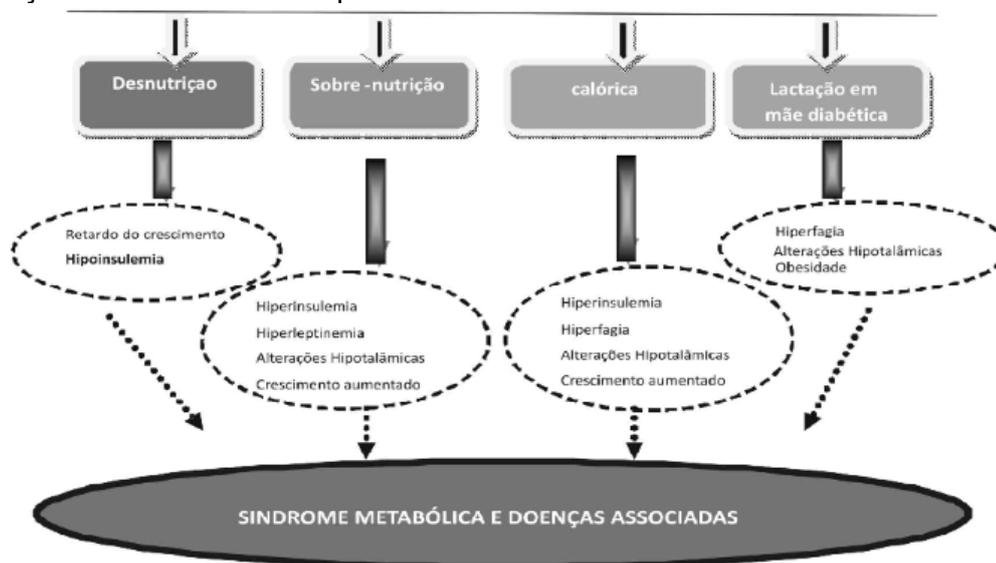
comparou e analisou o surgimento de doenças metabólicas com fatores de risco. Estudos em mulheres holandesas que sofreram escassez nutricional nos últimos trimestres gestacionais evidenciaram uma desnutrição fetal e risco aumentado de intolerância à glicose/resistência insulínica e obesidade na vida adulta (ROSEBOOM et al., 2001; RAVELLI et al., 1998).

Com base nesses ideais, pesquisadores formularam a hipótese da resposta adaptativa preditiva (GLUCKMAN; HANSON; SPENCER, 2005), cujo princípio elucida que adaptações morfofisiológicas inalteráveis, concedem proveito de sobrevivência quando os ambientes esperado e pósteros são harmônicos. Distintivamente do conceito do fenótipo poupador, visto que o mesmo não explica a existência de adaptações a longo prazo e persistentes no organismo, as respostas adaptativas predizem os ajustes fisiológicos que atuam nesse processo duradouro a longo prazo, de modo a proporcionar a sobrevivência do organismo pelo menos até a fase reprodutiva (SILVEIRA et al., 2007).

2.2.2 Nutrição como fator preditivo a doenças crônicas não-transmissíveis

A escassez nutritiva no início gestacional apresentou um perfil lipídico aterogênico, ou seja, gordura capaz de causar aterosclerose, aumento do fibrinogênio, além de Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado, trazendo um maior risco cardiovascular (ROSEBOOM et al., 2000). Os recém-nascidos que foram expostos à subnutrição nos primeiros três meses de gestação, apresentavam diferenças nas medidas corporais, como forma, tamanho e composição. Estes dados salientaram que alterações nutricionais na gestação podem contribuir para o aparecimento de doenças crônicas no indivíduo adulto sem que haja comprometimento no crescimento do recém-nascido, visto que o mesmo somente se altera se o insulto for nos últimos meses da gestação (ROSEBOOM et al., 2001).

Figura 2 - Efeitos da programação metabólica devido às experiências nutricionais alteradas no pós-natal imediato: Alterações nos padrões nutricionais que ocasionam em programações metabólicas susceptíveis a síndrome metabólica.



Fonte: Adaptado de Patel e Srinivasan, 2010.

Barker (1998) e Nyirenda et al (1998), evidenciaram em seus estudos que as fisiopatologias no adulto podem sim serem induzidas pela manipulação do ambiente intrauterino e comprovaram que o feto ou neonato, quando exposto a um ambiente não habitual em uma fase do crescimento, resultam em respostas adaptativas fixas como as evidenciadas no estudo de Langley-Evans et al. (1996a), no qual ratas submetidas a uma dieta hipoproteica no período gestacional dão vida a prole com hipertensão ao longo da vida.

Embora o indivíduo cresça sob uma oferta adequada de nutrientes, se no período pré-natal a oferta nutricional era escassa, há uma divergência entre o que se prevê e as reais condições nas quais o indivíduo se desenvolveu, provocando o risco aumentado de doenças em longo prazo (SILVEIRA et al., 2007). Barker então, sugeriu que uma redução da sensibilidade à insulina traria benefícios a sobrevivência do indivíduo nas situações de escassez nutricional. Não obstante, um desequilíbrio metabólico seria provocado se o ambiente nutricionalmente farto se consumasse, elevando o risco de doenças cardiometabólicas. Esses conceitos resultaram nas hipóteses do fenótipo poupador e da resposta adaptativa preditiva (SECO; MATIAS, 2009; SILVEIRA et al., 2007).

O BPN tem sido considerado como fator de risco para inúmeros problemas na infância, adolescência e na fase adulta. Há aproximadamente vinte

anos, inúmeros estudos e pesquisas têm investigado algumas associações entre baixo peso ao nascer (peso inferior a 2.500g) e a ocorrência de sobrepeso e obesidade na fase adulta. Além de interferências no estado nutricional, doenças como hipertensão arterial, aterosclerose e diabetes tipo 2 têm sido referidas como consequências tardias do crescimento fetal insuficiente (ALVES et al., 2016). Em analogia a isso, outros estudos evidenciam que um maior peso ao nascer (igual ou superior a 4.000g) também é considerado como fator de risco para obesidade posteriormente (ROSSI; VASCONCELOS, 2010).

Durante a gravidez humana, tanto o peso ao nascimento como o peso placentário são influenciados pela desordem de macronutrientes na dieta. A energia procedente de proteínas está associada positivamente com o BPN e Hipertensão Arterial (HTA). Em contrapartida, a energia adquirida dos hidratos de carbono relaciona-se negativamente como índice ponderal da criança ao nascer (MOORE et al., 2004). Contudo, o abuso na ingestão de proteínas animais associa-se à restrição dos hidratos de carbono e a um aumento da Tensão Arterial (TA) na descendência, devido a um stress metabólico pelo acúmulo de aminoácidos essenciais, sem aplicabilidade (SHIELL et al, 2001).

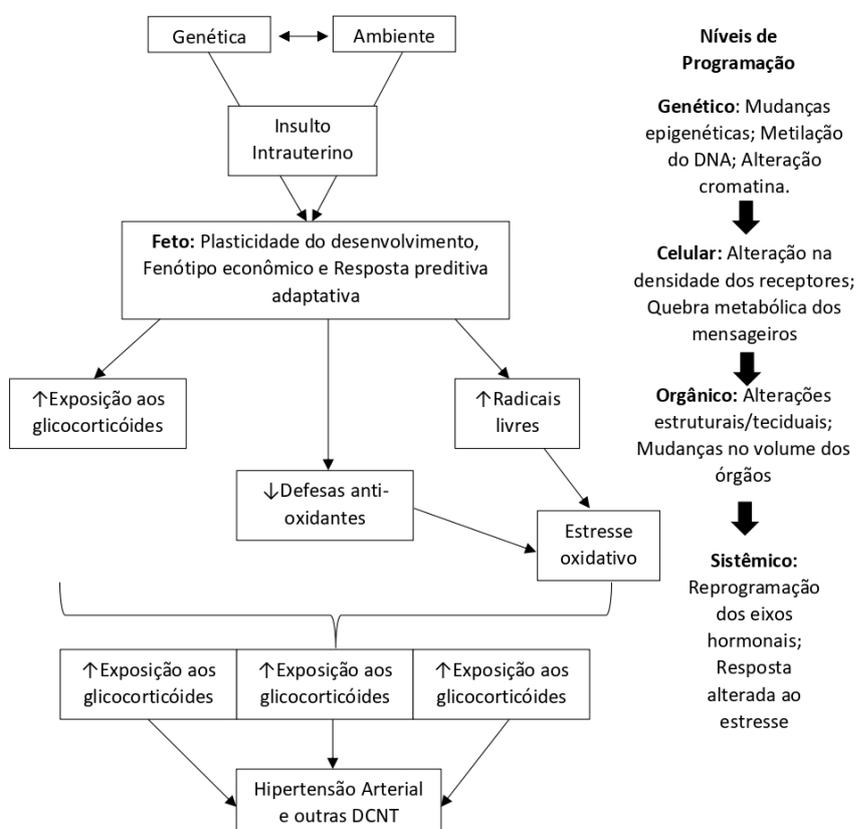
O efeito do peso ao nascer na TA é calcado através do padrão de crescimento durante a infância. O efeito é estendido em crianças com menor peso e estatura ao nascimento e que mantém taxas de crescimento lentas nos primeiros anos de vida, mas que aceleram o crescimento tardiamente, de forma a atinjam medidas antropométricas na média ou superiores para o padrão idade–crescimento compensatório (HUXLEY; SHIELL; LAW, 2000).

