



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Maria João Meneses Faria

Estado nutricional ao nascimento e

expressão futura de obesidade

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Maria João Meneses Faria

Estado nutricional ao nascimento e
expressão futura de obesidade

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Professora Doutora Carla Rêgo

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Nascer e Crescer

março, 2012

FMUP

Eu, Maria João Tomées Faria, abaixo assinado,
nº mecanográfico 050801031, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina,
na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na
elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão,
assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as
frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou
redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Maria João Tomées Faria

Nome: Maria João Terneses Faria

Endereço eletrónico: m.joao.faria@hotmail.com Telefone ou Telemóvel: 914684691

Número do Bilhete de Identidade: 13028730

Título da ~~Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessa):

Estado nutricional ao nascimento e extrema fatura de obesidade

Orientador:

Professora Doutora Carla Maria Branco da Silva de Jesus Rêgo

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto:

Pediatria

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Maria João Terneses Faria

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Carla Rêgo, pela ajuda, compreensão e estímulo que me transmitiu, pela disponibilidade e dedicação que me permitiram terminar, com sucesso, esta fase, pela crítica atempada e construtiva e pelos conhecimentos científicos que me transmitiu e que me enriqueceram.

Aos meus pais por todo apoio, compreensão e incentivo incessantes ao longo de toda esta etapa.

A todos os meus amigos especiais, em especial à Mafalda, Carolina e à João que para além do apoio e estímulo, também me ajudaram a ultrapassar muitos dos obstáculos que surgiram durante a execução deste trabalho.

Ao Tuna, por todo o carinho e motivação.

**ESTADO NUTRICIONAL AO NASCIMENTO E EXPRESSÃO FUTURA DE
OBESIDADE**

**NUTRITIONAL STATUS AT BIRTH AND FUTURE EXPRESSION OF
OBESITY**

Maria João Meneses Faria * Carla Maria Barreto da Silva de Sousa Rêgo**

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

*Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado de Medicina da Universidade do Porto

Autor correspondente: Maria João Meneses Faria

E-mail: m_joaofaria@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A obesidade é um problema da atualidade e a sua etiologia é multifatorial.

Objetivos: Avaliar a repercussão da alimentação *in útero* no estado nutricional ao nascimento e expressão futura de obesidade.

Desenvolvimento: Diversos fatores *in útero* afetam o crescimento e o desenvolvimento fetal. O estudo das perturbações de crescimento intrauterino e das suas causas permitiu o reconhecimento de situações de restrição ou aceleração de crescimento fetal e, a partir daí, relacioná-las com problemas futuros. Essas alterações do crescimento fetal podem ser identificadas através da avaliação do estado nutricional no recém-nascido. O excesso de peso ao nascer está relacionado com a expressão de obesidade no futuro. Estudos recentes sugerem que um inadequado crescimento uterino, pode expressar-se por um baixo peso ao nascimento e está relacionado com o desenvolvimento de doenças como Diabetes tipo II, HTA e a Obesidade. O fenómeno que está na base desta relação é a *programação intrauterina*. A hipótese de uma origem fetal das doenças da vida adulta foi liderada por David. J. P. Barker e posteriormente muitas teorias e estudos foram elaborados neste âmbito.

Conclusões: A alimentação *in útero* repercute-se no estado nutricional ao nascimento, nomeadamente no peso e composição corporal, por fenómenos de “programação intrauterina” podendo levar à expressão futura de obesidade. Os extremos do estado nutricional ao nascimento têm um maior risco de obesidade bem como doença cardiometabólica no futuro. Apesar de alguma controvérsia encontrada na literatura, é consensual a importância da prevenção precoce da obesidade.

Palavras-chave: Estado nutricional ao nascimento, Obesidade, Programação intrauterina

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a problem of today and its etiology is multifactorial.

Objectives: To evaluate the impact of nutrition in the uterus in nutritional status at birth and the future expression of obesity.

Development: Several factors in uterus affect the growth and fetal development. The study of perturbations of intrauterine growth and its causes led to the recognition of situations of constraint or acceleration of fetal growth and, thereafter, its relation with future problems. These changes in fetal growth can be identified through the assessment of nutritional status in the newborn. Recent studies suggest that inadequate uterine growth can be expressed by a low birth weight and it is related to the development of diseases such as Type II diabetes, hypertension and obesity. The phenomenon that underlies this relationship is intrauterine programming. The hypothesis of a fetal origin of diseases of adult life was led by David. J. P. Barker and later many theories and studies were done in this area.

Conclusion: Feeding *in utero* is reflected in the nutritional status at birth, including weight and body composition by phenomena of "intrauterine programming" may lead to future expression of obesity. The extremes of nutritional status at birth have a higher risk of obesity and cardiometabolic disease in the future. Despite some controversy in literature, it's consensual the importance of early prevention of obesity.

Key words: Obesity, Nutritional status at birth, Intra-uterine programming

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUÇÃO..... | 1 |
| FATORES QUE AFETAM O CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO..... | 2 |
| I- PERIODO DE VIDA INTRA-UTERINA..... | 2 |
| ▪ Fatores maternos..... | 2 |
| ▪ Fatores placentários..... | 3 |
| ▪ Fatores fetais..... | 4 |
| ESTADO NUTRICIONAL AO NASCIMENTO..... | 5 |
| HIPÓTESE DA ORIGEM FETAL DAS DOENÇAS DA VIDA ADULTA | |
| ▪ Programação intrauterina..... | 9 |
| ▪ Alguns estudos..... | 13 |
| CONCLUSÃO..... | 16 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 17 |
| FIGURAS E QUADROS..... | 25 |
| AGRADECIMENTOS..... | 27 |
| EM DESTAQUE..... | 28 |

INTRODUÇÃO

A obesidade e o excesso de peso constituem uma preocupação da atualidade, uma vez que são fatores determinantes para várias complicações de saúde na infância e na vida adulta.¹

Em 2008, 1,5 bilhão de adultos (com mais de 20 anos) apresentavam excesso de peso. Destes, mais de 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres eram obesos.²

Em 2010, segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) cerca de 43 milhões de crianças menores de cinco anos tinham excesso de peso.² Segundo a OMS, em 2008 a prevalência de obesidade no nosso país, em mulheres com mais de 20 anos era de 22,3% e em homens com mais de 20 anos era de 20,4%. Relativamente à obesidade infantil em Portugal, segundo um estudo realizado em crianças entre os 7 e os 9 anos, 11% apresenta obesidade e 31,5% excesso de peso.³

A prevalência da obesidade e o excesso de peso tem aumentado nos países desenvolvidos, mas também em sociedades menos desenvolvidas, onde a desnutrição prevalecia habitualmente.¹ O aumento da prevalência tem sido alvo de preocupação pois a obesidade em conjunto com alterações como hipertensão arterial, dislipidemia e intolerância à glicose são considerados fatores de risco para doenças como Diabetes Mellitus tipo II e doenças cardiovasculares.⁴

São vários os fatores conhecidos que potenciam a obesidade, nomeadamente fatores genéticos e ambientais.⁵

Existem diversos estudos que demonstram que o excesso de peso ao nascer está relacionado com a expressão de obesidade no futuro.⁶

Atualmente, vários estudos sugerem que um inadequado crescimento uterino, que pode expressar-se por um baixo peso ao nascimento, está relacionado com o desenvolvimento de doenças como Diabetes tipo II, HTA e a Obesidade.^{7,8,9,10,11} O fenómeno que está na base desta relação denomina-se “*programming*”.¹² Um dos tipos de programação mais importante consiste naquela que é induzida pela nutrição fetal, sendo o baixo peso ao nascimento um marcador de deficiente nutrição fetal.⁷

Esta revisão bibliográfica centrou-se na pesquisa acerca do desenvolvimento da obesidade neste contexto, sendo o nosso objetivo avaliar a repercussão da alimentação *in útero* no estado nutricional ao nascimento e a expressão futura de obesidade.

Assim, a alimentação *in utero* e o fenómeno de “*programming*” mostram-se um objeto de estudo pertinente, uma vez que contribuem para a etiologia de muitos casos de obesidade. Deste modo, há possibilidade de prevenir obesidade mais precocemente, através de um processo de educação alimentar e comportamental que se inicia logo na mãe durante a gravidez.

