

Artigo de Revisão/Review Article

Origem fetal das doenças do adulto: revisitando a teoria de Barker

Fetal origins of adult disease: revisiting Barker's theory

Sandra Seco*, Alexandra Matias**

Hospital de S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

ABSTRACT

The “developmental origins of adult disease” hypothesis, also called the “Barker hypothesis” states that adverse influences early in development, and particularly during intrauterine life, can result in permanent changes in physiology and metabolism with increased disease risk in adulthood. Many studies provided evidence that reduced birth weight, probably reflecting impaired fetal growth, is related to the risk of developing coronary heart disease, diabetes, hypertension and stroke in adulthood. These relations are modified by patterns of postnatal growth. Despite initial concern that bias or residual confounding in the analyses had produced these associations, the findings have now been reproduced in different cohorts by independent investigators from all around the world. The challenge now is to discover which mechanisms underlie these associations. The most widely accepted are those of fetal programming by nutritional stimuli or excess fetal glucocorticoid exposure. It is proposed that the fetus makes physiological adaptations in response to those stimuli, preparing itself for similar conditions in postnatal life. These changes may include epigenetic modifications of gene expression.

ORIGEM DA TEORIA DE BARKER

Neste artigo fazemos uma revisão da evolução do conhecimento no âmbito da epidemiologia perinatal, dedicado à origem fetal das doenças no adulto - “Teoria de Barker”.

A elevada incidência de doenças cardiovasculares é atribuída a factores relacionados com o estilo de vida (como a dieta) em associação com factores genéticos hereditários. O colesterol sérico elevado e a hipertensão arterial (HTA) estão comprovadamente associados ao desenvolvimento de doença coronária. Contudo, mesmo combinando estes parâmetros biológicos com factores inerentes ao estilo de vida, a capacidade preditiva de ocorrência de doença coronária é limitada. Para um

indivíduo considerado de baixo risco (não fumador, sem hipercolesterolemia, tensão arterial normal, sem sintomas prévios de doença coronária), a causa de morte mais frequente continua a ser a doença coronária¹.

Surpreendentemente, foram estudos geográficos que sugeriram pela primeira vez que eventos intra-uterinos poderiam ser também uma variável neste paradoxo. A existência de registos detalhados dos óbitos de 1366 localidades de Inglaterra e Escócia, permitiram a David Barker observar uma associação positiva entre as taxas de mortalidade por doença coronária nas várias regiões, entre 1968 e 1978, e as respectivas taxas de mortalidade infantil nessas mesmas regiões cerca de 50 anos antes². Estes estudos geográficos estiveram na origem da *teoria de Barker* ou *teoria*

* Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia

** Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia, Professora Associada da Faculdade de Medicina do Porto

da origem fetal das doenças do adulto, que remonta a 1996, e segundo a qual, a nutrição deficiente durante a gestação e infância precoce originariam uma adaptação metabólica e/ou estrutural permanente que aumenta o risco de desenvolvimento de doença coronária e outras doenças associadas como a HTA, a diabetes e o acidente vascular cerebral (AVC) na vida adulta - *programação fetal*³.

Esta teoria assenta no conceito de *plasticidade do desenvolvimento*, ou seja, a capacidade de um genótipo poder originar diferentes estados morfológicos ou fisiológicos em resposta a exposições diferentes durante o desenvolvimento⁴. Essa adaptação é possível apenas durante um período crítico do desenvolvimento, que para a maioria dos órgãos e sistemas, se confina à vida intra-uterina. Barker utiliza como exemplo para demonstrar a plasticidade do ser humano, as glândulas sudoríparas. Os recém-nascidos têm um número semelhante de glândulas sudoríparas, todas não funcionantes. Nos primeiros três anos de vida, o número de glândulas que se torna funcionante é proporcional à temperatura a que a criança é exposta. Quanto mais alta a temperatura, mais glândulas são programadas para funcionar. Aos três anos o processo está completo e o número de glândulas torna-se fixo. Assim, a criança que foi submetida a temperaturas mais altas está melhor preparada para fazer arrefecimento corporal e portanto para sobreviver em ambientes quentes.

Pode acontecer que uma adaptação vantajosa em determinado momento da vida intra-uterina possa tornar-se uma desvantagem para o mesmo indivíduo, quando exposto a um ambiente diferente ao longo da vida. Esta é a base da teoria sobre a influência da vida intra-uterina nas doenças do adulto.

PESO AO NASCIMENTO E DOENÇAS DO ADULTO

Estabelecida a relação geográfica entre taxas de mortalidade neonatal e de doença coronária cerca de cinco décadas mais tarde, impunha-se investigar quais os factores implicados nessa associação.

No início do século XX, o baixo peso ao nascimento era a causa mais frequente de mortalidade neonatal, pelo que foi a variável mais estudada em

associação com as manifestações de doença cardiovascular na vida adulta.

Para explorar essa hipótese foram efectuados estudos coorte retrospectivos em populações na segunda metade da vida, cujos dados antropométricos ao nascimento e/ou a intervalos durante a infância tivessem sido registados. Duas publicações do grupo de Barker^{5,6}, como base na população masculina de Sheffield e Hertfordshire no primeiro quarto do séc. XX, demonstraram uma associação inversa entre risco de doença coronária no adulto e peso, perímetro cefálico e índice ponderal ao nascimento nessa mesma população. Essa associação verificou-se nos recém-nascidos com restrição de crescimento mas não nos prematuros⁶.

