

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**CATARINA ISABEL VELHO CABRAL REIS MOURA**

**BAIXO PESO À NASCENÇA  
E RISCO CARDIOVASCULAR**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOBRE A ORIENTAÇÃO DE:**

**DR. JOSÉ ANTÓNIO PINHEIRO**

**PROFESSORA DOUTORA JENI CANHA**

**Março 2012**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde  
Azinhaga de Santa Comba, Celas-3000-518 Coimbra - Portugal

**Email:** catarina\_vcrm@hotmail.com

*“Nothing in biology makes sense except in the light of evolution.”*

Theodosius Dobzhansky

## RESUMO

---

As doenças cardiovasculares são, atualmente, a principal causa de mortalidade e morbidade. A sua prevalência a nível global tem vindo a aumentar e são vários os fatores de risco implicados na sua patogénese. Para além do tabagismo, hipercolesterolemia e hipertensão arterial, amplamente conhecidos, o baixo peso à nascença também se afigura como um importante determinante do risco cardiovascular. Neste contexto, este trabalho faz uma revisão bibliográfica sobre a relação entre o baixo peso à nascença e o aumento do risco cardiovascular.

De facto, em 1989, Barker *et al* associam pela primeira vez o baixo peso à nascença a um risco elevado de mortalidade por doença coronária. Para explicar este facto, foi proposta uma teoria, na qual um ambiente intrauterino adverso causaria alterações estruturais e funcionais permanentes no desenvolvimento fetal com o intuito de prepará-lo para um provável ambiente extrauterino hostil. No entanto, quando se verifica uma discrepância entre os dois meios, as adaptações que antes eram vantajosas, acabam por ser prejudiciais, predispondo-o a patologia.

Desde então, muitos outros estudos vieram consolidar a hipótese proposta inicialmente por Barker, sendo esta aceite universalmente pela comunidade científica. Dos vários estudos efetuados é de destacar a associação entre o baixo peso à nascença e diabetes mellitus tipo2, hipertensão arterial e cardiopatia isquémica.

Todavia e apesar da evidência em diversos estudos, os mecanismos que estão na sua base não são ainda claros, sendo atualmente alvo de grande discussão.

Foram propostos vários mecanismos, nomeadamente, fatores ambientais e genéticos; no entanto, não eram por si só suficientes para explicar a complexidade desta associação.

Só mais tarde, com o advento da Epigenética, foi possível compreender alguns dos fenómenos que ocorrem *in utero* e que poderão ser responsáveis pelas consequências

adaptativas. Ainda assim, o caminho a percorrer é longo e muitos estudos são ainda necessários para que possamos realmente compreender toda esta problemática.

Concluindo, o baixo peso ao nascimento, reflexo de uma restrição do crescimento intrauterino, está associado ao aumento do risco cardiovascular e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos estão presentes desde cedo, ainda antes do nascimento.

## **PALAVRAS-CHAVE**

---

- Baixo peso ao nascimento
- Restrição do crescimento intrauterino
- Programação fetal
- Teoria de Barker
- *Developmental origins of health and disease*
- Doença cardiovascular
- Epigenética

## ABSTRACT

---

Cardiovascular diseases are currently the major cause of mortality and morbidity. The prevalence of these diseases has increased globally and there are several risk factors implicated in their pathogenesis. In addition to widely known factors such as smoking, hypercholesterolemia and hypertension, low birth weight also appears to be an important determinant of cardiovascular risk.

In this context, this work aims to review papers that focus on the correlation between low birth weight and increased cardiovascular risk.

In fact, Barker *et al* firstly described in 1989 that low birth weight was associated with increased risk of death by coronary disease. To explain this fact, he proposed a theory according to which an adverse intrauterine environment would cause permanent changes in the structure and function of foetal metabolism in order to prepare it for a possible hostile extrauterine environment. However, when there is a discrepancy between the two environments, the adaptations that were previously advantageous, turn out to be harmful, predisposing the foetus to cardiovascular diseases.

Since then, many other studies have consolidated the hypothesis that was firstly proposed by Barker, being universally accepted by the scientific community. Various studies have evidenced the correlation between low birth weight and type 2 diabetes mellitus, hypertension and ischemic heart disease.

However, and despite the evidence shown in several studies, the mechanisms involved are not yet fully understood, being currently under discussion.

Various factors have been proposed, particularly environmental and genetic factors; however, they are not sufficient to explain the complexity of this correlation. The advent of Epigenetics has allowed to understand some of the phenomena that occur *in utero* and that may be responsible for the maladaptive consequences. Nonetheless, there

is a long a path to be followed and it is necessary to conduct more studies in order to fully understand this issue.

In conclusion, low birth weight, being the consequence of intrauterine growth restriction, is associated with increased cardiovascular risk and its pathophysiological mechanisms are present at an early stage, even before birth.