FATORES QUE AFETAM O CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Período de vida intrauterina

O crescimento fetal depende de uma complexa interação entre fatores circulatórios, endócrinos e metabólicos¹³ e envolve diversas interações multidirecionais entre a mãe, a placenta e o feto.¹⁴

Fatores maternos

Relativamente à mãe, são vários os fatores que influenciam o crescimento e o desenvolvimento fetal, nomeadamente fatores genéticos e fatores ambientais. A altura uterina, por exemplo é um fator que afeta especificamente o tamanho do feto, pois representa a capacidade uterina e o potencial de crescimento.¹⁵ Por sua vez, o ambiente intrauterino, onde o feto se desenvolve é essencial para a sua sobrevivência e para a sua saúde futura. O ambiente intrauterino é determinante no crescimento fetal. Segundo um estudo que envolveu grávidas e doadoras de óvulos, conclui-se que o peso à nascença é mais afetado pelo ambiente intrauterino da grávida do que a carga genética da doadora do óvulo.¹⁶

O ganho de peso gestacional, assim como o estado nutricional materno têm sido estudados em relação ao papel determinante que desempenham sobre o crescimento fetal e o peso ao nascer. O período da gestação em que o ganho de peso materno tem uma maior influência sobre o crescimento fetal ainda é controverso.^{17,18} Segundo um estudo realizado em grávidas numa região da Guatemala, na década de 90, conclui-se que a variação de peso materno entre o primeiro e o segundo trimestre da gravidez está bastante relacionado com o crescimento fetal.¹⁸

O estado nutricional é determinado, principalmente, pela ingestão de nutrientes, seja em termos de micro ou macronutrientes. Um inadequado aporte energético da grávida pode levar a uma competição entre a mãe e o feto, limitando a disponibilidade dos nutrientes necessários ao adequado crescimento do feto.^{19,20} Relativamente aos micronutrientes, nomeadamente vitaminas e sais minerais, o défice destes, pode alterar o metabolismo, vascularização o crescimento e função dos órgãos do feto e do recém-nascido. A carência destes micronutrientes leva a um aumento do risco de doenças cardiometabólicas, alteração da função renal, alteração da composição corporal, Diabetes tipo II e doenças cardiovasculares.²¹

Em estudos experimentais realizados em animais, a redução de ingestão calórica e proteica durante a gravidez leva a uma restrição crescimento fetal.²² Em humanos a restrição

calórica e proteica também está associada com retardo de crescimento intrauterino e o tamanho ao nascimento relaciona-se com o índice de massa corporal materna.²⁰

No entanto, ensaios clínicos randomizados utilizando suplementos energéticos e / ou proteína têm demonstrado apenas pequenos efeitos no peso ao nascimento.²⁰ Existem evidências que a suplementação de mães subnutridas com micronutrientes, ou o aumento da qualidade da dieta, aumentam o crescimento fetal, bem como um ligeiro aumento de tamanho do recém-nascido.^{24,25}

O crescimento fetal está também relacionado com a altura materna e peso ao nascer, o que sugere que a subnutrição da mãe durante a sua própria vida fetal e crescimento na infância limita o crescimento do feto.²⁶

O fluxo sanguíneo da artéria uterina é outro fator condicionante do crescimento do útero e conseqüentemente do feto e da placenta.²⁷ Para responder a este crescimento, o fluxo da artéria uterina tem que aumentar. Durante a gravidez o caudal da artéria uterina mais do que triplica, devido ao aumento do seu diâmetro e à diminuição da resistência²⁸. Além disso, durante a gravidez, desenvolvem-se novos vasos no útero, possivelmente devido à hormona placentária, à gonadotrofina coriônica humana (hCG)²⁹ e ao fator de crescimento *insulina-like* IGF-II.³⁰ Segundo um estudo em que foi avaliado o doppler do fluxo das artérias uterinas em grávidas na 23ª semana de gestação, observou-se que um aumento da resistência ao fluxo de sangue estava associado a um aumento de risco de crianças com baixo peso para a idade gestacional.³¹

Para além deste fatores maternos que referi, existem outros que vão afetar o crescimento e desenvolvimento fetal que estão representados no quadro 1.

Fatores placentários

O feto comunica com a mãe através da placenta e através desta há uma troca de nutrientes, processos de sinalização hormonal e troca de resíduos.¹⁴

Um crescimento adequado da placenta é essencial para um crescimento fetal adequado. Os “recém-nascidos pequenos para a idade gestacional” (com restrição de crescimento intrauterino) apresentam placentas com pesos mais reduzidos que os recém-nascidos com crescimento apropriado com o mesmo peso ao nascimento.³⁵

Diversos aspetos funcionais da placenta são importantes no crescimento e desenvolvimento fetal nomeadamente: a invasão adequada do trofoblasto; o aumento do fluxo sanguíneo uteroplacentário durante a gravidez; o transporte de nutrientes da mãe para o feto como a glicose e aminoácidos; a produção e transporte de hormonas reguladores do crescimento; e o equilíbrio de glicocorticóides entre a mãe e o feto.¹⁴

Fatores fetais

O genoma fetal interfere neste conjunto de interações uma vez que é responsável por genes que alteram a função placentária e por genes responsáveis pelas exigências nutricionais.¹⁴

Na figura 1 encontram-se representadas resumidamente as interações entre o feto a mãe e a placenta. Uma disfunção em qualquer destas vias pode conduzir a alterações no crescimento fetal, que têm consequências adversas, tanto no curto e longo prazo.¹⁴

Como podemos verificar, existem vários fatores que influenciam o crescimento intrauterino. O estudo das perturbações de crescimento intrauterino e das suas causas permitiu o reconhecimento de situações de restrição ou aceleração de crescimento fetal e, a partir daí, relaciona-las com problemas futuros.³⁶

A restrição do crescimento intrauterino pode-se classificar de duas formas: restrição do crescimento intrauterino proporcionado, se o comprometimento ocorreu desde o início da gestação, e restrição do crescimento intrauterino desproporcionado, se o comprometimento ocorre no final da gestação. O primeiro tipo é o mais relacionado com alterações metabólicas e endócrinas futuras.³⁷

O baixo peso ao nascer (inferior a 2500g) pode dever-se à restrição do crescimento intrauterino ou à prematuridade mas pode estar também relacionado com variações individuais.³⁸ Contudo o peso ao nascer é uma medida bruta do crescimento fetal e da nutrição intrauterina. Outros índices como o comprimento, perímetro cefálico, relação peso placentário/peso ao nascer, circunferência abdominal e índice ponderal traduzem com mais precisão o tempo, a gravidade e a resposta do feto ao insulto intrauterino.⁴⁰

ESTADO NUTRICIONAL AO NASCIMENTO

O estado nutricional e os padrões de crescimento constituem um indicador de saúde da criança e do adolescente.⁴¹

A avaliação do estado nutricional no recém-nascido é algo complexo, mas muito importante, pois permite classificar e diagnosticar alterações do crescimento intrauterino,^{42,43} bem como o acompanhamento nutricional e de crescimento.⁴¹

Os objetivos e métodos utilizados para avaliação do estado nutricional dependem das circunstâncias em que é realizada e, portanto, podem basear-se na história clínica, parâmetros bioquímicos, análise da composição corporal e medidas antropométricas do recém-nascido.⁴³

A nível bioquímico, na avaliação nutricional do recém-nascido, pode-se avaliar a reserva proteica do organismo, através da determinação das proteínas totais e frações de proteínas.⁴⁴ Dentro dos parâmetros bioquímicos, os que permitem avaliar de forma mais dinâmica o estado nutricional, são as proteínas séricas de semivida curta, como a pré-albumina e a proteína ligada ao retinol, que refletem mais corretamente o estado proteico recente e o equilíbrio entre síntese e degradação⁴⁵. As massas séricas de pré-albumina e proteína ligada ao retinol mostram-se adequadas para a avaliação nutricional sequencial, por reagirem de forma rápida a alterações positivas e negativas da oferta nutricional. No entanto, ainda existem limitações no período neonatal, principalmente em recém-nascidos pré-termo.³⁶

Para a avaliação da composição corporal existem métodos como a bioimpedância elétrica (BIA),⁴⁶ a condutibilidade elétrica corporal total, a absormetria dupla raios X (DEXA), potássio corporal total, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.³⁶

Devido às limitações dos métodos laboratoriais bioquímicos e de avaliação de composição corporal, a avaliação nutricional do recém-nascido é realizada com base em parâmetros antropométricos, como o peso, o comprimento, os perímetros cefálicos e braquial e as pregas cutâneas.⁴⁷

A antropometria constitui o método mais utilizado na prática clínica e mesmo em termos epidemiológicos, uma vez que se trata de uma técnica não invasiva, inócua e económica, de fácil utilização e padronização.^{41,48} Dos parâmetros antropométricos, o peso, o comprimento, e o perímetro cefálico são as medidas mais utilizadas na avaliação nutricional de recém-nascidos e crianças.^{41,44}

Para além destes parâmetros, são usados relações antropométricas, nomeadamente razão entre os perímetros, braquial e cefálico e índice ponderal e índice de massa corporal (IMC).^{41,49,50}