Houve numerosas críticas a estes trabalhos, essencialmente por se considerar que a taxa de mortalidade neonatal e as medidas antropométricas do recém-nascido poderiam reflectir apenas as condições socioeconómicas de determinada área geográfica, que ao manterem-se ao longo da vida, acarretariam risco aumentado de doença cardiovascular.

No entanto, os trabalhos do grupo de Barker foram reproduzidos por epidemiologistas em várias partes do mundo, designadamente na Finlândia⁷, Suécia⁸, EUA - coorte do Nurses Health Study (NHS)⁹ e Índia¹⁰ e corroborados por uma revisão sistemática em 1996¹¹.

A associação verifica-se mesmo quando ajustada para diversos factores sociodemográficos e comportamentais como a idade materna, o estado marital materno, estatuto socioeconómico ao nascimento, classe social, hábitos etílicos e educação aos 50 anos, bem como quando ajustada para factores de risco cardiovasculares como a dieta e o exercício físico^{8,9,12}. Foi também reproduzida para o sexo feminino^{9,13}.

É importante salientar que a relação peso ao nascimento e risco de doença do adulto é um contínuo ao longo da variável peso, ou seja, não se confina apenas aos recém-nascidos pequenos ou aos que têm reconhecidamente uma restrição de crescimento. Isto sugere, tal como descrito na *teoria de Barker*, que o mecanismo na base destas associações é um processo fisiológico que regula o desenvolvimento intra-uterino e não um processo patológico existente apenas na gravidez anómala.

Têm sido investigadas associações entre peso ao nascimento e factores de risco de doença coronária, designadamente a HTA, a diabetes tipo2 (DM2) e a dislipidemia.

1 Tensão arterial (TA)

A manifestação cardiovascular no adulto mais estudada em associação com o peso ao nascimento é a TA. Em 1996, numa revisão sistemática que incluiu mais de 66.000 indivíduos, concluiu-se haver evidência suficiente da existência de uma relação inversa entre peso ao nascimento e tensão arterial na infância e vida adulta, com resultados inconsistentes no período neonatal e adolescência¹¹.

Em 2000, uma actualização da revisão anterior, que incluiu 444.000 indivíduos de ambos os sexos, evidenciou uma diminuição da TA com o aumento do peso ao nascimento, sendo a magnitude da associação de cerca de 2mmHg/Kg¹⁴. O impacto do peso ao nascimento na TA parece ser pequeno. Contudo, os efeitos fisiológicos e patológicos parecem ser diferentes. No NHS, a associação com a TA é ténue, sendo mais significativa com a HTA, medida patológica com maior significado clínico¹⁵. De igual modo, num estudo com hipertensos tratados, a TA era significativamente mais elevada nos indivíduos com menos peso à nascença (6,4-9,4 mmHg por cada Kg de peso), não havendo associação entre TA e peso ao nascimento nos indivíduos normotensos do mesmo coorte¹⁶.

Várias outras medidas antropométricas ao nascimento têm sido relacionadas com os valores da TA mas apenas o perímetro cefálico demonstrou essa relação de forma consistente (0,5mmHg/cm)¹⁴.

O efeito do peso ao nascimento na TA é modelado pelo padrão de crescimento na infância. O efeito é amplificado nas crianças pequenas e magras ao nascimento, que mantêm uma taxa de crescimento lento nos primeiros anos, mas que aceleram o crescimento mais tarde, de forma a atingirem medidas antropométricas na média ou superiores à média para a idade – *crescimento compensatório* (“*catch up growth*”)¹⁴

Em 2007, Eriksson, com base no coorte de Helsinquia em que peso e altura foram registados sistematicamente até aos 11 anos, verificou a existência de dois tipos de crescimento a preceder o desenvolvimento de

HTA na vida adulta¹⁷. Um deles, associado a HTA mais grave, em indivíduos que tendem a ser obesos, que eram pequenos ao nascimento e durante os primeiros anos e que tiveram depois um rápido crescimento na infância, atingindo aos 11 anos medidas corporais normais para a idade. O crescimento compensatório rápido foi o que mais se associou ao desenvolvimento de HTA. O outro padrão de crescimento, associado a HTA menos grave, consiste num crescimento linear lento desde o período pré-natal, infância precoce, mantendo-se pequenos e magros aos 11 anos de idade. Estudos anteriores deste coorte demonstraram que o primeiro padrão de crescimento se associa também a doença coronária¹⁸ e o segundo, a AVC¹⁹.

Estas duas vias parecem estar também associadas a perfis bioquímicos diferentes na vida adulta.

A primeira associa-se a resistência à insulina e aumento dos triglicéridos; a segunda associa-se a alterações do funcionamento hepático com perfil dislipidémico (aumento do colesterol total, LDL e apolipoproteína B)¹⁷, pelo que provavelmente levam a HTA por mecanismos biológicos diferentes.