O BPN pode ter várias razões e origens. O termo “*maternal constraint*” (Restrição Materna) refere-se a um conglomerado de processos mal determinados, nos quais fatores maternos e intrauterinos limitam o desenvolvimento e crescimento fetal, por conjectura da diminuição na disponibilidade nutricional e/ou alterações metabólicas e hormonais. Da mesma maneira, pode derivar de alterações no aporte substancial ao feto, a exemplo das mães de baixo peso e estatura ou até mesmo por aumento das exigências do feto, como no caso de gravidez gemelar (GLUCKMAN; HANSON, 2004). É um processo fisiológico importante na regulação do crescimento fetal, limitando-o de forma a proteger a mãe e/ou o feto e promover uma gravidez de termo (OUNSTED et al., 2008; WALTON, 1938).

2.2.3 Programação metabólica decorrente de fatores epigenéticos

Dos mecanismos que explicam a origem intrauterina de doenças no adulto, o mais aceito é o da programação fetal, no qual um estímulo ou insulto num período crítico da vida ainda no útero, produz alterações no desenvolvimento e metabolismo trazendo consequências permanentes a longo prazo. Destes, os mais estudados são as alterações nutricionais no feto e a exposição a níveis elevados de glicocorticóides, além de fenômenos genéticos e epigenéticos (SECO; MATIAS, 2009). Glicocorticóides pré-natais alteram a taxa de maturação de inúmeros órgãos. Alguns dos efeitos são temporários e outros persistentes ao longo da vida (SECKEL et al., 2000), aumentando, por exemplo, a pressão arterial e os níveis séricos de glicose no sangue em adultos (TONOLO et al., 1988).

Figura 3 - Sumário da “programação” fetal para as doenças dos adultos, (gene - célula – órgão- sistema) com as vias conhecidas e potenciais, por meio das quais o ambiente perinatal pode levar à disfunção vascular, hipertensão arterial e outras doenças crônicas não transmissíveis nos adultos.



Fonte – Adaptado de NUYT, 2008.

Embora a base de todas as estruturas internas e externas ocorra no período embrionário, em alguns órgãos vitais, o período crítico ocorre durante a fase fetal na qual se diferenciam em sistemas. Apesar disso, a duração das condições adversas nas quais o organismo é exposto também é de suma importância para o desencadeamento de distúrbios cardiometabólicos e mentais posteriormente (LANGLEY-EVANS, 2004). Os mecanismos básicos que constituem o estado de hiperinflamação contribuem no ambiente desfavorável para o crescimento fetal, ocasionando uma programação genética inapropriada (BALCI; ACIKEL; AKDEMIR, 2010). O genoma determina o potencial de crescimento intrauterino, porém o fator que determina o crescimento é o meio nutricional e hormonal no qual o feto se desenvolve, com ênfase no aporte de oxigênio nutrientes (OUNSTED, 1996).

A associação entre desenvolvimento fetal e doenças do adulto provoca alterações na expressão de alguns genes. É sistematizada através de mecanismos epigenéticos que ativam ou desativam os genes pela modelagem da transcrição do Ácido Desoxirribonucleico (DNA). A metilação do DNA inativa os genes e a acetilação de histonas os transcreve (BIRD, 2002). A hipótese é de que a subnutrição no período intrauterino e até mesmo pós-natal imediato, pode remodelar irreversivelmente a metilação do DNA, alterando a expressão de genes (SINCLAIR et al., 2007).

Ovelhas alimentadas com uma dieta carente de grupos metilo no período de periconcepção, têm descendentes com alterações na metilação do DNA do fígado no sentido da hipometilação ou desmetilação de determinados loci. Os fetos apresentam resistência insulínica e elevação da TA (SINCLAIR et al., 2007). Os achados condizem com estudos em ratas alimentadas com dieta hipoproteica durante a gravidez, nas quais seus descendentes apresentam hipometilação do DNA e, conseqüentemente, hiperexpressão de certos genes. As modificações na expressão de genes e na metilação do DNA revertem-se a dieta hipoproteica com suplementação de ácido fólico (LILLYCROP et al., 2005). Dados evidenciam que a modificação do ambiente intrauterino, influencia diretamente na expressão de genes via metilação de DNA ou de outros mecanismos epigenéticos, resultando assim, no aumento de predisposição à doença na vida futura (SECO; MATIAS, 2009).

Esta teoria estrutura-se no conceito de plasticidade fenotípica, ou seja, a capacidade de um genótipo originar modificações morfológicas e fisiológicas como resposta a diferentes exposições durante o seu desenvolvimento. O ajuste é

possível apenas durante períodos críticos do desenvolvimento, que para a grande parte dos órgãos e sistemas essenciais, se limita à vida intrauterina. Barker, para demonstrar o conceito, utiliza como exemplo as glândulas sudoríparas. Os recém-nascidos têm um número de glândulas, todas não operantes. Nos primeiros anos de vida, o número de glândulas que se torna operante é proporcional à temperatura a que a criança é exposta nesse período. Quanto maior a temperatura, mais glândulas são programadas para atuar. Após os três primeiros anos, o processo se conclui e o número de glândulas torna-se definitivo. Assim, a criança que foi submetida a elevadas temperaturas está melhor preparada para fazer um melhor arrefecimento corporal, preparando-a para sobreviver em ambientes mais quentes (BARKER; OSMOND, 2007).

2.2.4 Mecanismos de risco cardiovascular

Watkins e Fleming (2009), em seu estudo, sugerem que o sistema cardiovascular é particularmente vulnerável a algumas adversidades advindas da programação durante o período periconcepcional. Uma associação entre baixo peso ao nascer com alterações na vasodilatação endotelial, dependentes e independentes, assim como a diminuição da vasodilatação mediada por fluxo já foram constatadas em neonatos, crianças e adultos (LEESON, KATTENHORN et al., 2001; FRANCO, CHRISTOFALO et al., 2006). Estudos em animais com restrição do crescimento intrauterino devido à desnutrição materna reafirmam um comprometimento da vasodilatação endotelial na programação fetal da hipertensão arterial (LAMIREAU, NUYT et al, 2002; BRAWLEY, POSTON et al, 2003).

Níveis séricos de óxido nítrico e ácido úrico, também já foram associados ao BNP como marcadores de disfunção endotelial (HRACSKO, HERMESZ et al, 2009; LAUGHON, CATOV et al, 2009). Mecanismos que propõem uma explicação aos marcadores incluem uma redução na expressão e atividade das enzimas que catalisam a síntese do óxido nítrico que mantêm o tônus vascular (GIL, LUCAS et al, 2005; LIGI, GRANDVUILLEMIN et al, 2010).

A disfunção endotelial ocupa um papel importante na origem da hipertensão arterial devido à diminuição da produção e função do óxido nítrico além de alguns outros fatores vaso protetores, ou até mesmo devido uma produção exagerada de vasoconstritores pro-inflamatórios, ocasionado um aumento do tônus

vascular e contribuindo para a hipertensão, o remodelamento cardíaco e vascular (WONG et al, 2010).

O caráter elástico dos vasos é definido pela quantidade de elastina na Matriz Extracelular (ME). A ME é um tecido complexo e heterogêneo, tendo colágeno, elastina, glicoproteínas e proteoglicanos em sua composição. Além de proporcionar a totalidade prática da parede dos vasos, esses elementos possuem um conjunto de ligantes insolúveis induzindo a sinalização celular para o controle da propagação, diferenciação e migração. A quantidade da matriz extracelular sintetizada e a qualidade dos constituintes são fatores determinantes das alterações na rigidez vascular e hipertensão arterial (BRIONES, ARRIBAS et al, 2010).

O reservatório de elastina tem o seu auge no final da gestação, diminuindo logo após o nascimento e tendo vida média muito longa. Por esses motivos, um mecanismo que explica o processo de rigidez arterial seria uma deficiência na síntese da elastina na aorta e em outras grandes artérias (MARTYN e GREENWALD, 1997). Essa hipótese foi recentemente constatada por Burkhardt et al. (2009) que demonstraram uma menor quantidade de elastina em artérias de bebês PIG (BURKHARDT, MATTER et al., 2009).

O aumento da rigidez das paredes arterial, das arteríolas e dos capilares está associado à hipertensão e à aterosclerose em adultos (MEAUME, RUDNICH et al, 2001). A Rigidez Arterial (RA) foi corroborada em adolescentes e adultos jovens que nasceram com o peso abaixo da média desejada (LURBE, TORRO et al, 2003; OREN, VOS et al, 2003). Skilton et al. (2005) puderam observar um espessamento médio-intimal (marcador de aterosclerose) em aortas abdominais de crianças recém-nascidas pequenos para a sua idade gestacional sugerindo que as alterações se fazem presentes desde os primeiros dias de vida, assim quanto a vida intrauterina, atestando novamente a hipótese da programação intrauterina da hipertensão arterial (SKILTON, EVANS et al, 2005).

Há estudos e dados que corroboram de que a RA tenha origem genética complexa. Entretanto, a natureza dos seus genes e sua interação com o ambiente no desenvolvimento ainda é desconhecida. Há hipóteses de muitos genes que possam estar envolvidos no processo de alteração da estrutura e função da parede arterial, nas vias de sinalização e controle da matriz extracelular, assim como no

sistema adrenérgico e em outros sistemas vasoativos (CLEMITSON, DIXON et al., 2007; GRASSI, 2009).