A relação entre o peso e o quadrado do comprimento, definida como índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quetelet, é o índice mais usado, menos invasivo e relativamente sensível para a avaliação do estado nutricional.⁴¹ A interpretação do valor de IMC em crianças necessita de uma correspondência relativamente a valores de referência e

embora seja necessária a substituição de todas as curvas de referência nacionais por um “ padrão” internacional, ainda não existe consenso no que respeita ao padrão de referência a utilizar em idade pediátrica.⁴¹

Nos Boletins de Saúde Infantil e Juvenil em Portugal, as curvas de percentis adotadas pela Direção Geral de Saúde, são as curvas do *Center for Disease Control and Prevention* dos EUA.⁴¹ No entanto, a OMS 2006 lançou umas novas curvas de crescimento, que não constam ainda no Boletim de Saúde Infantil e Juvenil mas são no entanto de fácil acesso na página da OMS e devem ser utilizadas como ferramenta de avaliação do estado nutricional ao nascimento.⁴¹

HIPÓTESE DA ORIGEM FETAL DAS DOENÇAS DA VIDA ADULTA

Na década de oitenta, David. J.P. Barker liderou um estudo retrospectivo, onde grupos de investigadores estudaram registos de nascimento de homens da cidade de Hertfordshire, em Inglaterra, e analisaram as causas de morte e suas relações com o peso ao nascer, peso na idade de um ano e alimentação nessa faixa etária. Compararam os dados encontrados com as referências locais e concluíram que as mortes de causa isquémica estavam relacionadas inversamente com o peso no primeiro ano de vida.⁵¹ A partir destes achados, propôs a relação entre o crescimento fetal e as doenças cardiovasculares sugerindo uma origem fetal para doenças que apenas se manifestam na idade adulta. Esta temática foi denominada “Origem Fetal de Doenças do Adulto.”⁵¹

Os primeiros achados epidemiológicos sobre a hipótese que a desnutrição fetal levaria a modificações metabólicas irreversíveis no feto surgiram, a partir de estudos sobre a “fome holandesa” durante o final da Segunda Guerra Mundial⁵². A partir deste facto, diversos estudos foram realizados, de acordo com o período de crescimento intrauterino e restrição calórica. Nos rapazes de 19 anos que sofreram restrições alimentares nos dois primeiros trimestres de gestação, foi observada maior prevalência de obesidade, este período caracteriza-se por ser o período em que o hipotálamo se começa a organizar. Por outro lado, os jovens expostos à “fome” no último trimestre de gestação, período caracterizado pela multiplicação dos adipócitos e rápido incremento de gordura corporal, não eram obesos aos 19 anos, portanto, o período gestacional em que ocorre o agravo nutricional parece determinar a predisposição à obesidade futura.⁵² Outra análise, também realizada com este grupo de indivíduos nascidos durante a “fome holandesa”, detetou nas mulheres de 50 anos de idade, valores de índice de massa corporal e circunferência da cintura significativamente maiores, quando comparados aos dados antropométricos de mulheres que não sofreram restrições nutricionais no período intrauterino.⁵³

Vários estudos subsequentes demonstraram uma associação entre o baixo peso ao nascimento e risco aumentado de desenvolvimento de doenças da idade adulta.⁵⁴ Surgiram duas teorias para explicar a relação causal entre o baixo peso a nascimento e doenças da idade adulta.

Em 1962, Neel propôs a hipótese, “*The Thrifty Genotype*”, que indica que foram selecionados alelos que concedem resistência à insulina e redução do *uptake* de glicose em épocas de fome, o que seria vantajoso em termos de sobrevivência, mas problemático perante abundância nutricional.⁵⁵ Esta teoria, foi mais tarde aprimorada por Hattersley & Took em 1999 e denominada “*Fetal Insulin Hypothesis*”, sustenta que a disfunção fetal da célula β pancreática e a resistência fetal à insulina, estabelecidas geneticamente, conduzem a baixo peso ao nascimento⁵⁶, dado que a insulina desempenha um importante papel no crescimento fetal, e consequentemente a Diabetes Mellitus tipo II na idade adulta.⁵⁷

Em contrapartida, a hipótese proposta por Hales & Barker em 2001, “*Thrifty Phenotype Hypothesis*”, defende que a Diabetes Mellitus tipo II resulta de um ambiente intrauterino desfavorável e que neste processo os fatores genéticos praticamente não interferem. Esta hipótese admite que um feto sujeito a desnutrição, para assegurar o correto desenvolvimento de órgãos vitais como o cérebro, limita o desenvolvimento de tecidos como o músculo, o pâncreas e o rim, adaptando o seu metabolismo. No entanto, estas adaptações ocorreriam de forma permanente, possibilitando, então, o acúmulo de gordura corporal quando a acesso aos alimentos fosse facilitado.⁵⁸

Embora estas teorias não sejam mutuamente exclusivas, há forte evidência de que a “*Thrifty Phenotype Hypothesis*” seja apropriada para explicar esta relação causal, pois os estudos em gémeos monozigóticos demonstraram que a genética, por si só, não é suficiente e que os fatores ambientais representam um papel importante.⁵⁴

Segundo Barker, os indivíduos com baixo peso ao nascimento estão mais vulneráveis a doenças tardias. E sugere, que isto acontece essencialmente através de três processos: menor capacidade funcional do rim e do pâncreas; maior resistência à insulina; maior sensibilidade a condições adversas *in útero*, que determinam as respostas a posteriores influências ambientais⁵⁹, como por exemplo, os indivíduos com baixo peso ao nascimento terão maior risco de intolerância à glicose se não praticarem exercício físico, em comparação com os que nascem com peso adequado.⁶⁰

Programação intrauterina

A programação do metabolismo *in utero*, provocada pelas condições adversas, foi designada de *programming*⁶¹, conceito expandido na “*Predictive Adaptive Response Hypothesis*”.⁶² Esta hipótese sugeria que o feto interagia de forma dinâmica com o meio, adaptando-se de forma a adquirir vantagem de sobrevivência no futuro, pois teria a capacidade de “prever” o ambiente no qual iria crescer, através de sinais hormonais maternos. Se acertasse na “previsão”, as adaptações seriam apropriadas e vantajosas, caso contrário existiria um risco aumentado de doença, que se manifestaria depois do período reprodutivo. Assim, o risco de doença dependeria do grau de concordância ou contraste entre o ambiente previsto pelo feto durante o período de plasticidade e o ambiente real no qual cresceria.⁶²

Relativamente à programação da obesidade e excesso de peso existem várias teorias. Segundo *Beltand* e *Levy Marchal*, os indivíduos sujeitos a um déficit nutricional *in utero* parecem programar o seu metabolismo de forma a resistir a períodos de “fome”. Numa sociedade com uma oferta excessiva de alimentos e diminuição da atividade física, essas adaptações tornam-se negativas e predisõem à doença como resultado de uma dificuldade de adaptação a uma abundância nutricional para a qual o indivíduo não estava programado.⁶³

Outros autores defendem que as consequências do baixo peso ao nascimento derivam de um reduzido conteúdo de massa muscular, causando baixa atividade metabólica que, associada ao tipo de alimentação hipercalórica, favoreceria a acumulação de gordura corporal, e explicaria o facto destes indivíduos apresentarem obesidade na idade adulta.⁶⁴

Algumas hipóteses plausíveis que justificariam a associação entre desnutrição intrauterina e redução na proporção de massa magra no futuro são: a proteção do desenvolvimento de órgãos vitais, como o cérebro, em detrimento ao crescimento muscular; a hipoglicemia fetal decorrente de fornecimento insuficiente de glicose, que acarreta reduzida secreção de insulina com consequente estímulo do catabolismo proteico; a má nutrição fetal que diminuiria a concentração do fator de crescimento *insulina-like* (IGF-1), comprometendo o crescimento da massa muscular.⁶⁴ Efetivamente, sendo o músculo, um importante local para captação de glicose devido à ação da insulina, a *programação* de uma reduzida proporção de massa magra provocaria resistência à insulina, representando um dos possíveis mecanismos que relacionam o baixo peso ao nascer com risco elevado para doenças cardiovasculares no futuro.⁶⁴

As condições intrauterinas na qual o feto do mamífero se desenvolve desempenham um papel importante na regulação da função dos seus sistemas fisiológicos mais tarde.⁶⁵

A programação intrauterina tem sido demonstrada experimentalmente nalgumas espécies, utilizando um conjunto de técnicas para modificar o meio ambiente intrauterino e alterar o desenvolvimento fetal.⁶⁶

Alterações no fornecimento de nutrientes, oxigénio e hormonas provocam anormalidades na função cardiovascular e metabólico na vida adulta e isto verifica-se em várias espécies.⁶⁶