O mecanismo subjacente ao baixo peso ao nascimento com taxas de crescimento lento na infância e HTA é desconhecido. A associação com o crescimento compensatório tem sido relacionada com a redução do número de nefrónios em pessoas com baixo peso ao nascimento²⁰, sendo que este já está definido à nascença. Estes indivíduos, quando submetidos durante a infância, a aceleração rápida do crescimento com aumento da massa corporal, têm aumento do volume de excreção renal, hiperfiltração glomerular e aumento da pressão no glomérulo, resultando em hipertensão glomerular com esclerose e destruição de nefrónios; isto por sua vez leva a HTA, perpetuando o ciclo de aumento da pressão glomerular e morte de mais nefrónios⁷. Em estudos animais, a indução de restrição de crescimento fetal por manipulação nutricional, reduz o número de nefrónios e aumenta a TA na descendência²¹.

2 Diabetes mellitus tipo 2

A associação entre baixo peso ao nascimento e alteração no metabolismo da glicose foi pela primeira vez proposta por Hales e Barker em 1991²².

Em 2003, Newsome²³, numa revisão dos trabalhos até então publicados, concluiu haver evidência de que o peso ao nascimento está inversamente relacionado com o aumento da resistência à insulina e da insulinemia em jejum, e com a DM2. A associação com a diminuição da secreção da insulina é menos consistente.

Em populações com elevada prevalência de diabetes na gravidez, a curva que relaciona o peso ao nascimento e a prevalência de DM2 na idade adulta tem a forma de U, com taxas mais elevadas também nos indivíduos com peso ao nascimento > 4500g²⁴.

Não só o peso mas também o comprimento e o índice ponderal (peso/comprimento) baixos se associam à intolerância à glicose e à DM2²⁵. A idade gestacional não se relaciona com a DM2 nem com o peso ao nascimento pelo que as medidas antropométricas referidas sugerem uma restrição do crescimento fetal (RCF) e não o reflexo da idade gestacional^{22,26}.

O excesso de peso no adulto é um factor de risco conhecido para a DM2 e potencia a associação peso ao nascimento e intolerância à glicose e DM2²². A obesidade estabelecida na infância é mais importante no desenvolvimento da doença e do síndrome metabólico (síndrome X: DM2, HTA e hiperlipidemia) do que a estabelecida na vida adulta²⁷. Assim, procurou-se determinar se havia um padrão de crescimento característico associado ao desenvolvimento de DM2. Num estudo coorte finlandês²⁵, verificou-se que o efeito do ganho ponderal na infância no desenvolvimento da DM2, é tanto maior quanto menor o peso ao nascimento. Tal como na HTA, a desarmonia entre o crescimento fetal e as taxas de crescimento pós-natal, parece ser o melhor factor preditivo de desenvolvimento de DM2.

O peso durante a infância correlaciona-se positivamente com o peso e IMC das mães, não estando relacionado com o peso ao nascimento²⁵. Isto sugere que o crescimento compensatório das crianças que vão desenvolver DM2 resulta de uma ingestão calórica desregrada na infância. Este facto reforça a importância duma alimentação equilibrada, prevenindo o excesso de peso na infância.

Actualmente, é aceite o contributo da genética na etiologia da DM2. Face aos estudos epidemiológicos

que apontam para a relação baixo peso ao nascimento e DM2/ intolerância à glicose, propôs-se a hipótese de haver um determinado genótipo que favorecesse tanto o futuro desenvolvimento da DM2 como o baixo peso ao nascimento, desvalorizando o papel do ambiente uterino. De modo a clarificar a importância do contributo genético foram estudadas diferenças nos gémeos monozigóticos. Vaag e Poulsen demonstraram que a associação entre peso ao nascimento e risco de desenvolver DM2 é, pelo menos parcialmente, mediada por mecanismos não genéticos, visto que os gémeos monozigóticos diabéticos têm um peso ao nascimento significativamente menor que os seus co-gémeos não diabéticos²⁸. Estes resultados foram reproduzidos em estudos de gémeos em Itália²⁹ e Suécia³⁰.

O baixo peso ao nascimento pode ter várias etiologias. O termo “*maternal constraint*” refere-se a um grupo de processos mal definidos, através dos quais factores maternos e uteroplacentares limitam o crescimento fetal, presumivelmente por diminuição da disponibilidade de nutrientes e/ou alterações metabólicas e hormonais. Pode ocorrer por alterações do aporte de substâncias ao feto, como no caso das mães pequenas e magras, ou por aumento das exigências fetais, como no caso dos gémeos. Este fenómeno está presente em todas as gravidezes sendo mais evidente em situações como a idade materna jovem, grávidas pequenas e gravidez múltipla³¹. 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^{32,33}. Contudo, não parece isento de consequências a longo prazo. Estudos prospectivos, do grupo de Yajnik, na Índia, em colaboração com o grupo de Barker, introduziram o conceito de bebé magro gordo (“*thin fat baby syndrome*”) em bebés com RCF de causa materna - “*maternal constraint*”^{34,35}. Os autores compararam medidas antropométricas de recém-nascidos de mães britânicas e de mães indianas (cuja média de peso a meio da gestação era de 44kg, com 1,52m de altura média e 18Kg/m² de IMC médio). Nestas crianças, o tamanho materno é um factor regulador dominante do crescimento fetal. Os recém-nascidos indianos comparados com os britânicos são mais pequenos em todas as medidas excepto na prega cutânea subescapular, marca-

dor de adiposidade central. Têm também níveis mais elevados de insulina no cordão umbilical do que os britânicos, relacionando-se positivamente com a espessura da prega subescapular³⁴. Na infância, os bebês magros gordos têm taxas mais elevadas de resistência à insulina, que se associam inversamente com o peso ao nascimento. A magnitude da associação é tanto maior quanto maior a taxa de crescimento pós-natal, enfatizando a importância do crescimento desarmónico no desenvolvimento de patologia futura^{35,36}.