## **KEY WORDS**

---

- Low Birth weight
- Intra uterine growth restriction
- Fetal programing
- Barker Hypothesis
- Developmental origins of health and disease
- Cardiovascular Disease
- Epigenetics

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

- Ac – grupo Acetil
- aIMT - espessura da íntima-média da parede aórtica
- ATP – adenosina trifosfato
- AT1 - recetor da angiotensina tipo 1
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- CGH-1 – GTP ciclohidrolase 1
- cIMT – espessura da íntima-média da parede carotídea
- CpG – sequência cistina-guanosina
- CPTI – carnitina palmitol transferase I
- DOHAD - *Developmental Origins Of Health And Disease*
- DNA – ácido desoxirribonucleico
- DNMT1 – DNA metil-transferase
- DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
- EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio
- Ex4 – *Exendin 4*
- FGFR1 – Recetor tipo 1 do fator de crescimento dos fibroblastos
- GLUT4 - *Glucose transporter type 4*
- GH – hormona do crescimento
- GR – recetor dos glucocorticóides
- GTP - guanosinatrifosfato
- HDAC1 - *Histone deacetylase 1*
- HTA – Hipertensão Arterial
- IGF-I – *Insulin like Growth factor I*
- IGF-II – *Insulin like Growth factor II*

- IMC – Índice de Massa Corporal
- LIG – Leves para a idade gestacional
- mRNA – RNA mensageiro
- PCSK5 - *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 5*
- Pdx – *pancreatic and duodenal homeobox 1*
- PEPCCK – fosfoenolpiruvato carboxicinase
- PGC-1 - *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- $\alpha$*
- PPAR- $\alpha$  - *peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$*
- PPAR- $\gamma$  - *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$*
- PPAR- $\gamma$ -C1- $\alpha$  - *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  C1 $\alpha$*
- P53 – proteína 53
- RCIU – Restrição do crescimento intra-uterino
- RNA – ácido ribonucleico
- Sin3A – proteína Sin3A
- USF-1 - *Upstream stimulatory factor 1*
- 11 $\beta$ HSD-2 - *11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase type 2*

## ÍNDICE

---

- Introdução
- Doenças Cardiovasculares
- Baixo peso ao nascimento
- Baixo peso ao nascimento e Doenças Cardiovasculares
- DOHAD - *Developmental Origins Of Health And Disease*
- Mecanismos Epigenéticos
- Outras Considerações
- Desafios
- Conclusão
- Agradecimentos
- Bibliografia

## 1. INTRODUÇÃO

---

Há cerca de 20 anos constatou-se que existe uma relação entre o baixo peso ao nascimento e certas patologias, que por sua vez constituem fatores de risco para a doença cardiovascular.<sup>1</sup> Algo que veio a mudar a nossa visão acerca das doenças cardiovasculares que, apesar de todos os esforços que têm vindo a ser feitos na sua prevenção e tratamento, continuam a ser a principal causa de mortalidade e morbidade no mundo ocidental. Inclusive, tem-se registado um aumento na sua incidência e prevalência a nível global.

Perante este achado procurou-se entender a razão de tal associação e foi proposto que da interação entre o feto em desenvolvimento e o ambiente intrauterino adverso, resultariam alterações estruturais e funcionais no metabolismo fetal, de modo a permitir a sua sobrevivência e assim programá-lo para viver no ambiente que é previsto.<sup>2</sup> Contudo, se o ambiente esperado não corresponder ao ambiente real ou se há uma modificação no ambiente, pode ocorrer um fenótipo não concordante com aquele ambiente e dessa má adaptação podem surgir consequências adversas, designadamente, diabetes mellitus tipo 2, dislipidémia e doença cardiovascular.<sup>3,4</sup>

No entanto, quando esta hipótese surgiu, embora fosse uma explicação lógica para o fenómeno, não passava de uma conjectura. Posto isto, vários estudos foram desenvolvidos com o objetivo de encontrar explicação para esta correlação e concluiu-se que, de facto, os recém-nascidos com baixo peso, particularmente aqueles que tinham sido sujeitos a restrição de crescimento intrauterino, apresentavam alterações a vários níveis que poderão estar na génese da suscetibilidade aumentada para a doença cardiovascular. Inicialmente pensava-se que era o resultado de uma influência ambiental, mais tarde foram propostos fatores genéticos; todavia, ainda assim, não havia um consenso acerca do contributo dos vários fatores. Só mais tarde, quando foi

introduzida a Epigenética e se verificou que influências ambientais podem alterar a expressão génica, foi possível compreender melhor esta associação. Porém, há ainda muito a fazer e daí a importância e a razão pelo qual o baixo peso ao nascimento e o risco cardiovascular serem o objeto de estudo desta revisão.

Neste âmbito, o presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre a relação entre o baixo peso à nascença e o aumento do risco cardiovascular.

Para o efeito, foi realizada uma pesquisa e análise de vários artigos científicos e de revisão que abordam este tema, procurando sumariar e sistematizar a informação encontrada na literatura.

## 2. DOENÇAS CARDIOVASCULARES

---

As doenças cardiovasculares, nomeadamente o acidente vascular cerebral (AVC) e a doença coronária (DC), representam a principal causa de morte no nosso país, tal como se verifica noutros países da União Europeia, e são também responsáveis por uma elevada percentagem de morbilidade e incapacidade, acarretando elevados custos.