Estudos com animais também demonstraram que a natureza, a época, a duração e o momento em que ocorre a lesão durante a gravidez, são determinantes do padrão dos resultados específicos fisiológicos encontrados.⁶⁷

Num dos estudos da “fome holandesa”, constatou-se que há efeitos que dependem do período de gestação atingido pela “fome”. Encontraram-se mais doenças coronárias, distúrbios da coagulação, perfis lipídicos teratogénicos em descendentes de mães que sofreram restrições alimentares no início da gestação. No grupo de grávidas, cuja restrição ocorreu no meio da gestação, os descendentes apresentavam mais doenças respiratórias obstrutivas e microalbuminúria.⁶⁸

Os resultados dos estudos com animais e humanos mostram que uma vasta gama de tecidos individuais e todos os sistemas de órgãos podem ser programados *in utero* com consequências negativas para a sua função fisiológica um dia mais tarde. Esta programação ocorre em toda a série normal de pesos ao nascimento com o pior prognóstico nos extremos.^{65,66}

Relativamente a *programação nutricional* têm-se observado alterações na função fisiológica após o nascimento consequente à ingestão de uma dieta rica em gordura e após a manipulação dietética de micronutrientes específicos, tais como os minerais (cálcio, ferro), alguns cofatores (ácido fólico, taurina) e vitaminas (A e D).⁶⁹ Em alguns casos, os efeitos da programação da restrição de macronutrientes podem ser melhorados pela suplementação da dieta alterada só com cofatores e aminoácidos.⁶⁹ Na verdade, é provável que o balanço de micro e macronutrientes seja mais importante na programação do que o teor absoluto do nutriente por si só.⁶⁶

Quanto à *programação por alterações de oxigénio*, diversas técnicas são usadas para induzir a desnutrição e também reduzir a oferta de oxigénio fetal. Em ratos, a hipoxia crónica durante a gestação causa restrição do crescimento intrauterino desproporcional e leva a alterações na função cardiovascular na vida adulta.^{70,71} Similarmente, em populações humanas, a hipóxia hipobárica de alta altitude está relacionada com o baixo peso ao nascer e com o atraso de crescimento assimétrico.^{72,73} No entanto, as mudanças de desenvolvimento induzidas pela hipóxia podem também ter uma componente nutricional, porque as populações que vivem em regiões de grande altitude, são muitas vezes de baixos recursos, com consequente compromisso da parte alimentar. Por outro lado, a hipoxia crónica durante a gravidez em estudos com animais reduz a ingestão alimentar materna.^{71,72}

Em relação à *programação endócrina*, as hormonas têm um papel importante na regulação normal de crescimento e desenvolvimento no útero. A subnutrição, a hipoxemia e o *stress* podem alterar as concentrações hormonais fetais e maternas, incluindo a hormona de

crescimento (GH), os fatores de crescimento *insulina-like* (IGFs), a insulina, os glicocorticóides, as catecolaminas, a leptina, as hormonas da tireóide e as hormonas placentárias, tais como os eicosanóides, os esteróides sexuais e o lactogénio placentário.¹⁴ Como algumas dessas hormonas atravessam a placenta, a resposta endócrino-fetal às condições adversas reflete a atividade das glândulas endócrinas maternas e fetais e depende do tipo, duração, gravidade e idade gestacional no início do insulto. Em geral, as condições adversas intrauterinas diminuem os níveis de hormonas anabólicas e aumentam concentrações de hormonas catabólicas no feto.¹⁴ Estas alterações endócrinas afetam o crescimento e desenvolvimento fetal quer diretamente, quer indiretamente, por alteração da oferta, da absorção e do destino dos nutrientes nos tecidos feto-placentárias.¹⁴

Das hormonas conhecidas que regulam o desenvolvimento fetal, são os glicocorticóides os mais prováveis a provocar efeitos generalizados de programação no útero.^{74,75} Eles são inibidores do crescimento e afetam o desenvolvimento de todos os tecidos e órgãos particularmente aqueles mais frequentemente associados a doença cardiometabólica na vida adulta.⁷⁶

Os mecanismos de programação intrauterina podem ocorrer em qualquer nível e podem envolver mudanças estruturais e funcionais, ocorrem em genes, células, tecidos e até órgãos. Estas mudanças podem ser eventos isolados ou generalizados com efeitos discretos ou efeitos cumulativos sobre o desenvolvimento, dependendo da natureza e do momento do estímulo da programação.^{65,66}

As consequências da programação intrauterina dependem da etiologia, ou seja, se ocorre devido a um agente mutagénico ou em contrapartida a uma adaptação específica a um desafio ambiental, necessário para alcançar a sobrevivência.⁷⁷

Os defeitos estruturais e funcionais mutagénicos são permanentes e sistematicamente prejudiciais à sobrevivência a longo prazo; por sua vez as adaptações fisiológicas realizadas em resposta a condições adversas do meio intrauterino podem ser vantajosas no curto e médio prazo, mas mais tarde aumentam o risco de morbidade.⁷⁸ Quando a capacidade funcional definida no útero não corresponde às exigências do meio exterior, a homeostasia pode ser comprometida e levar a parâmetros fisiológicos anormais, o que, eventualmente, pode resultar em doença. Desta forma, a programação intrauterina de um fenótipo económico, devido a um escasso fornecimento de nutrientes intrauterino, vai provocar um maior crescimento e deposição de gordura, caso a disponibilidade de nutrientes após o nascimento for mais abundante do que a oferecida *in útero*.^{79,80} Por sua vez, a adiposidade aumentada irá levar à resistência à insulina no adulto, intolerância à glicose, e, finalmente a diabetes tipo 2.⁵⁵

Como anteriormente referido, num dos estudos realizados em pessoas nascidas durante a “fome holandesa”, verificou-se que a desnutrição sofrida em qualquer fase da gestação está associada a intolerância de glicose na idade adulta.⁶⁸

A programação intrauterina também tem consequências na geração seguinte, pois as adaptações fisiológicas “programadas” por desafios ambientais *in útero* podem ser transmitidas transgeracionalmente.^{81,82} Esta hereditariedade pode ser devido às mudanças nas células germinativas primordiais, a partir dos quais a geração seguinte se desenvolve, ou à recapitulação da adaptação a condições metabólicas e endócrinas que a mãe experienciou como feto no útero.^{83,84}

Como a nutrição tem melhorado progressivamente em países desenvolvidos e países em desenvolvimento nos últimos 50 anos, muitas pessoas terão desenvolvido um fenótipo *in útero*, que está programado para um nível significativamente menor de nutrição do que o atualmente disponível. Este fenômeno pode explicar, em parte, a epidemia de obesidade, em populações em todo o mundo. Por isso, o conhecimento da fisiopatologia induzida por estas modificações transgeracionais da dieta e outros fatores ambientais podem permitir o desenvolvimento de intervenções nutricionais precoces e outras de forma a garantir que a programação intrauterina seja benéfica e não prejudicial à saúde do adulto.⁶⁶

Alguns estudos

Existem diversos estudos que relacionam direta ou indiretamente a repercussão da alimentação *in útero* no estado nutricional ao nascimento e na expressão futura da obesidade. Os resultados não são consensuais e os autores defendem hipóteses diferentes quanto a este tema. De seguida, estão expostos alguns resultados e conclusões desses estudos.

1. O aumento ponderal da grávida ou a ocorrência de Diabetes gestacional estão associados a maior peso ao nascimento. Também o peso ao nascimento é positivamente correlacionado com o peso relativo (IMC ou peso/altura) na infância e na idade adulta.⁸⁵
2. O risco para a obesidade foi mais elevado na descendência de mulheres com diabetes durante a gravidez, em comparação com a descendência de mulheres que desenvolveram diabetes depois da gravidez.⁸⁶ As crianças nascidas de mães diabéticas constituem um modelo de influência para a sobrenutrição fetal e consequentemente obesidade. A exposição fetal a elevadas concentrações de glicose e de aminoácidos numa grávida diabética estimula a hiperinsulinemia fetal, resultando num aumento da lipogénese e no desenvolvimento de tecido adiposo.⁸⁶
3. Segundo um estudo sobre a variação de peso materno e o crescimento fetal, verificou-se que a variação de peso materno do primeiro para o segundo trimestre da gravidez está fortemente associada com o crescimento fetal.¹⁸
4. Estudos longitudinais realizados nas Ilhas Seychelles, país em intenso processo de transição nutricional, verificaram que o elevado ganho de peso no primeiro ano de vida se associou significativamente à prevalência de sobrepeso e obesidade na infância e adolescência.⁸⁶
5. Segundo uma metanálise que inclui 11 estudos, observa-se uma relação inversa entre o peso ao nascer e a síndrome metabólica, levando á conclusão que há um maior risco de desenvolver síndrome metabólica em adultos que nasceram com baixo peso.⁸⁷
6. Resultados de um estudo longitudinal conduzido nas Filipinas, sugerem que a desnutrição materna no final do período gestacional e o consequente fornecimento inadequado de nutrientes ao feto, parecem interferir com maior intensidade na predisposição ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares durante a adolescência do que quando considerado o peso ao nascimento.