A restrição do crescimento intrauterino está positivamente associada a alterações arteriais funcionais, como disfunção endotelial e estruturais como aumento da espessura da parede dos vasos contribuindo para o desenvolvimento aterosclerose precoce. Ademais, a mesma também se associa ao aumento da atividade simpática e com a diminuição de fatores de crescimento, contribuindo para as alterações estruturais (COSMI et al., 2011).

Alguns estudos epidemiológicos em populações de adultos e idosos fracassaram em demonstrar uma associação relevante entre o peso ao nascer e outros parâmetros de rigidez arterial, embora a mesma com a pressão arterial tenha sustentada nesses grupos. Uma das explicações deve-se ao fato de que as medidas da rigidez arterial estejam ligadas principalmente às propriedades de elasticidade arterial, hipertrofia fibrocelular e hiperplasia intimal, além desses parâmetros serem influenciados por processos ateroscleróticos com o passar dos anos, mascarando alguns efeitos modificadores com o avançar da idade, essas medidas sejam mais influenciadas pelos processos ateroscleróticos, o que poderia mascarar os efeitos modificadores mais brandos (BRUNO et al., 2015).

2.3 Respostas adaptativas e estratégias de reversão

Estudos nos últimos anos demonstram uma conexão positiva entre eventos nos estágios iniciais da vida, como os primeiros mil dias ou primeira infância, e o risco de estarem susceptíveis a enfermidades no decorrer da vida. O ambiente materno está relacionado aos fatores que podem influenciar o desenvolvimento de órgãos e tecidos e sistemas da criança, assim como nos primeiros anos na vida da criança (VILLARES, 2016).

Diante quaisquer restrições ao crescimento intrauterino (RCIU), sucede-se um período compensatório, com um rápido crescimento, ocorrendo principalmente nas primeiras semanas após o nascimento. Geelhoed e Jaddoe (2010), propuseram que a aceleração do crescimento pode trazer consequências adversas futuramente, sugerindo também, que recém-nascidos RCIU e com um crescimento após o nascimento acelerado têm um risco aumentado de doença cardiovascular.

Dover (2009), sugere que estas adaptações ao ambiente intrauterino e pós-natal definem padrões de comunicação entre os genes que controlam funções celulares e orgânicas, permitindo assim, que o indivíduo sobreviva à vida a esses períodos, porém, trazendo consequências adversas na vida póstera. Posto isso, alguns conceitos e procedimentos são aceitos como mecanismos de reversão, sendo eles a necessidade de uma rápida recuperação do peso dos recém-nascidos prematuros ou com baixo peso, além da utilização de fórmulas e substratos enriquecidos com uma suplementação alimentar (GILLMAN, 2005).

Evidências epidemiológicas e experimentais constataram a nutrição fetal como um regulador-chave do crescimento fetal, trazendo assim, a importância do conhecimento no período periconcepcional, afirmando também de que uma nutrição materna desfavorável pode ter efeitos a longo prazo na descendência e dos programas de suplementação nutricional específicos durante o período gestacional (LIGUORI et al., 2010).

Nos primeiros anos de vida a nutrição é fundamental para um bom desenvolvimento físico e mental. As primeiras experiências nutricionais são capazes de programar o padrão metabólico por toda a vida, podendo aumentar ou diminuir as chances do desenvolvimento de doenças crônicas futuramente (PARADA et al., 2007). Alimentos funcionais como frutas cítricas, alho, cebola, gengibre, brócolis, podem alterar a metilação do DNA transformando a expressão genica. Além disso, determinadas modificações podem regredir alguns processos patológicos (DEBUSK et al., 2005).

Existem métodos, como determinantes dietéticos, comportamentais e de saúde, que possibilitam o alcance de um ótimo crescimento e desenvolvimento fetal e infantil. Contudo, os mesmos são diretamente sensibilizados pela segurança alimentar latente, condições ambientais e socioeconômicas (CUNHA; LEITE; ALMEIDA, 2015). De acordo com estudos realizados, as complicações adversas de uma restrição do desenvolvimento fetal e mecanismos epigenéticos associados podem ser minimizadas ou até mesmo revertidas com intervenções nutricionais, como a suplementação de folato ou até mesmo por intervenções endocrinológicas com administração de leptina no período neonatal atuando no controle do apetite (CONEN et al., 2010).

A suplementação de ferro durante o período gestacional faz-se necessária devido à dificuldade em se atingir uma ingestão adequada desse mineral

somente com a dieta. A deficiência do ferro induz a redução da síntese de hemoglobina pela mãe, transporte de oxigênio, além de contribuir desfavoravelmente no desenvolvimento do feto, podendo induzir a prematuridade e BPN. No que se diz respeito ao ácido fólico, o mesmo regula e induz a síntese de DNA, tornando-o extremamente necessário durante a gestação, expandindo o volume sanguíneo e o crescimento do tecido materno, reduzindo também, os riscos de defeitos no tubo neural (CUNHA; LEITE; ALMEIDA, 2015).

Dito isso, faz-se necessária uma oferta nutricional apropriada, incluindo uma dieta materna equilibrada desde o início da gestação além dos primeiros seis meses do bebê com o aleitamento materno exclusivo (AME), a mesma maneira que a mesma deve ser acompanhada por água e alimentos ricos em vitaminas, proteínas e sais minerais (ZORZETTO, 2011). Contudo, uma alimentação adequada não é suficiente para garantir um crescimento ideal. Portanto, a estimulação de uma alimentação saudável desde a primeira infância, desempenha uma grande importância no processo de formação do cérebro (CUNHA; LEITE; ALMEIDA, 2015).

Visto que O *catch up* do crescimento na infância, principalmente nos primeiros anos de vida, apesar de já ser bastante utilizado, merece maior tribulação, no que se diz respeito ao detalhamento de qual modelo é o mais adequado para cada criança devido a uma velocidade de ganho de peso na primeira infância apresentam maiores taxas de hipertensão arterial na vida adulta (BARKER et al., 2005; ERICKSSON et al., 1999).

Apesar de poucos estudos que comprovem a eficácia de uma intervenção pré-natal no que se diz respeito à doença cardiovascular no adulto, estudos demonstram a importância na atuação em casos de restrição de crescimento intrauterino diagnosticada precocemente, podendo assim revertê-la (WULF, 2011). Subsequentemente, a identificação dos eventos e genes envolvidos no processo da programação metabólica é de suma importância, visto que, ao identificar os marcadores epigenéticos correlacionados ao risco de doenças metabólicas, permitindo identificar os indivíduos com risco metabólico aumentado, podem ser implementadas estratégias de prevenção precocemente, pautadas num hábito de vida mais saudável e intervenções nutricionais evitando assim, patologias futuras como a DM2 e DCV (COSMI et al., 2011).

A desordem energética durante o período gestacional é um importante fator que sensibiliza a relação entre nutrição materna e o peso ao nascimento.

Mulheres subnutridas, principalmente de comunidades rurais nos países em desenvolvimento, têm cargas mais elevadas de atividade física devido a rotina no trabalho agrícola e atividades domésticas e seus filhos apresentam um menor peso ao nascimento (RAO et al., 2003; LIMA et al., 1999).

A repercussão do exercício acerca dos parâmetros fisiológicos da maternos, como fluxo de sangue placentário e o conteúdo de oxigênio e nutrientes percorrendo as artérias, se altera com o tipo, frequência, duração e intensidade do esforço físico, da mesma maneira que o nível de predisposição física materna e o período gestacional no qual o planejamento de exercícios físicos se iniciou (CLAPP, 2006).

A atividade física leve durante a gestação desencadeia um aumento no volume sanguíneo no espaço intervilosos, no volume plasmático materno de repouso, função placentária, débito cardíaco e taxa de crescimento e desenvolvimento fetal (CLAPP et al., 2002). A prática também produz um aumento na disponibilidade de glicose no espaço placentário em resposta ao treinamento repercutindo positivamente no crescimento fetal (CLAPP, 2006). O mecanismo de ação engloba a regulação da síntese e a liberação de peptídeos que estimulam o crescimento, como por exemplo, as somatomedinas (fator de crescimento similar à Insulina - IGF) dentro do útero (CLAPP, 2006). No Brasil, diversas medidas vêm sendo tomadas pelo Ministério da Saúde com o intuito de amplificar o acesso das mulheres no que se diz respeito ao acompanhamento pré-natal (BRASIL, 2009).