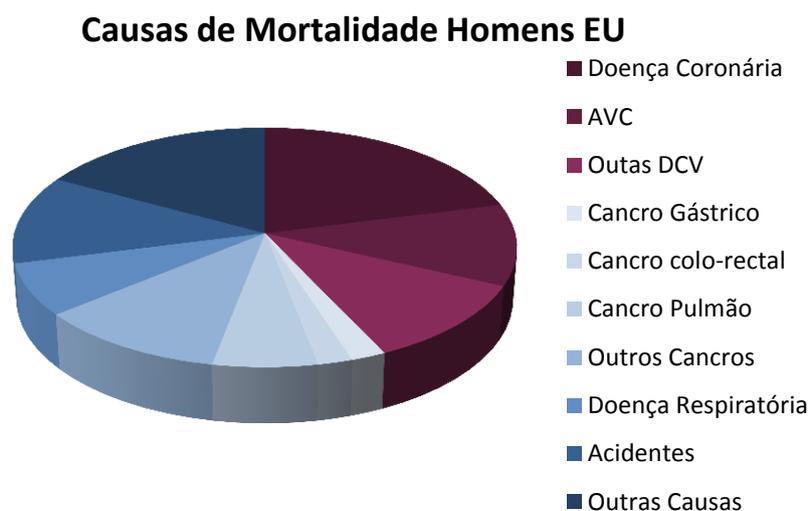


Figura 1: Causas de mortalidade no sexo masculino na União Europeia, dados referentes a 2008 <sup>5</sup>

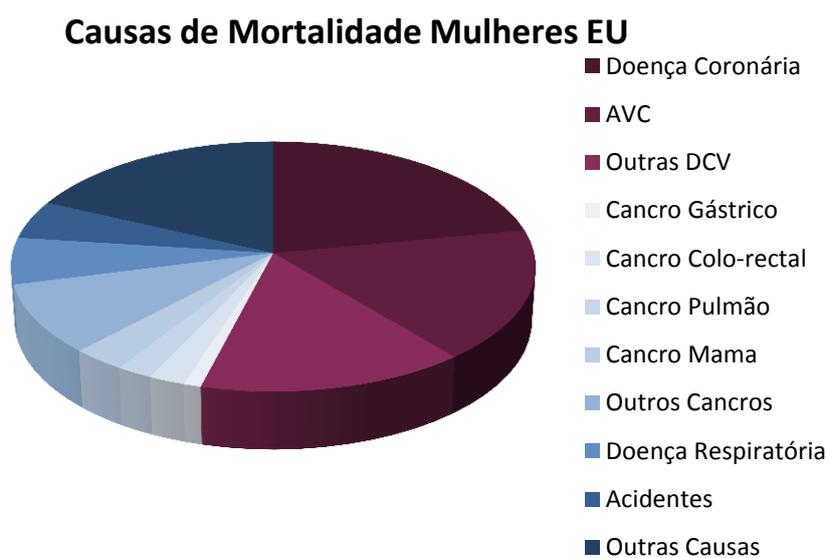


Figura 2: Causas de mortalidade no sexo feminino na União Europeia, dados referentes a 2008 <sup>5</sup>

Resultam fundamentalmente de um estilo de vida desadequado e de outros fatores de risco. Dentro destes, podemos referir: idade, sexo, raça, história familiar, tabagismo, aterosclerose, sedentarismo, diabetes mellitus, obesidade, maus hábitos alimentares, hipercolesterolemia, hipertensão arterial e *stress*.

A elevada prevalência no nosso país destes fatores de risco faz com que a sua prevenção, deteção e correção sejam prioridades, através da educação para a saúde, bem como através de estratégias terapêuticas adequadas.

No entanto e apesar de dispormos de cada vez mais armas diagnósticas e terapêuticas, há igualmente cada vez mais obesidade, maus hábitos alimentares, sedentarismo, síndrome metabólico, permanecendo a doença cardiovascular a principal causa de mortalidade.

Além disso, hoje em dia, continua a haver muitos doentes em risco que não são tratados ou sequer diagnosticados, contribuindo para esse facto.

O síndrome metabólico, cada vez mais frequente, associa-se a um risco cardiovascular elevado e caracteriza-se por um conjunto de fatores de risco como hipertensão, obesidade central, dislipidemia, inflamação, *stress* oxidativo e insulinoresistência, estando associado a diabetes mellitus tipo 2, aterosclerose e patologia cardiovascular. A sua prevalência é muito alta e está a aumentar de uma forma assustadora, sobretudo, no que diz respeito aos mais jovens. Tanto a obesidade como intolerância à glicose, marcadores precoces do síndrome metabólico, estão a aumentar rapidamente e a ocorrer em idades cada vez mais precoces, o que se torna muito preocupante.<sup>6</sup>

Contudo, muita atenção tem sido dada a fatores de risco associados ao estilo de vida porque ao preveni-los ou trata-los muitos benefícios se obtêm.<sup>7</sup> No entanto, nos últimos anos vem sendo dada cada vez mais importância ao papel do baixo peso ao nascimento,

de tal forma que, recentemente, a Organização Mundial de Saúde o reconheceu como um fator de risco para doenças cardiovasculares.<sup>7</sup>

### 3. BAIXO PESO AO NASCIMENTO

A origem da vida pode desempenhar um papel fundamental na determinação da suscetibilidade para doenças crónicas. O ser humano, ao nascer, transporta consigo todas as influências a que foi sujeito durante a vida intrauterina e o peso à nascença afigura-se como um importante marcador. Deste modo, um baixo peso ao nascimento pode traduzir eventos adversos durante a gestação e este predeterminar suscetibilidade no indivíduo.