7. Estes autores identificaram um perfil lipídico com maior potencial aterogénico entre os adolescentes do sexo masculino que sofreram restrições nutricionais no final da gestação.⁸⁸
8. Um grupo de pesquisadores que compararam bebês prematuros que receberam fórmulas infantis para pré-termos com recém-nascidos alimentados com leite humano ou fórmulas infantis tradicionais, verificou resultados desfavoráveis em relação ao perfil lipídico sanguíneo, pressão arterial, resistência à leptina e à insulina durante a infância e adolescência nos bebês que receberam fórmula infantil com maior densidade energética e protéica e que, conseqüentemente, apresentaram maior crescimento pós-natal.^{89,90}

Segundo estes autores, devido ao fato de bebês com crescimento intrauterino restrito mostrarem rápido crescimento pós-natal, as associações entre baixo peso ao nascer e doenças crônicas no futuro poderiam sinalizar, na realidade, as conseqüências decorrentes dos efeitos adversos de uma aceleração no crescimento e não de restrições nutricionais no período gestacional (*catch-up growth*).⁹¹

9. Numa revisão que pretendia avaliar se a nutrição durante a gravidez e os três primeiros anos de vida predispunha os indivíduos para apresentarem obesidade na idade adulta, verificou-se que a diabetes gestacional e o excesso peso ao nascimento estão associados ao teor de gordura subsequente. Em contrapartida, a evidência de que a má nutrição no início da vida é um fator de risco aumentado de adiposidade mais tarde não é conclusiva, e a nutrição no início da vida tem um impacto demonstrável, mas pequeno, em relação à obesidade na idade adulta.⁹²

10. Segundo uma revisão sistemática⁶ sobre a associação do peso ao nascer e o excesso de peso na infância, destacam-se pelo menos seis questões; algumas delas um pouco contraditórias, a citar:

- Crianças com peso mais elevado tendem a apresentar obesidade na infância e o baixo peso ao nascimento é um fator protetor;
- Baixo peso ao nascimento, por si só, não teria nenhuma influência no surgimento de obesidade, mas crianças com restrição do crescimento intrauterino estariam mais propensas a serem obesas na infância;
- Crianças com restrição de crescimento intrauterino não teriam maior probabilidade de apresentar obesidade e portanto não existiria associação entre a restrição do crescimento intrauterino e a obesidade;
- Crianças com baixo peso ao nascimento e crianças com peso elevado têm ambas probabilidade de apresentar obesidade na infância, sendo maior para aquelas que nascem com peso mais elevado;
- Crianças com baixo peso ou retardo de crescimento intrauterino crescem mais rapidamente durante os primeiros anos de vida (*catch-up*) e têm mais probabilidade de desenvolver obesidade do que aquelas que nascem com o peso adequado;
- A obesidade é determinada pelo crescimento acelerado durante a infância e não está relacionada com o peso ao nascimento.⁶

CONCLUSÃO

A alimentação *in útero* repercute-se no estado nutricional ao nascimento, nomeadamente no peso e composição corporal, por fenómenos de “programação intrauterina” podendo levar à expressão futura de obesidade. Os extremos do estado nutricional ao nascimento têm um maior risco de obesidade bem como doença cardiometabólica no futuro.

Apesar de alguma controvérsia encontrada na literatura, é consensual a importância da prevenção precoce da obesidade.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Santos MCM. Avaliação do estado nutricional e factores associados ao excesso de peso e obesidade de crianças com dois a seis anos de idade, de infantários da freguesia de Corroios. Dissertação de Mestrado não publicada. Faculdade de Ciências de Lisboa, Universidade de Lisboa, 2010.
- 2 World Health Organization. Portugal: HealthProfile (WHO web site) 2011. Disponível em: www.who.int/gho/countries/prt.pdf. Acedido a 25 de Janeiro de 2012.
- 3 Padez C, Fernandes T, Mourão I, Moreira P, Rosado V. Prevalence of overweight and obesity in 7-9 years old Portuguese children trends in body mass index from 1970-2002. *American Journal of Human Biology* 2004; 16(6):670-678.
- 4 Giuliano R, Carneiro, EC. Factores associados à obesidade em escolares. *Jornal de pediatria* 2004; 80(1):17-22.
- 5 Rech RR, Halpern R, Mattos AP, Bergmann MLA, Constanzi CB, Alli LR. Obesidade infantil: complicações e factores associados. *R. Bras. Ci. E Mov.* 2007; 15(4):111-120.
- 6 Martins EB, Carvalho MS. Associação entre peso ao nascer e o excesso de peso na infância: revisão sistémica. *Cad. Saúde Pública* 2006; 22(11):2281-2300.
- 7 Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease: the hypothesis revisited. *BMJ* 1999; 319:245-249.
- 8 Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):1344S-1352S.
- 9 Iliadou A, Cnattingius S, Lichtenstein P. Low birth weight and type 2 diabetes: a study on 11162 swedish twins. *International Journal of Epidemiology* 2004; 33:948-953.
- 10 Sawaya AL. desnutrição: consequências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. *Estudos Avançados* 2006; 20(58): 147-158.
- 11 Gluckman PD, Seng CY, Fukuoka H, Beedle AS, Hanson MA. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *The Lancet* 2007; 9567(269):1081-1082.
- 12 Langley-Evans SC, McMullen S. Development origins of adult disease. *Med Princ Pract* 2010; 19:87-98.

- 13 Sarni RO, Souza FI, Pitta TS, Fernandez AP, Hix S, Fonseca FA. Baixo peso ao nascer: influência na pressão arterial, composição corporal e antropometria. *Arq Med ABC* 2005; 30(2): 76-82.
- 14 Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: The role of the mother, placenta, and fetus. *Endocrine Reviews* 2005; 27(2):141-169.
- 15 Cogswell ME, Yip R. The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Semin Perinatol* 1995; 19:222-240.
- 16 Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev* 1995; 42:29-35.
- 17 Thame M, Osmond C, Bennet F, Wilks R, Forrester T. Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 894-900.
- 18 Neufeld LM, Haas JD, Gradéja R, Martorell R. Changes in maternal weight from the first to second trimester of pregnancy are associated with fetal growth and infant length at birth. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:646-652.
- 19 Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987; 65:666-737.
- 20 Kramer MS. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (2).
- 21 Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *The Journal of Nutrition* 2010; 140: 437-445.
- 22 Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol* 2001; 30:15-25.
- 23 Leary S, Fall CHD, Osmond C, Lovel H, Campbell D, Eriksson J, Forrester T, Godfrey K, Hill J, Jie M, Law C, Newby R, Robinson S, Yajnik C. Geographical variation in relationships between parental body size and offspring phenotype at birth. *Acta Obstet Scand* 2006; 85:1066-1079.
- 24 Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (4).

- 25 Bhutta Z, Ahmad T, Black RE, Cousens S, Dewey K, Giugliani E. Maternal and child undernutrition study group. What works? Interventions to affect maternal and child undernutrition and survival globally. *The Lancet* 2008; 371:417-440.
- 26 Fall, C. Maternal nutrition: Effects on health in the next generation. *Indian J Med Res* 2009; 130:593-599.
- 27 Kliman HJ. Uteroplacental blood flow: the story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. *Am J Pathol* 2000; 157: 1759-1768.
- 28 Thaler I, Manor D, Itskovitz J, Rottem S, Levit N, Timor-Tritsch I, Brandes JM. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:121-125.
- 29 Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Munstedt K, Rao CV, Lang U, Preissner KT. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5290-5296.
- 30 Zygmunt M, Herr F, Munstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110(Suppl 1):S10-S18.
- 31 Fisher SE, Atkinson M, Van Thiel DH. Selective fetal malnutrition: the effect of nicotine, ethanol, and acetaldehyde upon in vitro uptake of α -aminoisobutyric acid by human term placental villous slices. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7:229-238.
- 32 Pastrakuljic A, Derewlany LO, Koren G. Maternal cocaine use and cigarette smoking in pregnancy in relation to amino acid transport and fetal growth. *Placenta* 1999; 20:499-512.
- 33 Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, Parker S, Vinci R, Aboagye K, Fried LE. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med* 1989; 320:762-768.
- 34 Ahmed MS, Spong CY, Geringer JL, Mou SM, Maulik D. Prospective study on cocaine use prior to delivery. *JAMA* 1989; 262:1880.
- 35 Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placentae from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta* 2001; 22:399-404.