A teoria da origem fetal da DM2 proposta por Hales e Barker, conhecida por *hipótese do fenótipo poupador* (“*thrifty phenotype hypothesis*”), sugere que a resistência à insulina e a DM2 resultam de uma adaptação fetal poupadora de insulina, em resposta à hipoglicemia³⁷. Perante a hipoglicemia, o feto reduz a secreção de insulina e aumenta a resistência periférica à mesma, redistribuindo a glicose disponível para o cérebro e coração em detrimento dos tecidos periféricos, como o músculo esquelético³⁸. Modelos animais sugerem que a RCF pode associar-se a diminuição da vascularização dos ilhéus pancreáticos³⁹. No período pós-natal, quando existe abundância de nutrientes disponíveis, a diminuição de células endócrinas pancreáticas e a resistência periférica à insulina podem causar intolerância à glicose e DM2. Isto explicaria porque são maioritariamente os recém-nascidos magros que na infância apresentam excesso de peso, que estão mais predispostos a desenvolver DM2.

Numa extensão deste conceito, Gluckman e Hanson⁴⁰ propõem a hipótese da *Resposta Adaptativa Preditiva* (RAP): em resposta a um determinado ambiente nutricional intra-uterino, o feto altera a actividade celular para estar adaptado ao ambiente futuro, que prevê seja semelhante. Quando a RAP é apropriada, o fenótipo é normal; quando existe diferença entre o previsto e o ambiente efectivo, exprime-se o fenótipo de doença. Isto pode ocorrer quando um feto exposto a subnutrição *in útero*, nasce numa sociedade com abundância alimentar. A diferença básica em relação às outras hipóteses da programação é o facto de a adaptação não ser necessariamente vantajosa *in útero*.

A privação de nutrientes em períodos críticos do desenvolvimento condiciona respostas metabólicas adaptativas no feto. Em condições de nutrição con-

trastante no futuro, estas podem ser desadequadas, contribuindo para o desenvolvimento de DM2.

3 Doença coronária

Os estudos epidemiológicos clássicos que relacionam o peso ao nascimento com eventos cardiovasculares são estudos coorte de populações adultas. O coorte britânico de Hertfordshire foi o primeiro no campo da doença coronária, evidenciando a relação baixo peso ao nascimento e morte por doença coronária⁵. Esta associação só foi estatisticamente significativa no sexo masculino, tendo sido reproduzida posteriormente em estudos de populações masculinas de Sheffield⁶ e Uppsala⁴¹. Nestas três populações, a associação tem a forma de J invertido, ou seja, a taxa de doença coronária diminui com o aumento de peso ao nascimento mas há um ligeiro aumento no grupo mais pesado à nascença. Provavelmente, nessa categoria estariam recém-nascidos macrossómicos, filhos de mães diabéticas, com risco aumentado de desenvolver diabetes, contribuindo para os eventos coronários.

A influência de factores socioeconómicos ao nascimento e na vida adulta foi avaliada em populações seguidas prospectivamente, como as de Uppsala e do NHS, verificando-se que o impacto na força da associação peso ao nascimento e doença coronária não é significativo^{9,41,42}. Ajustando separadamente para as variáveis peso para a idade gestacional e peso ao nascimento, foi possível concluir que é a taxa de crescimento fetal que está na base da associação entre o peso ao nascimento e a mortalidade por doença cardíaca isquémica⁴². Para além disso, se incluirmos na análise factores de risco conhecidos como a HTA e a dislipidemia, não há alteração na força da associação^{9,41,42}. Apenas o índice de massa corporal (IMC), parece interagir com o peso ao nascimento, aumentando o risco de doença coronária. A maioria dos estudos mostra que nos homens, o risco de doença coronária é maior nos que tinham menor peso ao nascimento e maior IMC na vida adulta^{12,43,44}. No sexo feminino, os resultados são menos concordantes mas essa mesma associação foi demonstrada por Rich-Edwards no coorte do NHS⁴⁵. Nesta população feminina, por cada aumento de 1 kg de peso ao nascimento, o risco de doença coronária diminui 23% (25% se excluirmos

os macrossômicos); estratificando por IMC, verifica-se que nos recém-nascidos de mais baixo peso, o risco não aumenta se se mantiverem magros na vida adulta. Contudo, para cada categoria de IMC, o risco é tanto maior quanto mais leves foram os indivíduos ao nascimento.