3 METODOLOGIA

Para alcançar os objetivos desse estudo, este foi delimitado a partir dos critérios estabelecidos na revisão de literatura por meio da seleção de trabalhos publicados em revistas científicas. O levantamento bibliográfico e de dados, baseados em artigos científicos e em ensaios clínicos sobre os fatores de risco cardiovasculares advindos da programação metabólica, foram encontrados em portais periódicos online e publicados em base de dados como Scielo, Pubmed, MEDLINE e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os termos buscados foram 'doença cardiovascular', 'Programação metabólica', 'DOHaD', 'nutrição na programação fetal', 'doenças cardiovasculares e DOHaD', 'Teoria de Barker' e 'reversão e

prevenção da programação metabólica'. Os filtros utilizados para a busca foram artigos de revisão de literatura nos últimos dez anos e artigos originais.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Resultados

Figura 4 - Fluxograma de artigos e estudos selecionados para os resultados obtidos através de uma revisão bibliográfica

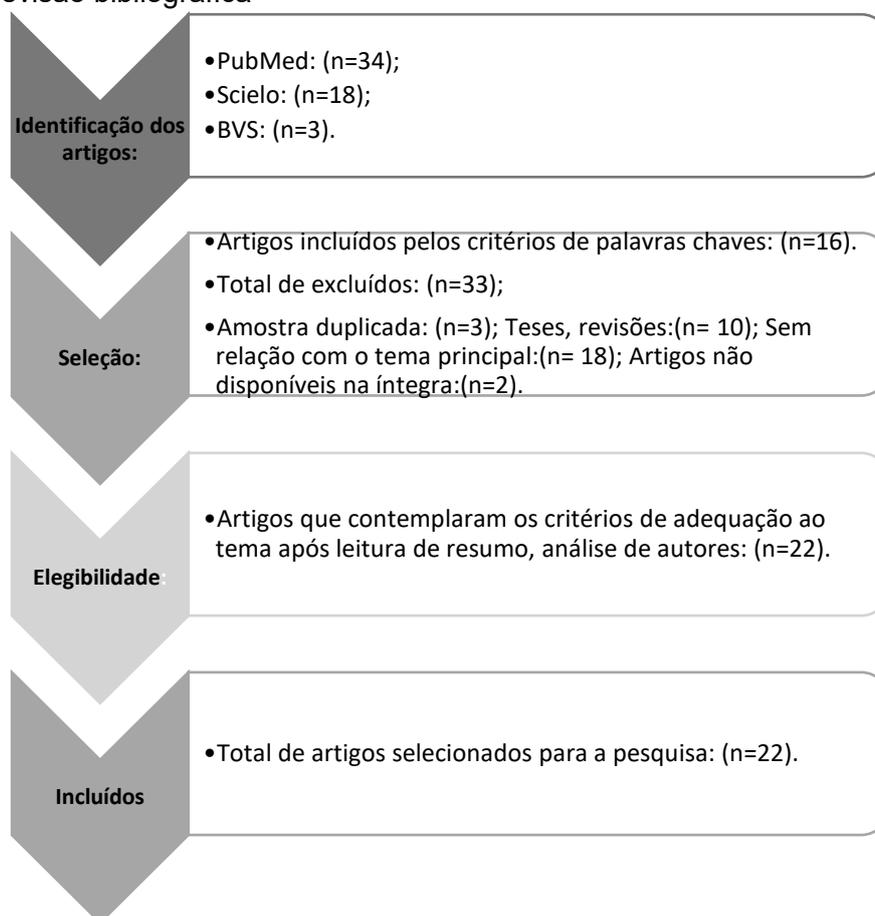


Tabela 1 – Tabela referente aos trabalhos utilizados para coletar os resultados e discussões da pesquisa. Os mesmos foram organizados segundo seu título, ano, autor principal, revista, metodologia e resultados.

Título	Ano	Autor	Revista	Metodologia	Resultados
The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes.	2000	Forsen et al.	Annals of Internal Medicine	7086 pessoas nascidas entre 1924 a 1933, analisado uma associação do ganho ponderal na infância, desencadeando	Desequilíbrio entre o crescimento do feto no seu desenvolvimento intrauterino e pós-natal é um pressagiador para DM2.

				diabetes miellitus tipo 2 (DM2), e o peso ao nascimento.	
Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby.	2003	Yajnik et al.	International Journal of Obesity	631 bebês nascidos em zonas rurais da Índia e 338 bebês nascidos na Inglaterra para examinar o tamanho corporal e as medidas de gordura de bebês nascidos na Índia rural e compará-los com bebês brancos caucasianos nascidos em um país industrializado.	Os recém-nascidos indianos em comparação aos britânicos eram menores em quase todas as medidas, em exceção ao marcador de adiposidade abdominal e níveis mais elevados de insulina no cordão umbilical.
Obesity and diabetes genes are associated with being born small for gestational age: results from the Auckland Birthweight Collaborative study.	2010	Morgan et al.	BMC Medical Genetics	Relação entre bebês prematuros e os polimorfismos de nucleotídeos ligados a obesidade e/ou a DM2 com 227 crianças prematuras e 319 crianças com peso dentro dos padrões ao nascer.	As variações genéticas em genes específicos foram associadas com PIG e apoiam o conceito de que fatores genéticos associados à obesidade e / ou diabetes tipo 2 são mais prevalentes em pessoas nascidas PIG em comparação com pessoas nascidas AIG.
Weight in infancy and death from ischaemic heart disease.	1989	Barker et al.	The Lancet	5.654 homens nascidos durante 1911-30 foram rastreados com peso na infância registrado. 92,4% foram amamentados para analisar se influências ambientais que prejudicam o crescimento e o desenvolvimento no início da vida podem ser fatores de risco para doença isquêmica do coração.	Homens com peso mais baixo ao nascer e com um ano de idade tiveram as maiores taxas de mortalidade por doença isquêmica do coração.

Can confounding by sociodemographic and behavioural factors explain the association between size at birth and blood pressure at age 50 in Sweden?	1997	Koupilova I et al.	J Epidemiol Community Health	1.333 homens nascidos em 1920-24 e um subconjunto de 615 homens para análises, incluindo as primeiras circunstâncias sociais, para avaliar se a confusão socioeconômica explica a relação entre o tamanho ao nascer e a pressão arterial aos 50 anos.	Peso ao nascer é inversamente relacionado ao consumo hipercalórico pós-natal.
Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease.	1996	Frankel et al.	The Lancet	1258 homens, com idades entre 45 e 59 anos com registros de peso ao nascer e análise de doenças coronarianas fatais e não fatais durante dez anos de estudos.	Maior peso ao nascer está relacionado positivamente com o desenvolvimento de doenças coronárias.
Sick individuals and sick populations.	1985	Rose G.	Int J Epidemiol	Hipótese da Tensão Arterial (TA) ser uma das consequências de maior incidência no que diz respeito a associação ao peso ponderal ao nascimento.	Existência da relação inversa entre peso ao nascer e tensão arterial na infância e vida adulta
The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature.	2000	J Hypertens	J Hypertens	Atualização do estudo de Rose G, 1995 com 444.000 novos indivíduos de ambos os sexos.	Diminuição da TA com o aumento ponderal ao nascimento.
Self-perpetuating effects of birth size on blood	2003	Ylihärälä et al.	Hypertension	500 hipertensos já tratados retirados de outras 7086 pessoas na amostra geral	TA mais elevada nos indivíduos com menor peso ao nascer, constatando que o aumento de 1kg no peso

pressure levels in elderly people.					da criança ao nascer, diminuiria a pressão arterial sistólica e não havendo associação entre TA e peso nos indivíduos normotensos do estudo.
Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women.	2005	Rich-Edwards et al.	BMJ	66.111 enfermeiras acompanhadas desde 1976 que nasceram de gravidez única e que relataram seu peso ao nascer em 1992.	Para cada 1 kg de peso a mais ao nascimento, o risco de doença coronária diminuiu 23%, verificando também que nos recém-nascidos registrados com baixo peso ao nascer, o risco cardiovascular não evolui se os mesmos mantiverem o Índice de Massa Corporal (IMC) controlados no decorrer da vida.
Adiposidade em adolescentes e obesidade materna.	2001	Garnett et al.	Revista de Nutrição	Investigar a relação entre tamanho ao nascer com o aumento da gordura abdominal, hipertensão, hiperlipidemia e hiperinsulinemia, pôde constatar a relação positiva entre o peso ao nascimento e a distribuição de adiposidade em 255 crianças.	Crianças nascidas com o menor peso ao nascer apresentaram um percentual de gordura maior e adiposidade abdominal entre os seus sete e oito anos de idade, visto que o estudo foi realizado entre crianças nessa faixa etária.
Peso ao nascer e obesidade em crianças e adolescentes : uma revisão sistemática.	2010	Rossi, Vasconcelos.	Revista Brasileira de Epidemiologia	Revisão de literatura	Em ambas as categorias predominou a associação entre elevado peso ao nascer e sobrepeso/obesidade.
Birthweight and risk factors for cardiovascular diseases in Japanese	2007	Kaneshi et al.	Pediatr Int.	A relação entre o peso ao nascimento e fatores de risco para doenças ateroscleróticas entre 330 crianças japonesas entre 7 e 12 anos.	A adiponectina foi constatada como fortemente preditiva para o aumento de colesterol/lipoproteína. Contudo, pôde-se

school children.					constatar também uma maior relação entre o ganho acelerado de peso com os níveis séricos do que com o baixo peso ao nascer.
Crescimento precoce e morte por doença cardiovascular em mulheres	1993	Osmond et al.	BMJ	Relação entre o crescimento intrauterino e mortes por doenças cardiovasculares com uma amostra de 15.726 pessoas.	Indivíduos com menor peso ao nascer e até um ano de idade tinham risco maior para acidentes vasculares cerebrais e doenças cardometabólicas na vida adulta.
Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976.	1997	Rich-Edwards et al.	BMJ	Examinar a associação entre peso ao nascer e doença cardiovascular não fatal em adultos, controlando possíveis fatores de confusão, realizado com 121700 mulheres acompanhadas desde 1976.	O surgimento de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral aumentavam de acordo com a diminuição do peso ao nascimento.
Efeito do ano de nascimento no peso ao nascer e obesidade na idade adulta: comparação entre indivíduos nascidos antes e durante a Grande Depressão na Islândia.	2012	Imai et al.	PLoS ONE	Investigando o impacto da exposição ambiental pré-natal e comparando 2.750 participantes nascidos entre 1925-1929 e 1930-1934.	Mulheres com baixo peso ao nascer apresentavam um Índice de Massa Corpórea (IMC) mais elevado durante a vida adulta.
Association between size at birth, truncal fat and obesity in adult life and its contribution to blood pressure and	2004	Gunnarsdottir et al.	Eur J Clin Nutr.	Avaliar a relação entre o tamanho ao nascer e a obesidade, bem como a gordura troncular, e sua contribuição para o risco cardiovascular em uma população de alto peso ao nascer entre 1874 homens e 1833 mulheres nascidos	Tamanho ao nascer. Medidas de peso, altura e espessura de dobras cutâneas em adultos, pressão arterial sistólica e diastólica, doença cardíaca coronária (CHD) fatal e não fatal.