De facto, o baixo peso à nascença está associado a taxas elevadas de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2 na vida adulta,<sup>8</sup> todavia, estas associações são independentes de fatores relacionados com o estilo de vida,<sup>9</sup> apesar de serem agravadas pelos mesmos.<sup>10</sup>

Vários estudos indicam que o peso ao nascimento não é determinado por variabilidade genética, mas por um ambiente pré-natal, ou seja, a principal influência do crescimento fetal é o ambiente intrauterino.<sup>11</sup>

Hales e Barker observaram um aumento do risco de doença coronária, hipertensão e síndrome metabólico com a diminuição do peso ao nascimento<sup>10, 12, 13, 14</sup> e esta associação foi confirmada num número considerável de estudos.<sup>15</sup>

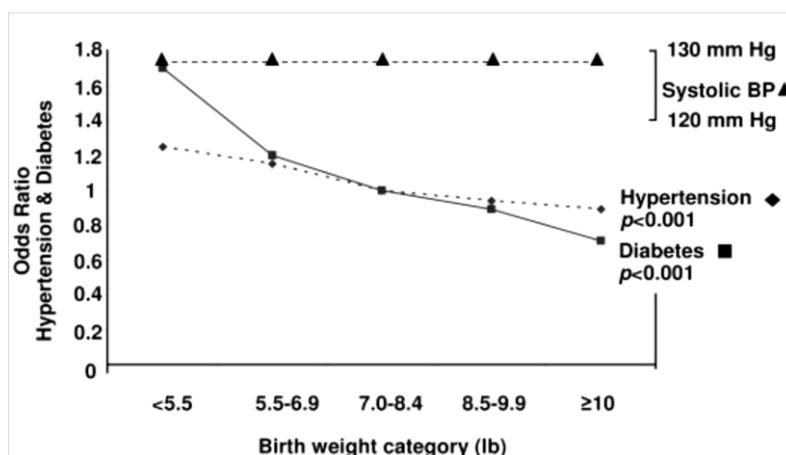


Figura 3: Relação entre peso ao nascimento e risco relativo de hipertensão e diabetes mellitus tipo 2.<sup>4</sup>

Há uma forte associação entre o peso ao nascimento e o desenvolvimento de hipertensão ou diabetes mellitus na vida adulta, mas não se verificou associação no que diz respeito à tensão arterial sistólica.

Mas, há que salientar que quando falamos em baixo peso ao nascimento, poderemos estar perante 3 situações: prematuros, recém-nascidos que são leves para a idade gestacional (LIG) ou recém-nascidos que sofreram restrição do crescimento intrauterino (RCIU). E é precisamente neste último grupo, onde se verificou a maioria das associações. Falamos em RCIU quando o peso fetal se encontra abaixo do percentil 10 e traduz a incapacidade do feto em alcançar o seu potencial genético.<sup>16</sup> Esta restrição traz consequências adversas tanto a curto, como a longo prazo,<sup>17</sup> afigurando-se como a grande causa de mortalidade e morbidade perinatal e está associada a vários problemas de saúde ao longo da vida.<sup>8</sup> A evidência epidemiológica aponta uma estreita relação entre a RCIU e o desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidémia e doença cardiovascular na vida adulta.<sup>14, 18, 19</sup>

No entanto e apesar do número considerável de estudos e informação epidemiológica, os mecanismos que estão na base destas associações não são ainda muito claros.<sup>15</sup>

## 4. BAIXO PESO AO NASCIMENTO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

---

### DOENÇA CORONÁRIA

Desde 1989, Barker *et al* verificaram uma relação inversa entre o peso ao nascimento e doença cardíaca isquêmica na vida adulta. Muitos outros estudos confirmaram esta associação e concluiu-se que a restrição do crescimento fetal é um fator de risco perinatal importante para a doença cardíaca isquêmica, no entanto, o baixo peso ou prematuridade *per se* não contribuem para o aumento do risco.<sup>20</sup>

### ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Numa população cada vez mais envelhecida o Acidente Vascular Cerebral é uma das grandes preocupações pela sua grande incidência, gravidade e custos associados.

Constatou-se que a ocorrência de AVC na vida adulta é maior entre indivíduos que tinham baixo peso ao nascimento, em comparação com indivíduos com peso dentro da normalidade.<sup>21</sup> Com efeito, a hipertensão arterial, principal fator de risco para esta entidade, é um dos parâmetros afetados pelo baixo peso ao nascimento, não sendo de estranhar a elevada prevalência de AVC.

### ALTERAÇÕES VASCULARES

Perante uma restrição de crescimento intrauterino, ocorrem alterações vasculares estruturais e funcionais.<sup>22, 23, 24</sup>

Em ensaios clínicos, indivíduos com baixo peso à nascença apresentavam um estreitamento significativo do lúmen de arteríolas retinianas, que por sua vez se relacionam com risco aumentado de hipertensão arterial e doença cardiovascular.<sup>25</sup>

Pensa-se que a estrutura arteriolar microvascular seja um importante determinante de resistência vascular periférica e que poderá ser programada durante o desenvolvimento intrauterino, influenciando o risco de mais tarde desenvolver hipertensão e patologia cardiovascular.<sup>25</sup> Efetivamente, o estreitamento do lúmen arteriolar pode indiciar a presença de disfunção endotelial e conseqüentemente alterações como vasoconstrição e arteriosclerose.<sup>26, 27</sup>

Também se verificaram associações entre o baixo peso e anomalias em grandes artérias como: redução da *compliance* e dimensões da aorta, aumento da espessura da parede, estreitamento e aterosclerose das artérias coronárias.<sup>23, 24, 28, 29</sup>