4 Acidente Vascular Cerebral

Estudos americanos e europeus têm demonstrado a associação baixo peso ao nascimento e aumento do risco de AVC na vida adulta. Esta mantém-se quando ajustada para a idade gestacional, sugerindo uma vez mais que a associação resulta da redução da taxa de crescimento fetal^{9,19}. Apenas um estudo propôs um aumento adicional do risco em associação com parto pré-termo⁴⁶. Esta discordância pode dever-se a estes indivíduos estarem sub-representados nos estudos actuais, visto que a prematuridade se associava a taxas de mortalidade mais elevadas há 50-60 anos atrás.

Num estudo coorte finlandês¹⁹, constatou-se a existência das associações baixo peso ao nascimento e IMC baixo aos 2 anos de idade com aumento do risco de AVC, quer trombótico quer hemorrágico. Entre os 2 e os 11 anos de idade, os indivíduos com maior risco de sofrerem um AVC são os que permanecem magros. As associações mantêm-se independentemente das condições de vida durante a infância e quando ajustadas para factores socioeconómicos. Estes achados foram concordantes com os observados em Hertfordshire⁴⁷, em que o baixo peso ao ano de idade se relacionava com o risco de AVC. Também os resultados na população feminina americana (NHS) tinham sido concordantes na medida em que o baixo peso ao nascimento se associou ao AVC e o IMC elevado na vida adulta aumentou o risco de doença coronária mas não de AVC⁴⁵.

Metabolismo do colesterol e coagulação

Estudos em indivíduos adultos mostraram que os que sofreram RCF tendem a ter concentrações séricas mais elevadas de colesterol total, LDL, apolipoproteína B e fibrinogénio na vida adulta^{48,49}. Estas alterações foram encontradas em associação inversa com o perímetro abdominal (PA) e a relação comprimento/perímetro cefálico ao nascimento. Na população de

Sheffield, as variações de colesterol sérico de acordo com o PA foram amplas, equivalendo estatisticamente a uma diferença de 30% na mortalidade por doença coronária⁴⁸. Hipoteticamente, a redistribuição do fluxo sanguíneo fetal levaria a uma alteração do desenvolvimento e fisiologia do fígado, com alteração permanente da regulação do metabolismo do colesterol e factores da coagulação.

MECANISMOS POSSÍVELMENTE IMPLICADOS

Dos mecanismos propostos para explicar a origem intra-uterina das doenças do adulto, o mais consensual é o da *programação fetal*, segundo o qual um estímulo ou agressão num período crítico da vida intra-uterina, produz alterações no desenvolvimento com consequências permanentes a longo prazo.

Destes estímulos, os mais estudados são as alterações da nutrição fetal e a exposição a níveis aumentados de glicocorticóides, considerando-se também implicados fenómenos genéticos e epigenéticos.

Nutrição fetal alterada

O genoma determina o potencial de crescimento *in utero* mas o factor determinante desse crescimento parece ser o meio nutricional e hormonal em que o feto se desenvolve, em particular o aporte de oxigénio e nutrientes⁵⁰.

Há evidências da importância do ambiente intra-uterino no crescimento fetal em estudos de reprodução entre animais de tamanhos diferentes³³, estudos em humanos com meios-irmãos da parte de mãe ou de pai⁵¹ e de transferência de embriões com dadoras de ovócitos⁵². O peso à nascença de meios-irmãos com a mesma mãe é semelhante, com um coeficiente de relação de 0,58, enquanto que o de meios irmãos do mesmo pai é díspar, com um coeficiente de relação de 0,1⁵¹. No caso da transferência de embriões, é a mãe receptora e não a dadora de ovócitos que mais influencia o crescimento de um feto, sendo que um embrião transferido para um útero maior atinge um crescimento maior⁵².

A nutrição materna tem sido também alvo de estudo, como factor influenciador da nutrição fetal. A manipulação nutricional materna em estudos animais

altera permanentemente aspectos da fisiologia da descendência de forma consistente com a susceptibilidade à doença encontrada nos estudos em humanos. Por exemplo, a diminuição da proporção de proteínas na dieta de ratas grávidas, resulta na diminuição do peso ao nascimento na descendência e em HTA⁵³ e intolerância à glicose⁵⁴ na vida adulta.

Na gravidez humana, tanto o peso ao nascimento como o peso da placenta parecem ser influenciados pelo balanço de macronutrientes na dieta. A energia derivada das proteínas associa-se positivamente com ambas as variáveis e a energia obtida dos hidratos de carbono parece relacionar-se negativamente com o índice ponderal do recém-nascido⁵⁵. Contudo, a ingestão excessiva de proteínas animais associada à restrição de hidratos de carbono associa-se a aumento da TA na descendência, talvez devido ao stress metabólico pela abundância de aminoácidos essenciais, sem os meios necessários para os utilizar⁵⁶.

Os micronutrientes também parecem ter um papel importante na programação da fisiopatologia pós-natal. Em estudos numa população Indiana subnutrida, a ingestão de vegetais verdes e fruta na gravidez associou-se positivamente com o peso ao nascimento e com a tolerância à glicose na descendência⁵⁷. O aumento da ingestão materna de cálcio tem sido associado com TA mais baixa na infância, embora a maioria dos estudos existentes apresente problemas metodológicos e amostras pequenas⁵⁸.