coronary heart disease ; study in a high birthweight population.				durante 1914-1935.	
DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconcepti onal B vitamin and methionine status.	2007	Sinclair et al.	Proc Natl Acad Sci U S A.	Ovelhas submetidas a uma restrição no fornecimento de vitaminas B (B12 e folato) e metionina.	Reduções em insumos dietéticos específicos de metionina e folato durante o período periconcepcional podem acarretar alterações epigenéticas generalizadas na metilação do DNA na prole e modificar seus fenótipos relacionados à saúde na vida adulta.
Adiposidade em adolescentes e obesidade materna	2011	Frutoso et al.	Revista de Nutrição	Amostra de 660 estudantes de 8 a 18 anos de idade, ajustando as variáveis socioeconômicas, biológicas, habituais e peso ao nascer.	A obesidade materna acarreta em um risco quase seis vezes maior de o filho também seja obeso, quando comparado a um cuja mãe possui todas as variáveis em equilíbrio, não trazendo um quadro de obesidade que afeta diretamente a saúde do seu descendente.
Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study.	2011	Rao et al.	J Nutr.	797 mulheres indianas de zonas rurais, e que tinham alimentação principalmente à base de micronutrientes como vegetais verdes e frutas durante a gravidez.	Associação positiva da ingestão nutritiva com o peso ao nascer e a tolerância à glicose posteriormente.
Ingestão de energia e proteína na gravidez	2012	Kramer e Kakuma	Cochrane Database Syst Rev.	Ensaio controlado de recomendação dietética para aumentar ou reduzir a ingestão de	A influência do peso ao nascimento é pequena na vida adulta, mesmo em mulheres

				energia ou proteína, ou da suplementação ou restrição real de energia ou proteína durante a gravidez.	subnutridas, e que somente a suplementação equilibrada de proteínas/energia promove uma melhor a taxa de crescimento.
Effect of maternal calcium intake during pregnancy on children's blood pressure: a systematic review of the literature.	2007	Bergel e Barros	BMC Pediatr	Uma revisão sistemática para identificar estudos randomizados, quase randomizados e de coorte relatando a relação entre a pressão arterial dos filhos ou a incidência de hipertensão e os níveis de ingestão de cálcio na dieta materna durante a gravidez, seja por meio de suplementos (ou seja, pílulas) ou alimentos. MEDLINE, EMBASE e o Cochrane Library Registry foram pesquisados em busca de estudos relevantes.	Evidências na literatura apoiam uma associação entre a ingestão materna de cálcio durante a gravidez e a pressão arterial dos filhos.

4.2 Discussões

4.2.1 Síndrome Metabólica

Aliada como avanço da urbanização, o sedentarismo ocasionou mudanças na qualidade de vida da população (Brasil, 2006). A nova dinâmica social implica no crescimento do sedentarismo e da obesidade e, conseqüentemente, de Síndrome Metabólica (SM) que representa nos dias atuais 11,7% das mortes em países desenvolvidos (DALACORTE, 2008).

No estudo corte finlandês realizado por Forsen et al., no ano de 1971 e desenvolvido com 7086 pessoas nascidas entre 1924 a 1933 no Hospital Central Universitário de Helsinki, pôde ser analisado uma associação do ganho ponderal na infância, desencadeando Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), e o peso ao nascimento. Assim como na hipertensão arterial, o desequilíbrio entre o crescimento do feto no

seu desenvolvimento intrauterino e pós-natal é um pressagiador para DM2 (FORSEN et al., 1971).

Estudos prospectivos de Yajnik et al. (2003), na Índia, em cooperação com Barker et al., compararam medidas antropométricas de 338 recém-nascidos em Southampton, na Inglaterra e 631 de seis diferentes zonas rurais da Índia, tendo em vista que as medidas antropométricas maternas são fatores reguladores do crescimento e desenvolvimento fetal (YAJNIK et al. 2003).

Os recém-nascidos indianos em comparação aos britânicos eram menores em quase todas as medidas, em exceção ao marcador de adiposidade abdominal e níveis mais elevados de insulina no cordão umbilical (YAJNIK et al. 2003). Na primeira infância, os bebês apresentaram taxas mais elevadas de resistência insulínica, relacionada inversamente com o peso ao nascer e maior a taxa de crescimento, evidenciando a vulnerabilidade ao surgimento de distúrbios metabólicos futuros (YAJNIK et al. 2003).

A hipótese de que polimorfismos de genes associados à DM2 estão relacionados ao aumento da adiposidade na vida adulta desencadeou um estudo de coorte por Morgan et al. (2010) testando a relação entre bebês prematuros e os polimorfismos de nucleotídeos ligados a obesidade e/ou a DM2, no qual utilizaram dados de 227 crianças prematuras e 319 crianças adequadas para sua idade gestacional. Alguns genes que estavam relacionados à DM2 nos adultos e com o gene da secreção insulínica indicando uma redução da mesma, prevaleceram nas crianças pequenas à sua idade gestacional, indicando também uma compatibilidade à hipótese de que a redução da secreção insulínica ainda na fase uterina acarreta em uma diminuição ponderal da criança ao nascer e aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 na vida adulta (MORGAN et al.,2010).

4.2.2 Conceito DOHaD em associação a susceptibilidade a doenças cardiometabólicas

A programação fetal proposta por Barker em 1989 refere-se a estímulos ocorridos nos primeiros momentos da vida que podem desencadear alterações metabólicas permanentes nos indivíduos, como o baixo peso ao nascer sendo um fator de predisposição a doenças cardiovasculares, não sendo limitada somente ao ambiente intrauterino mas também à infância na qual os órgãos e sistemas do ser

humano continua se adaptando aos diferentes estímulos que o mesmo recebe (BARKER, 1989).

Em populações com dados antropométricos do nascimento e primeira infância armazenados e idade acima de vinte anos, houveram estudos de corte com 5.654 homens nascidos durante 1911 e 1930 que nasceram em seis distritos de Hertfordshire, Inglaterra. O estudo trouxe uma associação inversa entre risco de doença coronariana na vida adulta e o baixo índice ponderal ao nascimento evidenciando maiores taxas de mortalidade por doenças isquêmicas cardíacas, podendo assim constatar a hipótese assim pesquisada por Barker e colaboradores (1989) acerca dos insultos em épocas chaves do desenvolvimento e doenças cardiometabólicas (BARKER et al., 1989).

A associação do baixo peso ao nascer e o surgimento de doenças coronarianas na vida adulta também podem ser provenientes de fatores sociodemográficos como classe social e estatuto socioeconômico, comportamentais como a idade materna, hábitos alimentares da mãe no período gestacional e pós-natal. A relação pôde ser constatada por Koupilová e colaboradores (1997) com 1333 homens nascidos em 1920-24 na Suécia avaliando o tamanho ao nascer com a pressão arterial aos 50 anos; um outro estudo de coorte prospectivo no sudoeste da Inglaterra com 3769 crianças propondo que o peso ao nascer é inversamente relacionado ao consumo hipercalórico pós-natal (SHULTIS WA et al., 2005).

Além de um outro estudo prospectivo em Caerphilly, South Wales, que incluiu 1258 homens, com idades entre 45 e 59 anos com registros de peso ao nascer e análise de doenças coronarianas fatais e não fatais durante dez anos de estudos. O mesmo relacionou o maior peso ao nascer com o menor risco de doenças coronárias (Frankel S et al. 1996).

A alteração da Pressão Arterial (PA) é uma das consequências de maior incidência no que diz respeito a associação ao peso ponderal ao nascimento. Uma revisão sistemática realizada por Rose G. em 1985, que incluiu mais de 66.000 indivíduos, concluiu haver evidência a existência da relação inversa entre peso ao nascer e tensão arterial na infância e vida adulta (ROSE G, 1985). Nos anos 2000, através de Huxley et al., houve uma atualização do estudo, incluindo 444.000 novos indivíduos de ambos os sexos, que evidenciou a diminuição da TA com o aumento ponderal ao nascimento (HUXLEY et al., 2000).

Ainda a respeito da PA, em um outro estudo realizado por Ylihärsilä et al. em 2003, com uma amostra de 500 hipertensos já tratados retirados de outras 7086 pessoas, a mesma mostrou-se mais elevada nos indivíduos com menor peso ao nascer, constatando que o aumento de 1kg no peso da criança ao nascer, diminuiria a pressão arterial sistólica e não havendo associação entre TA e peso nos indivíduos normotensos do estudo (YLIHÄRSILÄ et al., 2003).