## **ALTERAÇÕES CARDÍACAS**

Crianças com RCIU apresentam alterações na morfologia cardíaca e disfunção cardíaca subclínica, que aumentam linearmente com a severidade da restrição de crescimento e são independentes da idade gestacional ao nascimento, perfil lipídico ou IMC.<sup>30</sup>

Noutros estudos, concluíram que a restrição de crescimento pode ter efeitos a longo-prazo na estrutura cardíaca, tais como: redução do diâmetro das artérias coronárias e raiz da aorta e redução do diâmetro do trato de ejeção do ventrículo esquerdo, que conduzem a maior risco de lesões ateroscleróticas e maior probabilidade de oclusão, com a evolução da aterosclerose.<sup>29</sup>

## 5. DOHAD - *DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE*

---

O nosso genoma evoluiu de forma a assegurar uma variabilidade genética e flexibilidade no controlo da expressão génica com o objetivo de permitir ao ser humano adaptar-se a alterações no ambiente, a reproduzir-se e a propagar a espécie.<sup>31</sup>

Deste modo, em tempos remotos, quando o Homem dependia daquilo que a Natureza lhe proporcionava, sobreviviam aqueles que conseguiam adaptar-se à escassez de alimento, aqueles, cujo organismo utilizasse os nutrientes de uma forma mais eficiente, que os permitisse armazenar e consequentemente resistir à adversidade. E assim, e ao longo de muitos anos, houve uma seleção daqueles que eram capazes de sobreviver em tais condições.

No entanto, tudo mudou; atualmente vivemos num mundo de abundância e aquilo que era considerado uma vantagem, é agora desfavorável, contribuindo para a grande prevalência de obesidade, diabetes e patologia cardiovascular.

Além disso, o ser humano foi atingindo cada vez maiores esperanças de vida e com isso, foi ganhando cada vez mais patologias, que poderão ser entendidas como um bio produto da evolução e que não tem em conta as consequências mal adaptativas de uma idade mais avançada.<sup>31</sup> Desta forma, poderíamos sugerir que as doenças comuns da idade adulta são o resultado de múltiplos genes que são desligados para otimizar a sobrevivência perinatal e idade adulta precoce.<sup>31</sup>

Uma das observações mais importantes relacionada com a origem de distúrbios complexos no adulto foi feita por Barker e seus colegas.<sup>14</sup>

A hipótese *The developmental origins of adult health and disease*, também conhecida pela hipótese de Barker, defende que há determinadas patologias que têm origem em adaptações que ocorrem durante a vida intrauterina quando o feto é malnutrido. Estas adaptações podem ser cardiovasculares, metabólicas ou endócrinas e alteraram

permanentemente a estrutura e função do organismo, predispondo-o a doença coronária, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina e dislipidémia.<sup>3, 32,33, 34</sup>

Esta hipótese partiu de Barker *et al*, que verificou que as regiões de Inglaterra com as maiores taxas de mortalidade infantil no início do século XX, também viriam a ter, décadas mais tarde, as maiores taxas de mortalidade por doença coronária. Como a principal causa de mortalidade infantil no início do século XX era o baixo peso à nascença, concluiu-se que recém-nascidos com baixo peso à nascença tinham maior risco de doença coronária na idade adulta.<sup>14</sup>

Outros ensaios demonstraram uma forte associação entre a mortalidade por doença coronária e a diminuição do peso ao nascimento, perímetro cefálico ou índice de massa corporal e esta associação verificou-se, sobretudo, nos recém-nascidos com restrição de crescimento.<sup>35</sup>

Posto isto, os estudos desenvolvidos posteriormente focaram-se no baixo peso ao nascimento e de como este poderia explicar a associação verificada no âmbito das doenças cardiovasculares.

Segundo Barker, o crescimento fetal depende de vários fatores, nomeadamente fatores genéticos e fatores ambientais, mais precisamente, nutrientes e oxigénio recebidos da mãe.<sup>8</sup> Relativamente ao ambiente intrauterino, se a oferta não for suficiente, ocorre uma restrição de crescimento. E considera-se uma oferta insuficiente qualquer distúrbio que afete: nutrição materna, circulação útero-placentar, placenta e metabolismo fetal.<sup>36</sup> De acordo com *The thrifty phenotype hypothesis*, o feto, para sobreviver a este ambiente hostil, sofre uma programação que inclui alterações circulatórias e resistência à insulina nos tecidos hepático e muscular.<sup>37, 38, 39, 40, 41, 42</sup> Desta forma, direciona os nutrientes para órgãos nobres como o cérebro, preservando-os, em detrimento do crescimento e



Deste modo, o feto é programado para viver num ambiente pós-natal de subnutrição e este processo ocorre quando os tecidos e órgãos passam por períodos críticos do desenvolvimento que, por sua vez, são marcados por elevadas taxas de proliferação celular e envolvem alterações estruturais e funcionais nos genes, células, tecidos e órgãos.<sup>5,45</sup> Daí, o facto das consequências a longo prazo de uma subnutrição materna dependerem do momento em que ocorrem, como também da sua duração.<sup>11</sup>