- 36 Brock RS, Falcão MC. Avaliação nutricional do recém-nascido: limitações dos métodos atuais e novas perspectivas. *Rev Paul Pediatr* 2008; 26(1): 70-76.
- 37 Villar J, Belizán JM. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1982;37: 499-506.
- 38 Abrams B, Newman V. Small for gestational age birth: maternal predictors and comparison with risk factors or spontaneous preterm delivery in the same cohort. *Am J Gynecol* 1991; 164: 785-790.
- 39 Morris SS, Victora CG, Barros FC, Halpern R, Menezes AMB, César JÁ, et al. Length and ponderal index at birth: associations with mortality, hospitalizations, development and post-natal growth in Brazilian infants. *Int J Epidemiol* 1998; 27:242-247.
- 40 Adabag AS. Birth weight and the future risk of cardiovascular disease: Does intrauterine malnutrition have a role in fetal programming? *J Lab Clin Med* 2001; 138:378-86.
- 41 Rito A, Breda J, Carmo I (coords). Guia de avaliação nutricional do infantil e juvenil. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde, 2011.
- 42 Wilcox AJ. Intrauterine growth retardation: beyond birth weight criteria. *Early Hum Dev* 1983; 8:189-93.
- 43 Cardoso LE, Falcão MC. Análise do crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso através de curvas de crescimento pré e pós-natal. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21:278-83.
- 44 Falcão MC, Cardoso LE. Avaliação nutricional do recém-nascido pré-termo. *Rev Bras Nutr Clin* 2001; 16:144-7.
- 45 Ambalavanan N, Ross AC, Carlo WA. Retinol-binding protein, transthyretin, and C-reactive protein in extremely low birth weight (ELBW) infants. *J Perinatol* 2005; 25:714-9.
- 46 Sesmero MA, Mazariegos M, Pedrón C, Jones J, Solomons NW. Bioimpedance electrical spectroscopy in the first six months of life: some methodologic considerations. *Nutrition* 2005; 21:567-73.

- 47 Cardoso LE, Falcão MC. Importância da avaliação nutricional de recém-nascidos pré-termo por meio de relações antropométricas. *Rev Paul Pediatr* 2007; 25:135-41.
- 48 Rito A, Anjos LA. Critérios actuais na antropometria nutricional de crianças. *Rev Aliment Hum* 2002; 8(2): 47-60.
- 49 Cruz AC, Falcão MC, Ramos JL. Análise crítica do uso de curvas de crescimento intra-uterino no período neonatal. *Rev Bras Nutr Clin* 2006;21:198-203.
- 50 Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumferences as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37:403-8.
- 51 Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43(3): 237-240.
- 52 Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 295:349-353.
- 53 Ravelli AC, Meulen JH, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(5): 811-816.
- 54 Martins RMA. Origens fetais da doença do adulto. Revisão etiopatogénica da doença investigada: *diabettis mellitus* tipo 2. Dissertação de Mestrado não publicada. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2010.
- 55 Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype renders detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-362.
- 56 Hattersley AT, Took JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *The Lancet* 1999; 353: 1789-1792.
- 57 Milner RD, Hill DJ. Fetal growth control: the role of insulin and related peptides. *Clin Endocrinol* 1984; 21(4): 415-433.
- 58 Hales CN and Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 21-32.

- 59 Barker DJP, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol* 2009; 36(5): 445-458.
- 60 Eriksson JG, Yliharsila H, Forsen T. Exercise protects against glucose intolerance in individuals with a small body size at birth. *Prev Med* 2004; 39(1): 164-167.
- 61 Lucas A. Programming not metabolic imprinting. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(2): 602.
- 62 Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small - an adaptive perspective. *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3:5-14.
- 63 Beltrand J, Lévy-Marchal C. Pathophysiology of insulin resistance in subjects born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(3): 503-515.
- 64 Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight. Obesity and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:726-730.
- 65 McMilen I, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: rediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005; 85: 571-633.
- 66 Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology* 2006; 21: 29-37.
- 67 Bertram CE, Hanson MA. Annual models and programming of metabolic syndrome. *Br Med Bull* 2001; 60:103-121.
- 68 Roseboom T, Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Human Development* 2006; 82: 485-491.
- 69 Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, Nathaniels PW, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* 2004; 561: 355-377.
- 70 Chang JHT, Rutledge JC, Stoops D, Abbe R. Hypobaric hypoxia-induced growth retardation. *Biol Neonate* 1984; 46: 10-13.
- 71 De Grauw TJ, Meyers R, Scott WJ. Fetal growth in rats from different levels of hypoxia. *Biol Neonate* 1986; 49: 85-89.
- 72 Giussani DA, Phillips PS, Austee S, Barker DJP. Effects of altitude v. economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr Res* 2001; 49: 490-494.

- 73 Moore LG, Shriver M, Bemis L, Hickler B, Wilson M, Brutsaert T, Parra E, Vargas E. Maternal adaptation to high altitude pregnancy: an experiment of nature—a review. *Placenta* 2004; 25 (Suppl A): S60-S71.
- 74 Bertram CE, Hanson MA. Prenatal programming of postnatal endocrine response by glucocorticoid. *Reproduction* 2002; 124: 459-467.
- 75 Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U49-U62.
- 76 Fowden AL, Li J, Forhead AJ. Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 113-122.
- 77 Gluckman PD, Cuthfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal and infant environment: the long term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005; 81: 51-59.
- 78 Hanson MA, Gluckman PD. Developmental processes and the induction and cardiovascular function: conceptual aspects. *J Physiol* 2005; 565: 27-34.
- 79 Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 368-373.
- 80 Symonds ME, Mostyn A, Pearce S, Budge H, and Stephenson T. Endocrine and nutritional programming of fetal adipose tissue development. *J Endocrinol* 2003; 179: 293-299.
- 81 Drake AJ, Walker BR, Seckl JR. Intergenerational consequences of fetal programming: non-genomic mechanism of the interaction of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* 2004; 180: 1-16.
- 82 Ross MG, Desai M. Gestational programming: population survival effects of drought and famine during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R25-R33.
- 83 Aerts L, Van Assche FA. Intra-uterine transmission of disease. *Placenta* 2003; 23: 1-7.
- 84 Kelly TLJ, Trasler JM. Reproductive epigenetics. *Clin Genet* 2004; 65: 247-260.
- 85 Cameron M, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to disease of aging. *Am J Phys Anthropol* 2002; 35:159-184.

- 86 Bismarck-Nasr EM, Frutuoso MF, Gamabardella AM. Efeitos tardios do baixo peso ao nascer. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum* 2008; 18 (1): 98-103.
- 87 Silveira VMF, Horta BL. Peso ao nascer e síndrome metabólica em adultos: meta-análise. *Rev Saúde Pub* 2008; 42(1): 10-18.
- 88 Kuzawa CW, Adair LS. A supply-demand model of fetal energy sufficiency predicts lipid profiles in male but not female filipino adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 438-448.
- 89 Singhal A, Sadaf-Farooqi I, O’Rahilly S, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 993-999.
- 90 Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breast-milk feeding and the lipoprotein profile in adolescents born preterm. *The Lancet* 2004; 363: 1571-1578.
- 91 Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis?. *The Lancet* 2004; 363: 1642-1645.
- 92 Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *The Journal of Nutrition* 2001: 874S-880S.