Foi demonstrada por Rich-Edwards et al. em 2005, num estudo de coorte longitudinal que abrangeu 66.111 enfermeiras acompanhadas desde 1976 que nasceram de gravidez única e que relataram seu peso ao nascer em 1992, que nesta população feminina, para cada 1 kg de peso a mais ao nascimento, o risco de doença coronária diminuiu 23%, verificando também que nos recém-nascidos registrados com baixo peso ao nascer, o risco cardiovascular não evolui se os mesmos mantiverem o IMC controlados no decorrer da vida (RICH-EDWARDS et al., 2005).

No estudo transversal com 255 crianças, realizado por Garnett et al. em 2001 e com o objetivo de investigar a relação entre tamanho ao nascer com o aumento da gordura abdominal, hipertensão, hiperlipidemia e hiperinsulinemia, pôde constatar a relação positiva entre o peso ao nascimento e a distribuição de adiposidade. Verificou-se então, que as crianças nascidas com o menor peso ao nascer apresentaram um percentual de gordura maior e adiposidade abdominal entre os seus sete e oito anos de idade, visto que o estudo foi realizado entre crianças nessa faixa etária (GARNETT et al., 2001).

Resultados opostos aos encontrados por Garnett foram encontrados em uma revisão sistemática realizada e publicada por Rossi e Vasconcelos em 2010, nas quais as associações encontradas na literatura, evidenciou uma maior relação do sobrepeso e obesidade posteriormente naqueles que nascem com o peso mais elevado (ROSSI, VASCONCELOS, 2010).

A relação entre o peso ao nascimento e fatores de risco para doenças ateroscleróticas foi avaliada por Kaneshi et al. no ano de 2007 em 330 crianças japonesas entre 7 e 12 anos em Okinawa, Japão. No estudo, alguns elementos metabólicos foram relacionados, como a concentração sérica lipídica, apolipoproteínas, ácido úrico, glicose insulina e a adiponectina sérica. A adiponectina foi constatada como fortemente preditiva para o aumento de colesterol/lipoproteína. Contudo, pôde-se constatar também uma maior relação entre

o ganho acelerado de peso com os níveis séricos do que com o baixo peso a nascer. (KANESHI et al., 2007).

Osmond e colaboradores em 1993, com o objetivo de determinar se a relação entre o crescimento intrauterino e mortes por doenças cardiovasculares em homens também afetaria as mulheres, através de dados coletados entre os anos de 1911-1930, com uma amostra de 15.726 pessoas, incluindo homens e mulheres, realizou estudos em Hertfordshire no Reino Unido observando assim, que indivíduos com menor peso ao nascer e até um ano de idade tinham risco maior para acidentes vasculares cerebrais e doenças cardiometabólicas na vida adulta, reafirmando assim, a hipótese do DOHaD (OSMOND et al., 1993).

Posteriormente, outro estudo com o objetivo também de examinar a associação entre peso ao nascer e doença cardiovascular não fatal em adultos, controlando possíveis fatores de confusão, realizado com 121700 mulheres acompanhadas desde 1976, por Rich-Edwards et al. em 1997, reafirmou a associação, ao demonstrar que o surgimento de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral aumentavam de acordo com a diminuição do peso ao nascimento (RICH-EDWARDS et al., 1997).

Em Reykjavik, Islândia, em 2012, um estudo realizado por Imai e seus colaboradores, investigando o impacto da exposição ambiental pré-natal e comparando 2.750 participantes nascidos entre 1925-1929 e 1930-1934 concluiu que as mulheres com baixo peso ao nascer apresentavam um IMC mais elevado durante a vida adulta (IMAI et al., 2012). Já em outro estudo com a mesma população, Gunnarsdottir et al. em 2004, observou 1874 homens e 1833 mulheres e constatou que o peso ao nascer está associado ao IMC adulto e inversamente associado à gordura abdominal, visto que ambos são parâmetros preditivos às doenças cardiovasculares (GUNNARSDOTTIR et al., 2004).

Existem, portanto, estatísticas que evidenciam a influência da modificação do ambiente intrauterino na expressão de genes fetais através da metilação do DNA ou de alguns outros mecanismos epigenéticos que resultam na tendência a doenças metabólicas na vida adulta. O estudo foi realizado em ovelhas submetidas a uma restrição no fornecimento de vitaminas B (B12 e folato) e metionina, alimentando assim a hipótese de que levaria a modificações epigenéticas na metilação do DNA e implicações de longo prazo para a saúde da prole. Sinclair e seus colaboradores então, em 2007, forneceram a primeira evidência de que reduções em insumos

dietéticos específicos de metionina e folato durante o período periconcepcional podem acarretar alterações epigenéticas generalizadas na metilação do DNA na prole e modificar seus fenótipos relacionados à saúde na vida adulta (SINCLAIR et al., 2007).

4.2.3 Mecanismos de reversão e prevenção aos danos causados pela programação metabólica

Os mecanismos que estão implicados na programação metabólica fetal incluem a interação entre o ambiente e a expressão dos genes, a relação é classificada e denominada como epigenética. Muitos dos genes expressos demandam condições específicas do ambiente intrauterino para ganharem manifestação fisiológica e/ou comportamental (BURDGE et al., 2007). Índícios mostram que o estado nutricional da mãe durante a gestação pode induzir alterações na expressão de alguns genes (SINCLAIR et al., 2007).

Frutuoso et al. (2011), com o objetivo de descrever a relação entre adiposidade na adolescência e obesidade materna, analisaram uma amostra de 660 estudantes de 8 a 18 anos de idade, ajustando as variáveis socioeconômicas, biológicas, habituais e peso ao nascer que pudessem interferir no resultado final do estudo esperado, pôde-se observar que a obesidade materna acarreta em um risco quase seis vezes maior de o filho também seja obeso, quando comparado a um cuja mãe possui todas as variáveis em equilíbrio, não trazendo um quadro de obesidade que afeta diretamente a saúde do seu descendente (FRUTUOSO et al., 2011).

Em estudos realizados por Rao e colaboradores, em 2001, com 797 mulheres indianas de zonas rurais, e que tinham alimentação principalmente à base de micronutrientes como vegetais verdes e frutas durante a gravidez, foi feita uma associação positiva da ingestão nutritiva com o peso ao nascer e a tolerância à glicose posteriormente (RAO et al, 2001).

Com o objetivo de avaliar os efeitos do aumento ou redução da ingestão energética ou proteica, ou de uma real suplementação ou restrição de energia ou proteína, durante a gravidez, uma meta-análise de estudos realizada por Kramer e Kakuma em 2003, mostrou que a influência do peso ao nascimento é pequena na vida adulta, mesmo em mulheres subnutridas, e que somente a suplementação

equilibrada de proteínas/energia promove uma melhor a taxa de crescimento (KRAMER, KAKUMA, 2007).

Embora não haja muitas evidências ainda nos dias atuais, existem estudos como o realizado por Bergel e Barros em 2007 através de uma revisão sistemática com análise de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que indicaram um benefício na suplementação materna de cálcio durante a gravidez, associando-se a uma PA mais baixa na infância (BERGEL, BARROS, 2007).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças crônicas não transmissíveis em sua grande maioria dos casos são resultantes de inúmeros fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais variando de acordo com os hábitos e predisposições de cada indivíduo, além disso, constituem o maior problema de saúde pública da atualidade, tendo as doenças cardiovasculares as com maior índice de mortalidade e invalidez.

Doenças Cardiovasculares geralmente são patologias derivadas principalmente pelo acúmulo de depósitos de gordura nas paredes internas dos vasos sanguíneos em decorrência de uma combinação de fatores de risco, como o uso de tabaco, dietas inadequadas e obesidade, sedentarismo e o uso nocivo do álcool, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia, tornando-as assim, as maiores causadoras de morte no mundo. Os mesmos fatores podem ser determinados pela nutrição materna durante a gestação e a da criança na primeira infância, promovendo assim, uma predisposição aos riscos cardiometabólicos.

O ambiente intrauterino desfavorável induz a programação fetal alterando sua função metabólica que, independentemente de sua origem, se incongruente ao ambiente após o nascimento, predispõe o organismo a doenças na vida adulta e, em sua grande maioria, doenças cardiovasculares. O risco particular de susceptibilidade é determinado pela interação de inúmeros fatores, sejam eles genéticos, insultos em épocas chave do desenvolvimento, como alterações nutricionais ao ambiente intrauterino e estilo de vida na primeira infância.

Alguns estudos indicam que a atividade física e o aporte energético maternos induzem adaptações metabólicas e regulam a disponibilidade de oxigênio para o feto, que é o principal fator regulador de crescimento e desenvolvimento. Posto isso, a prática de atividade física durante o período gestacional pode garantir uma estabilidade no aporte nutricional da mãe e do feto, bem como a disponibilidade necessária de oxigênio para o desenvolvimento da criança. O acompanhamento de crianças que sofreram algum tipo de insulto em períodos chave para o seu desenvolvimento é de suma importância para assegurar uma alimentação balanceada e satisfatória para o crescimento após o nascimento, desencadeando uma resposta adaptativa menos agressiva ao organismo.

REFERÊNCIAS

“USE o coração para vencer as doenças cardiovasculares”: 29/9 – Dia Mundial do Coração. Biblioteca Virtual em Saúde, 29 set. 2019. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/use-o-coracao-para-vencer-as-doencas-cardiovasculares-29-9-dia-mundial-do-coracao/>. Acesso em: 25 ago. 2021.

Alan Lucas, Programming by Early Nutrition: An Experimental Approach, *The Journal of Nutrition*, Volume 128, Issue 2, February 1998, Pages 401S – 406S, <https://doi.org/10.1093/jn/128.2.401S>.