Esta capacidade do organismo em se adaptar em resposta a sinais ambientais designa-se por plasticidade (*developmental plasticity*)<sup>5</sup> e permite que vários fenótipos se desenvolvam a partir de um único genótipo com a finalidade de permitir que o organismo se adapte ao ambiente.<sup>5</sup> A plasticidade decorre de alterações epigenéticas na transcrição de genes, diferenciação tecidular e processos homeostáticos.<sup>45</sup> Tendo em conta que a insulina e IGFs (*insulin-like growth factors*) exercem importantes funções no que diz respeito à regulação da proliferação celular, apoptose e utilização de energia, desempenham um papel fundamental na regulação do crescimento fetal<sup>47</sup> e os genes que codificam estas proteínas poderão estar implicados na adaptação do feto a um ambiente subóptimo *in utero*.<sup>11</sup>

As alterações epigenéticas estabelecem-se no início da vida, modulando a expressão genética durante o desenvolvimento e permitem que o organismo se adapte ao seu ambiente.<sup>45,46</sup> Desta forma, se o fenótipo resultante estiver em concordância com o ambiente extrauterino, o organismo permanece saudável e perfeitamente adaptado. No entanto, quando as condições do ambiente se alteram, pode ocorrer uma discordância, tornando o organismo menos apto ao novo ambiente e predispondo-o a doença.<sup>1</sup>

Por conseguinte, o grau de discordância determina a suscetibilidade individual para doenças crónicas e quanto maior for esse grau, maior o distúrbio da normal fisiologia do organismo e maior será o risco de patologia.<sup>71</sup>

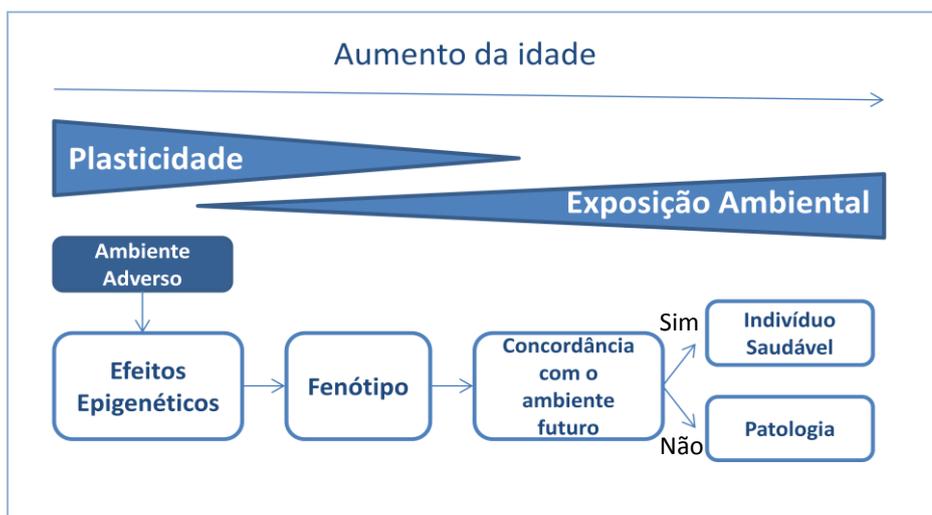


Figura 5: Com a idade a plasticidade diminui ao passo que a exposição a agentes ambientais aumenta. Os mecanismos epigenéticos, desencadeados por um ambiente adverso intrauterino, desempenham um papel fundamental na determinação do fenótipo, de modo a adaptar o feto ao ambiente previsto. Se mais tarde houver concordância, o indivíduo permanece saudável, caso contrário ficará suscetível a patologia no futuro.<sup>71</sup>

## DIABETES MELLITUS TIPO 2

O baixo peso ao nascimento está associado ao aumento da resistência à insulina, a concentrações de insulina mais elevadas e diabetes mellitus tipo 2.<sup>3, 32, 33, 34, 48, 49</sup>

Também se verificou uma associação inversa entre o baixo peso e a hemoglobina glicosilada total.<sup>50</sup>

De facto, o recém-nascido de baixo peso carece de tecido muscular esquelético, que por sua vez, é o principal local periférico de ação da insulina, que tem um papel fundamental na estimulação da divisão celular na vida fetal.<sup>48</sup> Pensa-se que a dada altura, na fase média e final da gestação, o feto é subnutrido e, como mecanismo adaptativo, os seus músculos tornam-se resistentes à insulina.<sup>11</sup> Pois, para que órgãos nobres como o cérebro sejam poupados, o crescimento dos músculos é sacrificado.

Conclui-se, portanto, que o aumento da resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 na vida adulta possam corresponder à persistência destes mesmos mecanismos adaptativos.<sup>48</sup>

No entanto, um peso ao nascimento elevado também se traduz num maior risco de diabetes mellitus tipo 2, sendo observada em alguns estudos uma relação em forma de U. Verificando-se que o baixo peso à nascença (<2,500g) e o peso elevado (>4000g), comparados com o peso normal, estavam relacionados com um risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus tipo 2, ou seja, a relação do baixo peso ao nascimento e o risco de mais tarde desenvolver diabetes mellitus tipo 2 não é linearmente inversa, mas em forma de U: tanto o baixo, como o elevado peso à nascença podem estar relacionados com risco de diabetes mellitus tipo 2 num grau semelhante.<sup>15</sup>

Também se constatou haver uma relação entre o baixo peso e uma disfunção na secreção de insulina, mas esta associação é menos consistente.<sup>51,52</sup>