Uma outra linha de evidência provém de um modelo “pseudo-experimental” em humanos, inadvertidamente proporcionado pela História, durante o “Inverno de Fome Holandês” (1944-45), nos últimos seis meses da II Guerra Mundial. Estudos em mulheres Holandesas expostas à escassez de alimentos durante o 2º e 3º trimestres de gravidez, mostraram não só que os recém-nascidos eram pequenos, mas também que apresentavam risco aumentado de intolerância à glicose e obesidade na idade adulta^{59,60}. Os indivíduos expostos no início da gravidez apresentam um perfil lipídico aterogénico⁶¹, aumento do fibrinogénio, diminuição da concentração sérica do factor VII⁶², IMC mais elevado⁶³ e maior risco de doenças cardiovasculares⁶⁴ do que os não expostos. Os recém-nascidos expostos no primeiro trimestre não apresentavam diferenças nas medidas antropomé-

tricas ao nascimento; os expostos no 2º trimestre eram mais pequenos e mais leves que os não expostos; os expostos no 3º trimestre eram mais pequenos, mais leves e mais magros⁵⁹. Estes dados mostram que alterações na nutrição materna podem também contribuir para a doença no adulto sem afectar o crescimento do recém-nascido e que a magreza ao nascimento resulta de influências no 3º trimestre de gravidez. Contudo, fora do contexto de fome, a diminuição da taxa de crescimento fetal no final da gravidez é mais frequentemente uma consequência de insuficiência placentar.

Um outro aspecto que poderá vir a ter importância é o da sobrenutrição fetal. Os filhos de mães diabéticas são expostos a excesso de glicose e ácidos gordos *in utero*, apresentando um risco aumentado de intolerância à glicose e DM2 na vida adulta⁶⁵.

Uma meta-análise de estudos que avaliam a influência de suplementos dietéticos na gravidez mostrou que a influência no peso ao nascimento é pequena (em média, uma diferença de +32g), mesmo em mulheres subnutridas e que apenas a suplementação equilibrada de proteínas/energia parece promover a taxa de crescimento fetal⁶⁶. Também nas mulheres do coorte Holandês submetidas a um período de fome durante a gravidez, a redução do peso ao nascimento foi pequena. Contudo, foram encontrados efeitos deletérios no perfil lipídico, coagulação, IMC e risco de doenças cardiovasculares mesmo nos indivíduos em que o peso ao nascimento não foi afectado.

É importante sublinhar a dificuldade da avaliação destes estudos pelo facto de nutrição fetal ser diferente da nutrição materna. Existem vários mecanismos entre a dieta materna e a metabolização fetal dos nutrientes, que inclui o próprio metabolismo materno, o fluxo sanguíneo uteroplacentar, a placenta nas suas funções de transporte e de metabolismo e o fluxo sanguíneo placentofetal, que podem estar alterados condicionando o crescimento fetal.

Glicocorticóides

Outro mecanismo provavelmente implicado na origem da programação fetal das doenças cardiovasculares e metabólicas do adulto é a exposição aumentada aos glicocorticóides. Esta pode ocorrer devido a níveis maternos endógenos elevados, como em situa-

ções de stress, por ministração exógena ou alteração da barreira placentária que protege o feto de concentrações elevadas destas substâncias.

Estudos em animais corroboram esta hipótese. Níveis elevados de cortisol, quer de origem materna⁶⁷, quer de origem fetal⁶⁸ estão associados a TA elevada no feto de ovelha. Os ratos descendentes de mães a quem foi ministrada dexametasona durante a gravidez têm também diminuição do peso ao nascimento, aumento da TA e intolerância à glicose^{69,70}. Obtêm-se alterações semelhantes com a ministração repetida de betametasona a ovelhas grávidas⁷¹. Nos ratos, por inibição da desidrogenase 11 β hidroxiesteróide tipo2 (11 β HSD-2), uma enzima que inactiva o cortisol na placenta, há redução do crescimento fetal e predisposição a hiperglicemia na descendência⁷².

A exposição intra-uterina aos glicocorticóides conduz a redução no número de receptores hipotalâmicos para estas substâncias, resultando em alteração do normal mecanismo de *feedback* negativo, com *up-regulation* a longo prazo do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) após o nascimento⁷³. Este mecanismo pode contribuir para o aumento da TA e da intolerância à glicose na descendência.

Existe evidência de que na gravidez humana possam ocorrer mecanismos semelhantes. Bebés pequenos tendem a ter níveis de cortisol mais elevados na vida adulta⁷⁴. Recém-nascidos com RCF têm menor actividade da 11 β HSD-2 placentar e fetal⁷⁵. A ministração repetida de dexametasona e betametasona para indução da maturidade pulmonar fetal tem sido associada a diminuição do peso ao nascimento⁷⁶⁻⁷⁸. Em indivíduos expostos a apenas um ciclo de betametasona *in utero*, não se encontraram diferenças nas medidas antropométricas, valores de TA ou dos níveis de cortisol sérico aos 30 anos⁷⁹. Verificou-se contudo, um moderado efeito de resistência à insulina, que nesta idade, não tem relevância clínica do ponto de vista de risco cardiovascular, não constituindo motivo para evitar a terapêutica com glicocorticóides em mulheres em risco de parto pré-termo. Esta é a primeira evidência humana directa de um efeito de programação fetal, resultante da exposição pré-natal aos glicocorticóides.