BALCI, M. M.; ACIKEL, S.; AKDEMIR, R. Low birth weight and increased cardiovascular risk: fetal programming. *Int. J. Cardiol.* Amsterdam, v.144, n.1 p.110-111, Sept. 2010.

Barker D. In útero programming of chronic disease. *Clinical Science*. 1998; 95:115–128.

Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):577-80. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90710-1. PMID: 2570282.

Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311(6998):171-174.

Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261(5):412-417.

Barker DJP. Mothers, Babies, and Disease in Later Life. **BMJ Publishing Group**: 1994. 180p.

Barnes MD, Heaton TL, Goates MC, Packer JM. Intersystem Implications of the Developmental Origins of Health and Disease: Advancing Health Promotion in the 21st Century. **Healthcare (Basel)**. 2016;4.

Bergel E, Barros AJ. Effect of maternal calcium intake during pregnancy on children's blood pressure: a systematic review of the literature. *BMC Pediatr*. 2007 Mar 26; 7:15. doi: 10.1186/1471-2431-7-15. PMID: 17386111; PMCID: PMC1868729.

Brasil AR. Crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: avaliação da reação inflamatória através da dosagem da proteína C-reativa ultra-sensível e prevalência de síndrome metabólica. [Dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina UFMG; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Brasília, DF, 2009.

BRAWLEY, L. et al. Mechanisms underlying the programming of small artery dysfunction: review of the model using low protein diet in pregnancy in the rat. **Arch.Physiol Biochem.** v. 111, n. 1, p. 23-35, Feb 2003.

BRIONES, A. M. et al. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Curr. Opin. Nephrol.Hypertens.* v. 19, n. 2, p. 187-194, Mar 2010.

Bruno RM, Faconti L, Taddei S, Ghiadoni L. Birth weight and arterial hypertension. **CurrOpinCardiol.** 2015; 30, 398-402.

Burdge GC, Hanson MA, Slater-Jefferies JL, Lillycrop KA. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? **Br J Nutr.** 2007; 97(6):1036-46.

BURKHARDT, T. et al. Decreased umbilical artery compliance and igf-I plasma levels in infants with intrauterine growth restriction -implications for fetal programming of hypertension. **Placenta**, v. 30, n. 2, p. 136-141, Feb 2009.

Clapp JF, Kim H, Burciu B, Schmidt S, Petry K, LopezB. Continuing regular exercise during pregnancy effect of exercise volume on fetoplacental growth.**Am J Obstet Gynecol.** 2002; 186(1):142.

Clapp JF. Effects of Diet and Exercise on Insulin Resistance during Pregnancy. **Metab Syndr Relat Disord.** 2006; 4(2):84-90.

CLEMITSON, J. R. et al. Genetic dissection of a blood pressure quantitative trait locus on rat chromosome 1 and gene expression analysis identifies SPON1 as a novel candidate hypertension gene. **Circ.Res.**, v. 100, n. 7, p. 992-999, Apr 2007.

Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Buring JE, Albert CM. Birth Weight Is a Significant Risk Factor for Incident Atrial Fibrillation. **Circulation** 2010; 122:764-770.

Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted. **Journal of Pregnancy** 2011; 2011: 1-6.

CUNHA, A. J.; LEITE, A. J.; ALMEIDA, I. S. The pediatrician's role in the first Thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. **Journal of Pediatrics**, v.6, n. 1, p. 44-51, 2015.

Dalacorte, R. R. (2008). Síndrome metabólica e atividade física em idosos de uma comunidade do sul do Brasil. Tese de Doutorado não publicada, Faculdade de Medicina Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 88 pp.

DEBUSK, R. M.; FOGARTY, C. P.; ORDOVAS, J. M.; KORNMAN, K. S. Nutritional Genomics in Practice: Where Do We Begin? **Journal of the American Dietetic Association**, v. 105, n. 4, p. 589-598, 2005.

Dover G J. The Barker hypothesis: how pediatricians will diagnose and prevent common adult-onset diseases. **Trans Am Clin Climatol Assoc** 2009; 120: 199-207.

Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: no overview. **Mol Cell Endocrinol** 2001;185(1-2):93-98.

Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. **BMJ**. 1999; 318:427-31.

Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. **Ann Intern Med** 2000;133(3):176-182.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. **Physiology (Bethesda)**. 2006; 21:29-37.

FRANCO, M. C. et al Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. **Hypertension**, v. 48, n. 1, p. 45-50, Jul 2006.

Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. **Lancet**. 1996 Nov 30;348(9040):1478-80. doi: 10.1016/S0140-6736(96)03482-4. PMID: 8942776.

Frutoso, Maria Fernanda Petrolí, Bovi, Ticiane Gonçalves e Gambardella, Ana Maria Dianezi. Adiposidade em adolescentes e obesidade materna. **Revista de Nutrição** [online]. 2011, v. 24, n. 1 [Acessado 18 Outubro 2021], pp. 5-15. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-52732011000100001>>. Epub 19 Maio 2011. ISSN 1678-9865. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732011000100001>.

Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Fay RA, Lee J, Coakley J, Peat JK, Boulton TJ. Abdominal fat and birth size in healthy prepubertal children. **Int J Obes Relat Metab Disord**. 2001 Nov;25(11):1667-73. doi: 10.1038/sj.ijo.0801821. PMID: 11753589.

Geelhoed J J M, Jaddoe V W V. Early influences on cardiovascular and renal development. **Eur J Epidemiol** 2010; 25: 677-692.

GIL, F. Z. et al Effects of intrauterine food restriction and long-term dietary supplementation with Larginine on age-related changes in renal function and structure of rats. **Pediatr.Res.**, v. 57, n. 5 Pt 1, p.724-731, May 2005.

Gillman MW. Developmental Origins of Health and Disease. **New Engl J Med** 2005; 353:1848-1850.

Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. **Early Hum Dev**. 2005;81(1):51-9.

Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. **Semin Fetal Neonatal Med** 2004;9(5):419-425.

Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. **Trends Endocrinol Metab.** 2004; 15:183-7.

GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A.; SPENCER, H.G. Predictive adaptive responses and human evolution. **Trends in Ecology and Evolution** v.20, n.10, 2005.

GRASSI, G. Phosducin - a candidate gene for stress-dependent hypertension. **J.Clin. Invest**, v. 119, n. 12, p. 3515-3518, Dec 2009.

Gunnarsdottir I, Birgisdottir BE, Benediktsson R, Gudnason V, Thorsdottir I. Association between size at birth, truncal fat and obesity in adult life and its contribution to blood pressure and coronary heart disease; study in a high birthweight population. 2004;812–8.

Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia.** 1992;35:595-601.

Halfon N, Verhoef PA, Kuo AA. Childhood antecedents to adult cardiovascular disease. **Pediatr Ver.** 2012 Feb; 33(2): 51-61.

Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. **J Clin Endocrinol Metab.** 1997 Feb;82(2):402-6. doi: 10.1210/jcem.82.2.3752. PMID: 9024226.

HRACSKO, Z. et al Endothelial nitric oxide synthase is up-regulated in the umbilical cord in pregnancies complicated with intrauterine growth retardation. **In Vivo**, v. 23, n. 5, p. 727-732, Sep 2009.

Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. **J Hypertens** 2000;18(7):815-831.

Imai, CM, Halldorsson, TI, Gunnarsdottir, I., Gudnason, V., Aspelund, T., Jonsson, G., Thorsdottir, I. (2012). Efeito do ano de nascimento no peso ao nascer e obesidade na idade adulta: comparação entre indivíduos nascidos antes e durante a Grande Depressão na Islândia. **PLoS ONE**, 7 (9), e44551. doi: 10.1371 / journal.pone.0044551.

McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL. Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptual and foetal nutrition. **Basic Clin Pharmacol Toxicol.** 2008; 102, 82 – 89.

Kaneshi T, Yoshida T, Ohshiro T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Birthweight and risk factors for cardiovascular diseases in Japanese school children. **Pediatr Int.** 2007 Apr;49(2):138-43. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02333.x. PMID: 17445028.

Koupilova I, Leon DA, Vagero D. Can confounding by sociodemographic and behavioural factors explain the association between size at birth and blood pressure at age 50 in Sweden? **J Epidemiol Community Health** 1997;51(1):14-18.

Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev**. 2003;(4):CD000032. doi: 10.1002/14651858.CD000032. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD000032. PMID: 14583907.

LAMIREAU, D. et al Altered vascular function in fetal programming of hypertension. **Stroke**, v. 33, n. 12, p. 2992-2998, Dec 2002.

Langley-Evans SC, Philips G, Benediktsson R, Gardner D, Edwards CRW, Jackson AA, Seckl JR. Maternal dietary protein restriction, placental glucocorticoid metabolism and the program of hypertension. **Placenta**.1996a; 17:169–172.

Langley-Evans SC. Fetal nutrition and adult disease – Programming of Chronic Disease through Fetal Exposure to Undernutrition. **CABI Publishing**, UK. 2004.

LAUGHON, S. K. et al Uric acid concentrations are associated with insulin resistance and birthweight in normotensive pregnant women. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 201, n. 6, p. 582-586, Dec 2009.

LEESON, C. P. et al Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. **Circulation**, v. 103, n. 9, p. 1264-1268, Mar 2001.

LIGI, I. et al Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. **Semin.Perinatol**. v. 34, n. 3, p. 188-192, Jun 2010.