Deste modo, coloca-se a questão se a relação entre o baixo peso ao nascimento e intolerância à glicose poderia ser explicada por defeitos herdados na secreção de insulina ou na sua ação.<sup>62</sup> É certo que a insulina é um importante regulador do crescimento fetal; desta forma indivíduos com uma diminuição da secreção de insulina, também teriam um crescimento afetado e por conseguinte uma intolerância à glicose na idade adulta.<sup>1</sup> Vários polimorfismos genéticos que suportam esta hipótese foram descritos,<sup>54</sup> no entanto, são situações raras e não explicam a larga evidência entre a relação entre o peso ao nascimento e a intolerância à glicose, sendo necessários mais estudos.<sup>1</sup>

## **HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Está também descrita a associação entre a RCIU e o aumento da tensão arterial,<sup>3, 32, 33, 34</sup> o que parece resultar da interferência no crescimento em qualquer fase da gestação.<sup>48</sup>

Num estudo realizado, verificou-se uma relação inversa entre peso ao nascimento e a tensão arterial sistólica na infância e idade adulta. Essa relação era independente do índice de massa corporal no momento da determinação da pressão arterial e tinha tendência a aumentar com a idade.<sup>55, 56</sup> Noutro estudo, verificou-se que a tensão arterial sistólica medida em crianças aos 2 anos que foram sujeitas a RCIU era significativamente maior em comparação com crianças da mesma idade com peso adequado à idade gestacional.<sup>8</sup>

Mais recentemente, constatou-se uma diferença média na pressão arterial sistólica de - 1,7 mmHg por cada aumento de 1 quilograma no peso à nascença. De igual modo, também se verificou uma associação negativa entre o peso à nascença e a pressão arterial diastólica.<sup>57, 58</sup>

Alterações persistentes na estrutura vascular, nomeadamente, perda da elasticidade da parede dos vasos e o efeito de hormonas glucocorticóides são os mecanismos prováveis que poderão estar na base desta associação. Efetivamente, em estudos animais, um excesso de glucocorticóides retarda o crescimento intrauterino e programa uma elevação da tensão arterial.<sup>48</sup>

Como causas possíveis, este excesso de glucocorticóides pode dever-se a concentrações maternas elevadas, administração de corticoides exógenos ou a disfunção na barreira placentária, que deveria proteger o feto de concentrações elevadas de glucocorticóides maternos.<sup>1</sup>

Além da elevação da tensão arterial, o excesso de glucocorticóides também tem sido relacionado com a intolerância à glicose na idade adulta.<sup>59</sup>

Estas associações provavelmente estarão relacionadas com alterações permanentes no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal do feto. Pois, uma exposição fetal a níveis elevados de glucocorticóides conduz a uma redução do número de recetores de glucocorticóides no hipotálamo, que resulta numa disfunção do *feed-back* negativo e que por sua vez leva a uma sobre estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal após o nascimento, conduzindo a uma elevação da tensão arterial e à intolerância à glicose na descendência.<sup>1</sup>

Sendo assim, não é de estranhar que recém-nascidos com baixo peso venham a ter níveis basais de cortisol mais elevados na idade adulta<sup>44</sup> e níveis mais baixos de atividade de 11 $\beta$ HSD-2 (*11 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase type 2*), uma enzima que inativa o cortisol na placenta.<sup>60</sup>

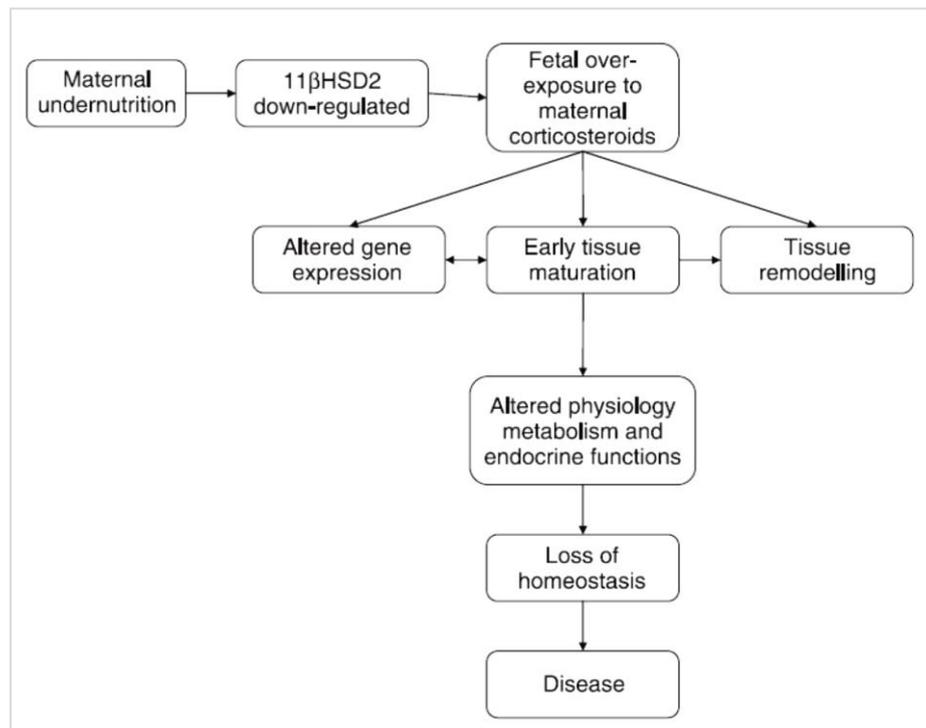


Figura 6: Uma redução de 11 $\beta$ HSD2 leva a uma exposição excessiva aos corticoides maternos que por sua vez conduzem a uma programação fetal, predispondo o indivíduo a patologia.<sup>40</sup>