Em algumas circunstâncias, as alterações nutricionais e a exposição aos glicocorticóides, parecem

actuar através de um mecanismo fisiopatológico semelhante como influências programadoras fetais. A restrição nutricional em ratas grávidas aumenta a produção de glicocorticóides maternos⁸⁰, diminui a actividade da 11 β HSD-2 placentar⁸¹ e altera o funcionamento do eixo HHSR neonatal⁸². A adrenalectomia em ratas grávidas suprime a elevação dos corticóides maternos, resultando na supressão dos efeitos já referidos da restrição proteica na descendência⁸³.

Mecanismos genéticos e epigenéticos

A associação entre crescimento fetal e doenças do adulto implica, em última análise, alterações na expressão de genes. Esta é regulada por mecanismos epigenéticos que os activam ou desactivam através da modelação da transcrição do DNA. A metilação do DNA origina inactivação dos genes e a acetilação de histonas promove a transcrição⁸⁴.

Hipoteticamente a subnutrição no período embrionário, fetal ou mesmo pós-natal imediato, pode modificar irreversivelmente a metilação do DNA, levando à alteração da expressão de genes. Ovelhas alimentadas com uma dieta pobre em grupos metilo no período periconcepção, têm fetos com alterações da metilação do DNA do fígado fetal no sentido da hipo ou mesmo desmetilação de determinados *loci*; a descendência apresenta resistência à insulina e elevação da TA, principalmente nos machos⁸⁵. Estes achados são consistentes com estudos em ratas alimentados com uma dieta hipoproteica durante a gravidez, nas quais a descendência apresenta hipometilação e portanto, hiperexpressão de certos genes. As alterações na expressão de genes e na metilação do DNA são revertidas se a dieta hipoproteica for suplementada com ácido fólico, um dador de grupos metilo⁸⁶. Existem portanto, dados que evidenciam que a modificação do ambiente intra-uterino, influencia a expressão de genes fetais via metilação de DNA ou outros mecanismos epigenéticos, resultando no aumento de susceptibilidade à doença no adulto.

CONCLUSÃO

O ambiente intra-uterino adverso conduz a programação fetal alterando permanentemente a função de órgãos ou tecidos, com ou sem alteração do crescimen-

to. A programação fetal, independentemente dos seus mecanismos etiológicos, se desajustada ao ambiente pós-natal, pode constituir um factor de risco para doença futura, nomeadamente doenças cardiovasculares. O risco individual de doença será determinado pela interacção de vários factores, que incluem genes de susceptibilidade à doença, ambiente intra-uterino adverso, estilo de vida de risco no adulto (dieta, sedentarismo, tabaco, etc) e envelhecimento.

Reconhecida actualmente a importância deste tema, está a decorrer em Portugal um estudo pioneiro denominado “Geração XXI - Nascer e crescer no início do Milénio”, que pretende acompanhar o crescimento de 10 mil recém-nascidos até à idade adulta e respectivos pais, 1500 monitorizados desde o primeiro trimestre de gravidez. Conta com a participação de 5 hospitais na área do Grande Porto – São João, Santo António, Pedro Hispano, Maternidade de Júlio Dinis e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Entre os vários objectivos, está a identificação de factores genéticos e ambientais que podem afectar o desenvolvimento do bebé, tentando perceber que variáveis poderão influenciar factores de risco cardiovascular⁸⁷.

REFERÊNCIAS

- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14(1):32-38.
- Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1(8489):1077-1081.
- 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 DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2(8663):577-580.
- Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993;306(6875):422-426.
- Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000;36(5):790-794.
- 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.
- 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;315(7105):396-400.
- Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 1996;348(9037):1269-1273.
- Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996;14(8):935-941.
- Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996;348(9040):1478-1480.
- Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;307(6918):1519-1524.
- 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.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 1996;94(12):3246-3250.
- Yliaharsila H, Eriksson JG, Forsen T, Kajantie E, Osmond C, Barker DJ. Self-perpetuating effects of birth size on blood pressure levels in elderly people. *Hypertension* 2003;41(3):446-450.
- Eriksson JG, Forsen TJ, Kajantie E, Osmond C, Barker DJ. Childhood growth and hypertension in later life. *Hypertension* 2007;49(6):1415-1421.
- Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005;353(17):1802-1809.
- Osmond C, Kajantie E, Forsen TJ, Eriksson JG, Barker DJ. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2007;38(2):264-270.
- Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(12):700-707.
- Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001;49(4):460-467.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303(6809):1019-1022.
- Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?--A systematic review. *Diabet Med* 2003;20(5):339-348.
- McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308(6934):942-945.
- 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.
- Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999;130(4 Pt 1):278-284.
- Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ* 1998;317(7154):319.
- Poulsen P, Vaag A. Glucose and insulin metabolism in twins: influence of zygosity and birth weight. *Twin Res* 2001;4(5):350-355.
- Bo S, Cavallo-Perin P, Scaglione L, Ciccone G, Pagano G. Low birthweight and metabolic abnormalities in twins with increased susceptibility to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17(5):365-370.
- Iliadou A, Cnattingius S, Lichtenstein P. Low birthweight and Type 2 diabetes: a study on 11 162 Swedish twins. *Int J Epidemiol*