FIGURAS

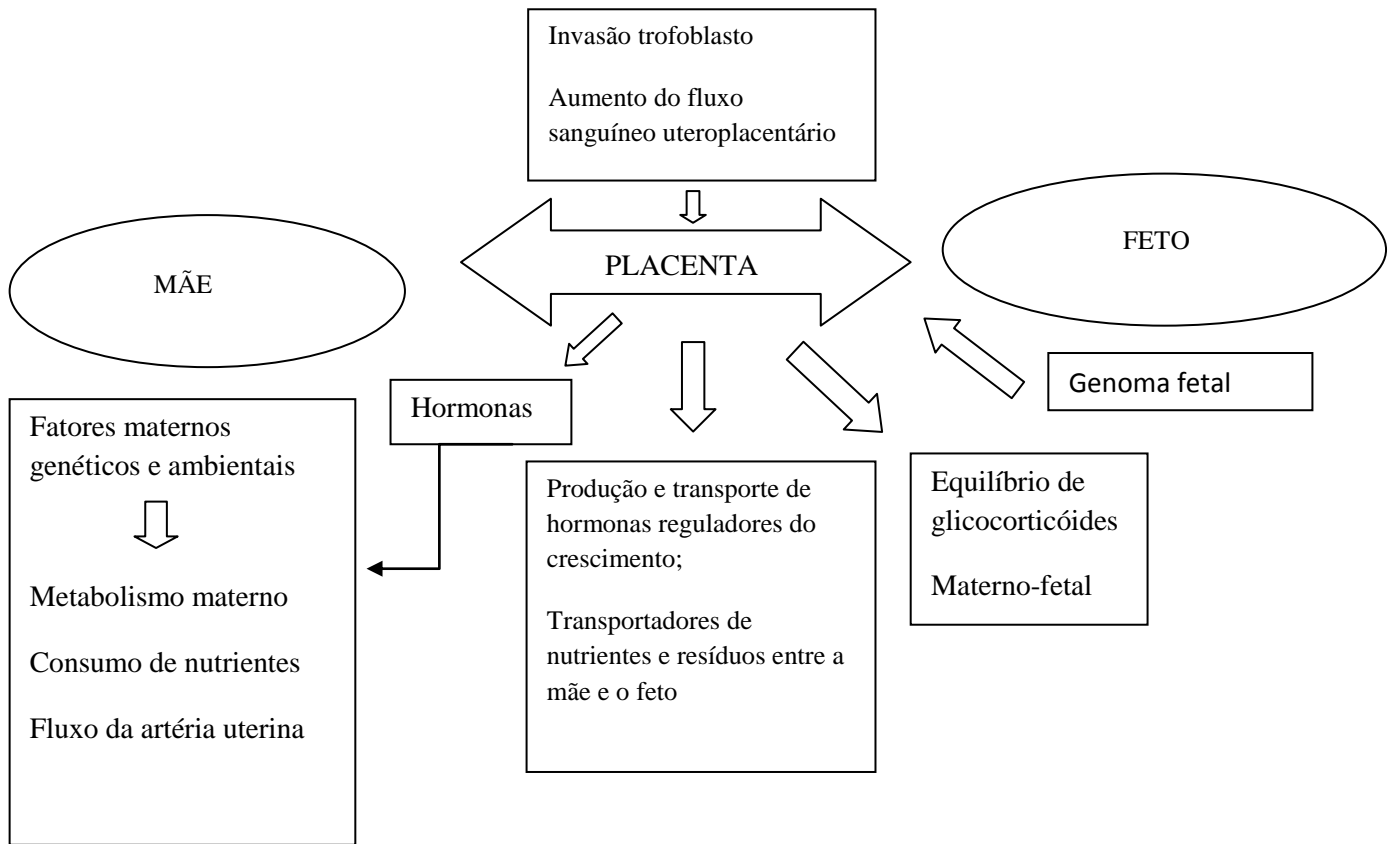


Figura. 1- Adaptado de Murphy, Smith, Giles, Clifton,2005.

A placenta estabelece a ligação entre a mãe e o feto. O feto comunica com a mãe através da placenta. Fatores maternos e hormonas produzidas pela placenta influenciam o metabolismo materno, o consumo de nutrientes e o fluxo sanguíneo da artéria uterina. A invasão trofoblástica placentária e consequente aumento no fluxo sanguíneo assegura crescimento da placenta, permitindo-lhe produzir hormonas para sinalização entre a mãe e o feto e transportadores para transferir nutrientes e resíduos entre a mãe e o feto. A placenta também mantém o equilíbrio entre os glicocorticóides a mãe e o feto. ¹⁴

QUADROS

Fatores maternos que afetam o crescimento e desenvolvimento fetal¹⁴

- Tabagismo
- Consumo de drogas
- Consumo de álcool
- Nível socioeconómico
- Raça
- A altitude do local da Habitação materna
- Doenças inflamatórias
 - Asma
 - Lúpus Eritematoso
 - Doença inflamatória intestinal
 - Artrite Reumatoide
- Anemia
- Pré-eclâmpsia
- Infecções

Quadro. 1.- Adaptado de Murphy, Smith, Giles, Clifton,2005.

Síntese de alguns fatores maternos que influenciam o feto durante a gestação.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Carla Rêgo, pela ajuda, compreensão e estímulo que me transmitiu, pela disponibilidade e dedicação que me permitiram terminar, com sucesso, esta fase, pela crítica atempada e construtiva e pelos conhecimentos científicos que me transmitiu e que me enriqueceram.

Aos meus pais por todo apoio, compreensão e incentivo incessantes ao longo de toda esta etapa.

A todos os meus amigos especiais, em especial à Mafalda, Carolina e à João que para além do apoio e estímulo, também me ajudaram a ultrapassar muitos dos obstáculos que surgiram durante a execução deste trabalho.

Ao Tuna, por todo o carinho e motivação.

EM DESTAQUE

A alimentação in útero repercute-se no estado nutricional ao nascimento e através de fenómenos “programação intrauterina” pode levar à expressão de obesidade.

Apesar de alguma controvérsia na literatura quanto a esta questão, é consensual a importância da prevenção da obesidade cada vez mais precocemente.

IN FOCUS

Feeding *in utero* is reflected in the nutritional status at birth and by phenomena of "intrauterine programming" may lead to future expression of obesity.

Despite some controversy in the literature, it is consensual the importance of early prevention of obesity.

NASCER E CRESCER

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

ISSN 0872-0754
[versão impressa]

Escopo e Política

A revista publica artigos originais, de revisão, casos clínicos e artigos de opinião relacionados com a área da Saúde Materno-Infantil, Pediatria, Perinatologia, Saúde Mental da Infância e Adolescência e Bioética.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores.

Os artigos publicados ficarão de inteira propriedade da Revista e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização dos editores.

A revista tem uma tiragem de 2500 exemplares, sendo distribuída por profissionais ligados à Saúde Materno-Infantil, Médicos do Internato Complementar, bibliotecas hospitalares e universitárias e centros de saúde.

Forma e preparação de manuscritos

A Revista Nascere Crescer subscreeve os requisitos para apresentação de manuscritos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals. <http://www.icmje.org>. Updated October 2008). Todos os elementos do trabalho, incluindo a iconografia, devem ser enviados em suporte electrónico.

Os trabalhos devem ser enviados à Direcção da Revista Nascere Crescer e redigidos conforme as normas abaixo indicadas e cabe ao Editor a responsabilidade de os:

- aceitar sem modificações,
- aceitar após alterações propostas,
- rejeitar,

com base no parecer de pelo menos dois revisores que os analisarão de forma anónima. Os pareceres dos peritos e os motivos de recusa serão sempre comunicados aos autores.

O trabalho deve ser apresentado na seguinte ordem:

- 1 - Título em português e em inglês;
- 2 - Autores;
- 3 - Resumo em português e em inglês. Palavras-chave e Key-words;
- 4 - Texto;
- 5 - Bibliografia;
- 6 - Legendas;
- 7 - Figuras;
- 8 - Quadros;
- 9 – Agradecimentos e esclarecimentos.
- 10 – Em destaque / Em foco

As páginas devem ser numeradas segundo a sequência referida atrás. No caso de haver segunda versão do trabalho, este deve também ser enviado em formato electrónico.

Títulos e autores: Escrito na primeira página, em português e em inglês, o título deve ser o mais conciso e explícito possível. A indicação dos autores deve ser feita pelo nome clínico ou com a(s) inicial(ais) do(s) primeiro(s) nome(s), seguida do apelido e devem constar os títulos ou cargos de todos os autores, bem como as afiliações profissionais. No fundo da página devem constar os organismos, departamentos ou serviços hospitalares ou outros em que os autores exercem a sua actividade, o centro onde o trabalho foi executado, os contactos do autor responsável pela correspondência (endereço postal, endereço electrónico e telefone).

Resumo e palavras-chave: O resumo deverá ser redigido na língua utilizada no texto e sempre em português e em inglês. No que respeita aos artigos originais deverá compreender no máximo 250 palavras e ser elaborado segundo o seguinte formato: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados e Conclusões. Os artigos de revisão devem ser estruturados da seguinte forma: Introdução, Objectivos, Desenvolvimento e Conclusões. Relativamente aos casos clínicos, não devem exceder 150 palavras e devem ser estruturados em Introdução, Caso Clínico e Discussão/Conclusões. Abaixo do resumo deverá constar uma lista de três a dez palavras-chave, em Português e Inglês, por ordem alfabética, que servirão de base à indexação do artigo; os termos devem estar em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH).

Texto: O texto poderá ser apresentado em português, inglês, francês ou espanhol.

Artigos originais – devem ser elaborados com a seguinte organização: Introdução; Material e Métodos; Resultados; Discussão, Conclusões e “Em destaque”.

Artigos de revisão – devem obedecer à seguinte estrutura: Introdução, Objectivos, Desenvolvimento, Conclusões e “Em destaque”.