Liguori A, Puglianiello A, Germani D, Deodati A, Peschiaroli E, Cianfarani S. Epigenetic changes predisposing to type 2 diabetes in intrauterine growth retardation. **Front Endocrinol**2010;1: 1–7.

Lillicrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. **J Nutr** 2005;135(6):1382-1386.

Lima M, Ismail S, Ashworth A, Mies SS. Influence of heavy agricultural work during pregnancy on birth weight in North-East Brazil. **Int J Epidemiol**.1999; 28(3):469-74.

Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock, G.R. and Whelan, J.(eds) *The Childhood Environmental and Adult Disease*. **John Wiley e Sons, Chichester**, UK, pp. 38-55. 1991.

LURBE, E. et al. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. **Hypertension**, v. 41, n. 3 Pt 2, p. 646-650, Mar 2003.

MARTIN-GRONERT, M. S.; OZANNE, S. E. Mechanisms linking suboptimal early nutrition and increased risk of type 2 diabetes and obesity. **J. Nutr. Philadelphia**, v. 140, n.3, p. 662-666, Mar. 2010.

MARTYN, C. N.; GREENWALD, S. E. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. **Lancet**, v. 350, n. 9082, p. 953-955, Sep 1997.

McCance RA, Widdowson EM. The determinants of growth and form. **Proc R Soc Lond B Biol Sci**. 1974; 185:1-17.

MEAUME, S. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old. **J.Hypertens**. v.19, n. 5, p. 871-877, May 2001.

Moore VM, Davies MJ, Willson KJ, Worsley A, Robinson JS. Dietary composition of pregnant women is related to size of the baby at birth. **J Nutr** 2004; 134(7):1820-1826.

Morgan AR, Thompson JM, Murphy R, Black PN, Lam WJ, Ferguson LR, Mitchell EA. Obesity and diabetes genes are associated with being born small for gestational age: results from the Auckland Birthweight Collaborative study. **BMC Med Genet**. 2010 Aug 16; 11:125. doi: 10.1186/1471-2350-11-125. PMID: 20712903; PMCID: PMC2928774.

Nuyt, AM (2008). Mecanismos subjacentes à programação de desenvolvimento da pressão arterial elevada e disfunção vascular: evidências de estudos humanos e modelos animais experimentais. **Clinical Science**, 114 (1), 1-17. doi: 10.1042 / cs20070113.

Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A e Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenol pyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression. and causes glucose intolerance in adult offspring. **Journal of Clinical Investigation**. 1998; 15:2174–2181.

OREN, A. et al. Gestational age and birth weight in relation to aortic stiffness in healthy young adults: two separate mechanisms? **Am.J.Hypertens**. v. 16, n. 1, p. 76-79, Jan 2003.

Osmond, C., Barker, DJ, Winter, PD, Fall, CH, & Simmonds, SJ (1993). Crescimento precoce e morte por doença cardiovascular em mulheres. **BMJ**, 307 (6918), 1519–1524. doi: 10.1136 / bmj.307.6918.1519.

Ounsted M OC. Maternal regulation of intrauterine growth. **Nature** 1966; 212:687-689.

Ounsted M, Scott A, Ounsted C. Transmission through the female line of a mechanism constraining human fetal growth. **Int J Epidemiol** 2008;37(2):245-250.

PATEL, M. S.; SRINIVASAN, M. Metabolic programming due to alterations in nutrition in the immediate postnatal period. **J.Nutr. Philadelphia**, v.140, n.3, p.658–661, Mar. 2010.

Rao S, Kanade A, Margetts BM, Yajnik CS, Lubree H, Rege S, et al. Maternal activity in relation to birth size in rural India. The Pune Maternal Nutrition Study. **Eur J Clin Nutr.** 2003; 57(4):531-42.

Rao S, Yajnik CS, Kanade A, Fall CH, Margetts BM, Jackson AA, Shier R, Joshi S, Rege S, Lubree H, Desai B. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. **J Nutr.** 2001 Apr;131(4):1217-24. doi: 10.1093/jn/131.4.1217. PMID: 11285330.

Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, BarkerDJ, Hales CN, Bleker OP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. **Lancet** 1998;351(9097):173-177.

RIBEIRO, Tatiana Aparecida et al. Acepate exposure during a perinatal life program to type 2 diabetes. **Toxicology**, [s. l.], v. 372, p. 11-21, 10 out. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.10.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X16302463?via%3Di> hub.

Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Hibert EN, Willett WC. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. **BMJ.** 2005 May 14;330(7500):1115. doi: 10.1136/bmj.38434.629630.E0. Epub 2005 Apr 27. PMID: 15857857; PMCID: PMC557889.

Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. **BMJ.** 1997 Aug 16;315(7105):396-400. doi: 10.1136/bmj.315.7105.396. PMID: 9277603; PMCID: PMC2127275.

Rose G. Sick individuals and sick populations. **Int J Epidemiol**1985;14(1):32-38.

Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, van Montfrans GA, Michels RP, Bleker OP. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. **Heart** 2000;84(6):595-598.

Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. **Mol Cell Endocrinol** 2001;185(1-2):93-98.

Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. ROSSI, C.E.; VASCONCELOS, F.A.G. Peso ao nascer e obesidade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n.2, p.246-58, 2010.

Rossi, Camila Elizandra e Vasconcelos, Francisco de Assis Guedes de Peso ao nascer e obesidade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Epidemiologia** [online]. 2010, v. 13, n. 2 [Acessado 18 Outubro 2021], pp. 246-258. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000200007>>.

Epub 01 Jul 2010. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000200007>.

Rossi, Camila Elizandra e Vasconcelos, Francisco de Assis Guedes. Peso ao nascer e obesidade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Epidemiologia** [online]. 2010, v. 13, n. 2 [Acessado 21 Outubro 2021], pp. 246-258. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000200007>>. Epub 01 Jul 2010. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000200007>.

Seckel JR, Cleasby M, Nyirenda MJ. Glucocorticoids, 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase, and fetal programming. **Kidney International**. 2000; 57:1412-1417.

SECO, Sandra; MATIAS, Alexandra. Origem fetal das doenças do adulto: revisitando a teoria de barker. **Acta Obstet ginecol Port**, [s. l.], v. 3, ed. 3, p. 158-168, 2009.

Shiell AW, Campbell-Brown M, Haselden S, Robinson S, Godfrey KM, Barker DJ. High-meat, lowcarbohydrate diet in pregnancy: relation to adult blood pressure in the offspring. **Hypertension** 2001;38(6):1282-1288.

SILVEIRA, P.P.; PORTELLA, A. K.; GOLDANI, M. Z.; BARBIERI, M. A. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). **Jornal de Pediatria**, v.83, n.6,2007.

Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, Thurston A, Huntley JF, Rees WD, Maloney CA, Lea RG, Craigon J, McEvoy TG, Young LE. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2007;104(49):19351-19356.

Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, Thurston A, Huntley JF, Rees WD, Maloney CA, Lea RG, Craigon J, McEvoy TG, Young LE. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2007 Dec 4;104(49):19351-6. doi: 10.1073/pnas.0707258104. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18042717; PMCID: PMC2148293.

Sinclair SK, Lea RG, Rees WD, Young LE. The developmental origins of health and disease: current theories and epigenetic mechanisms. **SocReprod Fertil Suppl**. 2007; 64:425-43.

SKILTON, M. R. et al Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. **Lancet**, v. 365, n. 9469, p. 1484-1486, Apr 2005.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2005). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol**, 84 (suppl. 1).

Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. **Pediatrics**. 2018;141.

Tonolo G, Fraser R, Connell JMC, Kenyon CJ: Chronic low-dose infusions of dexamethasone in rats: Effect on blood pressure, body weight and plasmaatrial natriuretic peptide. **J Hypertens**. 1988; 6:25-31.

Van der Horst, K., Brunner, T. A., & Siegrist, M. (2011). Fast food and take-away food consumption are associated with different lifestyle characteristics. **J Hum Nutr Diet**, 24(6), 596-602.

VILLARES, J. M. M. Los mil primeros días de vida y la prevención de la enfermedad en el adulto. **Nutricion Hospitalaria**, v. 33, n. 4, p. 8-11, 2016.

Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. **Semin Reprod Med**. 2009 Sep;27(5):358-68. doi: 10.1055/s-0029-1237424.

Walton A HJ. Maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. **Proceedings of the Royal Society** 1938;125B:311-334.

Watkins AJ, Fleming TP. Blastocyst environment and its influence on offspring
WONG, W. T. et al. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension. **J. Cardiovasc. Pharmacol**. v. 55, n. 4, p. 300-307, Apr 2010.

Wulf P. It Takes Three to Tango: Genes Complicate the Association Between BirthWeight and Cardiovascular Disease. **Circulation**. 2011; 123: 2773-2775.

Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ, Hirve SS, Rao S, Barker DJ, JoglekarC, Kellingray S. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. **Int J Obes Relat Metab Disord**. 2003;27(2):173-180.

Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**. 2012;486(7402):222-7.

Ylihärsilä H, Eriksson JG, Forsén T, Kajantie E, Osmond C, Barker DJ. Self-perpetuating effects of birth size on blood pressure levels in elderly people. **Hypertension**. 2003 Mar;41(3):446-50. doi: 10.1161/01.HYP.0000055780.21222.96. Epub 2003 Feb 17. PMID: 12623941.

ZORZETTO, R. Mil dias que valem uma vida. **Pesquisa FAPESP**, p. 16-21, 2011.