- 2004;33(5):948-953; discussion 953-944.
31. Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9(5):419-425.
 32. 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.
 33. Walton A HJ. Maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. *Proceedings of the Royal Society* 1938;125B:311-334.
 34. Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ, Hirve SS, Rao S, Barker DJ, Joglekar C, 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.
 35. Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, Bhave S, Kellingray SD, Joglekar C. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes* 1999;48(12):2422-2429.
 36. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc* 2000;59(2):257-265.
 37. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35(7):595-601.
 38. Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996;39(9):1119-1122.
 39. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* 1990;57(2):107-118.
 40. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15(4):183-187.
 41. Koupilová I LDA. Size at birth and mortality from ischaemic heart disease and stroke in Swedish men aged 50-70 years. *J Epidemiol. Comm. Health* 1996;50:592.
 42. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, Lithell UB, McKeigue PM. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 1998;317(7153):241-245.
 43. 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(7181):427-431.
 44. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001;322(7292):949-953.
 45. 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;330(7500):1115.
 46. Koupil I, Leon DA, Lithell HO. Length of gestation is associated with mortality from cerebrovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(6):473-474.
 47. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet* 1996;348(9037):1264-1268.
 48. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in útero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993;307(6918):1524-1527.
 49. Martyn CN, Meade TW, Stirling Y, Barker DJ. Plasma concentrations of fibrinogen and factor VII in adult life and their relation to intra-uterine growth. *Br J Haematol* 1995;89(1):142-146.
 50. Ounsted M OC. Maternal regulation of intrauterine growth. *Nature* 1966;212:687-689.
 51. Morton NE. The inheritance of human birth weight. *Ann Hum Genet* 1955;20(2):125-134.
 52. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev* 1995;42(1):29-35.
 53. Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* 1999;64(11):965-974.
 54. Langley SC, Browne RF, Jackson AA. Altered glucose tolerance in rats exposed to maternal low protein diets in utero. *Comp Biochem Physiol* 1994;109(2):223-229.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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;131(4):1217-1224.
 58. 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;7:15.
 59. 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.
 60. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, Bleker OP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998;351(9097):173-177.
 61. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1101-1106.
 62. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adults after prenatal exposure to famine. *Br J Haematol* 2000;111(1):112-117.
 63. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, 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.
 64. 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.
 65. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, Porcher R, Hadjadj S, Pratley R, Tataranni PA, Calvo F, Gautier JF. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361(9372):1861-1865.
 66. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD000032.
 67. Jensen EC, Gallaher BW, Breier BH, Harding JE. The effect of a chronic maternal cortisol infusion on the late-gestation fetal sheep. *J Endocrinol* 2002;174(1):27-36.
 68. Tangalakis K, Lumbers ER, Moritz KM, Towstoles MK, Wintour EM. Effect of cortisol on blood pressure and vascular reactivity in the ovine fetus. *Exp Physiol* 1992;77(5):709-717.
 69. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 1996;64(6):412-418.
 70. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 1998;101(10):2174-2181.
 71. Moss TJ, Sloboda DM, Gurrin LC, Harding R, Challis JR, Newnham

- JP. Programming effects in sheep of prenatal growth restriction and glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281(3):R960-970.
72. Lindsay RS, Lindsay RM, Waddell BJ, Seckl JR. Prenatal glucocorticoid exposure leads to offspring hyperglycaemia in the rat: studies with the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *Diabetologia* 1996;39(11):1299-1305.
 73. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U49-62.
 74. Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996;39(9):1119-1122.
 75. Dy J, Guan H, Sampath-Kumar R, Richardson BS, Yang K. Placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is reduced in pregnancies complicated with idiopathic intrauterine growth Restriction: evidence that this is associated with an attenuated ratio of cortisone to cortisol in the umbilical artery. *Placenta* 2008;29(2):193-200.
 76. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD003935.
 77. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 1):114-121.
 78. Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol* 2002;99(1):101-108.
 79. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9474):1856-1862.
 80. Lesage J, Hahn D, Leonhardt M, Blondeau B, Breant B, Dupouy JP. Maternal undernutrition during late gestation-induced intrauterine growth restriction in the rat is associated with impaired placental GLUT3 expression, but does not correlate with endogenous corticosterone levels. *J Endocrinol* 2002;174(1):37-43.
 81. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R, Gardner DS, Edwards CR, Jackson AA, Seckl JR. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta* 1996;17(2-3):169-172.
 82. Lesage J, Blondeau B, Grino M, Breant B, Dupouy JP. Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology* 2001;142(5):1692-1702.
 83. Gardner DS, Jackson AA, Langley-Evans SC. Maintenance of maternal diet-induced hypertension in the rat is dependent on glucocorticoids. *Hypertension* 1997;30(6):1525-1530.
 84. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002;16(1):6-21.
 85. 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.
 86. Lillycrop 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.
 87. Isabel Pacheco AS, João Correia, Raúl Santos. Geração XXI. U. Porto Preto no Branco 2005:2.
-