Casos clínicos – devem ser exemplares, devidamente estudados e discutidos e conter uma breve introdução, a descrição do(s) caso(s) e uma discussão sucinta que incluirá uma conclusão sumária.

As abreviaturas utilizadas devem ser objecto de especificação anterior. Não se aceitam abreviaturas nos títulos dos trabalhos. Os parâmetros ou valores medidos devem ser expressos em unidades internacionais (SI units, The SI for the Health Professions, WHO, 1977), utilizando para tal as respectivas abreviaturas adoptadas em Portugal. Os números de 1 a 10 devem ser escritos por extenso, excepto quando têm decimais ou se usam para unidades de medida. Números superiores a 10 são escritos em algarismos árabes, excepto se no início da frase.

Bibliografia: As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto, com algarismos árabes. Os números devem seguir a ordem do texto, e ser colocados superiores à linha. Serão no máximo 40 para artigos originais e 15 para casos clínicos. Os autores devem verificar se todas as referências estão conformes aos Uniform Requirements for Manuscript submitted to biomedical journals (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) e se utilizam os nomes abreviados das publicações adoptadas pelo Index Medicus. Os autores devem consultar a página NLM's Citing Medicine relativamente às recomendações de formato para os vários tipos de referência. Seguem-se alguns exemplos:

a) **Revistas:** listar os primeiros seis autores, seguidos de et al se ultrapassar 6, título do artigo, nome da revista (utilizar as abreviaturas do Index Medicus), ano, volume e páginas. Ex.: Haque KN, Zaidi MH SK, et al. Intravenous Immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 622-65.

b) **Capítulos em livros:** nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do capítulo ou da contribuição. Nome e iniciais dos autores médicos, título do livro, cidade e nome da casa editora, ano de publicação, primeira e última páginas do capítulo. Ex.: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

c) **Livros:** Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do livro. Número da edição. Cidade e nome da casa editora, ano de publicação e número de página. Ex.: Berne E. *Principles of Group Treatment*. New York: Oxford University Press, 1966: 26.

Figuras e Quadros: Todas as ilustrações deverão ser apresentadas

em formato digital de boa qualidade. Cada quadro e figura deverá ser numerado sequencialmente por ordem de referência no texto, ser apresentado em página individual e acompanhado de título e legenda explicativa quando necessário. Todas as abreviaturas ou símbolos necessitam de legenda. Se a figura ou quadro é cópia de uma publicação ou modificada, deve ser mencionada a sua origem e autorização para a sua utilização quando necessário. Fotografias ou exames complementares de doentes deverão impedir a sua identificação devendo ser acompanhadas pela autorização para a sua publicação dada pelo doente ou seu responsável legal.

O total de figuras e quadros não deve ultrapassar os oito para os artigos originais e cinco para os casos clínicos. As figuras ou quadros coloridos, ou os que ultrapassam os números atrás referidos, serão publicados a expensas dos autores.

Agradecimentos e esclarecimentos: Os agradecimentos e indicação de conflito de interesses de algum dos autores ou financiamento do estudo devem figurar na última página

Modificações e Revisões: No caso do artigo ser aceite mas sujeito a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de quinze dias. As provas tipográficas serão enviadas aos autores em formato electrónico, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da Revista. O não respeito do prazo desobriga a aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

Em destaque

- Incluir duas a quatro frases curtas que sintetizem os resultados e conclusões, salientando a mensagem mais importante do trabalho. Estas deverão ser escritas em português e em inglês.

APÊNDICES
FIGURAS

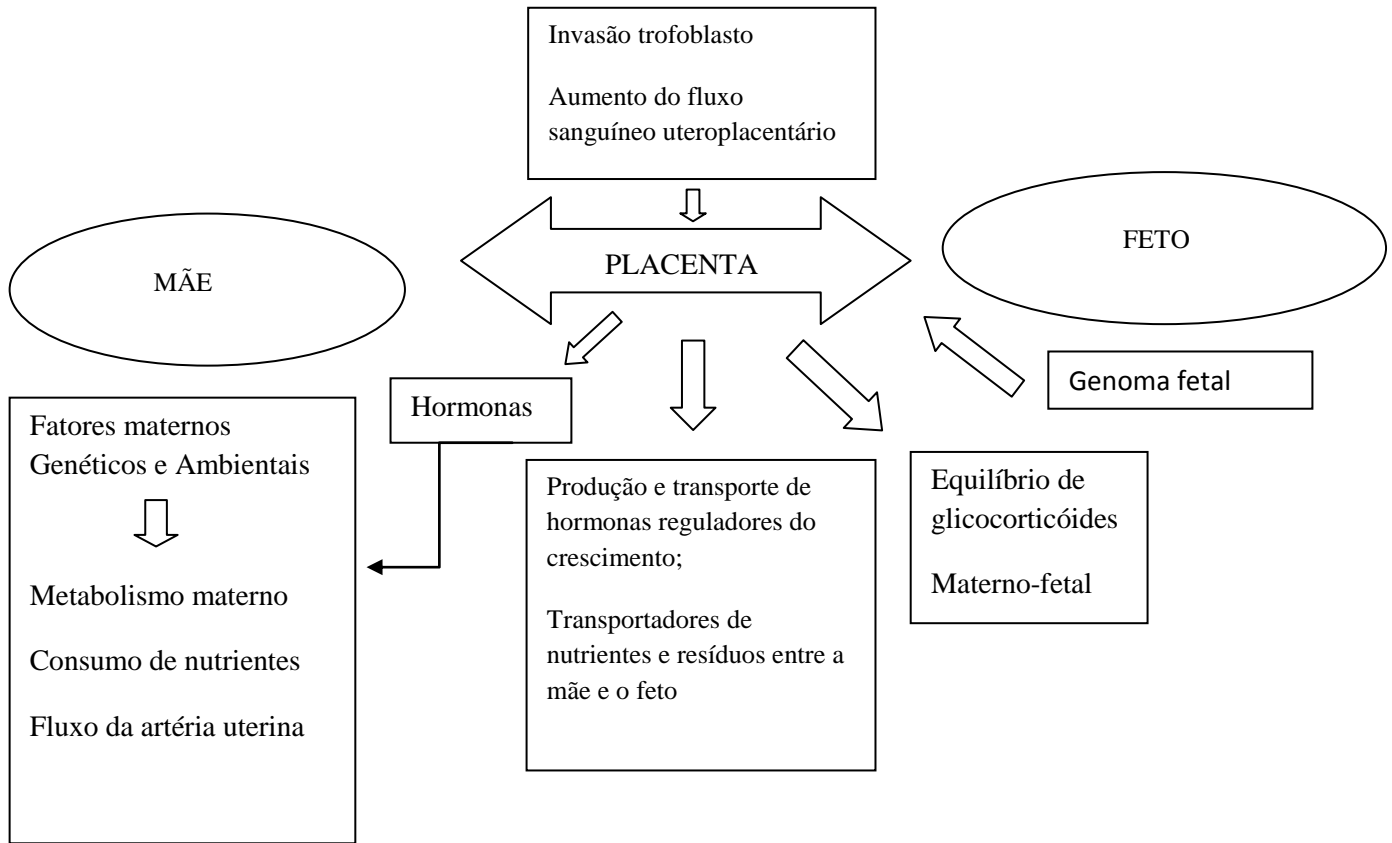


Figura. 1- Adaptado de Murphy, Smith, Giles, Clifton, 2005.

A placenta estabelece a ligação entre a mãe e o feto. O feto comunica com a mãe através da placenta. Fatores maternos e hormonas produzidas pela placenta influenciam o metabolismo materno, o consumo de nutrientes e o fluxo sanguíneo da artéria uterina. A invasão trofoblasto placentária e consequente aumento no fluxo sanguíneo assegura crescimento da placenta, permitindo-lhe produzir hormonas para sinalização entre a mãe e o feto e transportadores para transferir nutrientes e resíduos entre a mãe e o feto. A placenta também mantém o equilíbrio entre os glicocorticóides a mãe e o feto. ¹⁴

QUADROS

Fatores maternos que afetam o crescimento e desenvolvimento fetal¹⁴

- Tabagismo
- Consumo de drogas
- Consumo de álcool
- Nível socioeconómico
- Raça
- A altitude do local da Habitação materna
- Doenças inflamatórias
 - Asma
 - Lúpus Eritematoso
 - Doença inflamatória intestinal
 - Artrite Reumatoide
- Anemia
- Pré-eclâmpsia
- Infecções

Quadro. 1.- Adaptado de Murphy, Smith, Giles, Clifton,2005.

Síntese de alguns fatores maternos que influenciam o feto durante a gestação.