É ainda de notar o facto da administração continuada de betametasona / dexametasona durante a gravidez estar relacionada com a redução do peso ao nascimento, mas a administração num único ciclo de betametasona a mulheres com risco de parto prematuro não tem influência no peso ao nascimento, tensão arterial ou níveis basais de cortisol na descendência durante a idade adulta; eventualmente, poderá estar relacionada com um ligeiro aumento da resistência à insulina, mas é pouco significativo.<sup>1</sup>

Também associada à administração de corticoides durante a gestação, há evidência, em estudos animais, de haver uma redução do número de nefrónios e, por sua vez, do desenvolvimento de hipertensão arterial na descendência.<sup>61</sup>

Além do peso à nascença, outros fatores, que são importantes fatores de risco para a hipertensão arterial, foram identificados em indivíduos com RCIU, nomeadamente, aumento da atividade da angiotensina, atividade simpática, produção de catecolaminas e proliferação de células justa-glomerulares.<sup>58, 59</sup>

Estudos recentes sugerem que um aumento na expressão do recetor AT1 (recetor da angiotensina tipo 1) pode resultar numa redução inapropriada da taxa de filtração glomerular, retenção hidrossalina e conseqüentemente elevação da tensão arterial. Concluindo-se, portanto, que a programação fetal da hipertensão arterial está associada ao aumento da atividade do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.<sup>62</sup>

Mas, além do peso à nascença, a placenta também é afetada pelo balanço de macronutrientes da dieta materna.<sup>1</sup>

O rácio peso à nascença e peso placentário também prediz a tensão arterial.<sup>48</sup>

Níveis mais elevados de tensão arterial também são encontrados nos indivíduos que ao nascimento tinham grandes placentas, independentemente do tempo de gestação. É de realçar que estes efeitos estão associadas ao peso elevado da placenta e não apenas ao rácio placentário elevado. Um dos mecanismos que poderia explicar esta associação é a

subnutrição numa fase inicial da gestação que, por sua vez, leva ao aumento da placenta e desta forma, o feto poderá extrair mais nutrientes, constituindo uma resposta adaptativa.<sup>48</sup>

Deste modo, características da placenta como peso e tamanho refletem a sua capacidade de transferir nutrientes.<sup>63</sup>

Por outro lado, noutros ensaios, recém-nascidos que mais tarde viriam a desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial tinham placentas pequenas em relação ao peso ao nascimento.<sup>9, 64</sup> Portanto, associações entre fatores de risco cardiovascular e o tamanho da placenta são menos consistentes do que o peso fetal, pois uma subnutrição *in utero* pode tanto inibir como estimular o crescimento placentário, dependendo do momento em que ocorre e da sua gravidade.<sup>11</sup>

## **DISLIPIDÉMIA**

A hipercolesterolemia é um dos principais fatores de risco para a doença cardiovascular, logo, uma elevação dos níveis de colesterol poderia explicar a relação entre o baixo peso ao nascimento e o risco cardiovascular. Mas, o que é certo é que a maioria dos estudos não encontrou esta associação, havendo apenas alguns ensaios que reportam que o baixo peso ao nascimento está associado a níveis elevados de colesterol e que esta associação poderia ser dependente do sexo, encontrando-se apenas no sexo masculino.<sup>65</sup> Nalgumas investigações observou-se inclusive que distúrbios do metabolismo do colesterol e da coagulação sanguínea estavam associados a um tamanho desproporcional ao nascimento – um comprimento pequeno em relação ao perímetro cefálico.<sup>48</sup>

Pensa-se que esta desproporção resulta de uma subnutrição na fase final da gestação, em que o feto, em resposta, ativa mecanismos para encaminhar o sangue oxigenado ao

cérebro. Por conseguinte, esta adaptação prejudica o crescimento linear e o crescimento de vísceras abdominais.<sup>48</sup>

Efetivamente, o perímetro abdominal ao nascimento traduz o tamanho e crescimento do fígado, que nos pequenos recém-nascidos está diminuído como resultado da redistribuição sanguínea para órgãos nobres.<sup>1</sup> Tanto o metabolismo do colesterol como o do fibrinogénio são regulados pelo fígado, por isso, a redução da circunferência abdominal ao nascimento reflete uma disfunção no crescimento hepático e consequente reprogramação do metabolismo hepático.<sup>48</sup>

Desta forma, a redução da circunferência abdominal ao nascimento e comprimento do recém-nascido predizem a elevação das concentrações de colesterol LDL e fibrinogénio plasmático, ambos fatores de risco para doenças cardiovasculares.<sup>66, 67</sup>

Experiências em animais demonstraram que a subnutrição *in utero* pode alterar de uma forma permanente o equilíbrio de duas enzimas hepáticas – fosfoenolpiruvato carboxicinase e a glucocinase, que respetivamente fazem a síntese e a degradação da glicose. Concluindo-se que uma dieta com baixo teor proteico durante a gestação pode alterar permanentemente o equilíbrio da atividade enzimática na descendência a favor da síntese.<sup>48</sup>

Noutras investigações verificou-se que as concentrações plasmáticas de colesterol, mas não de fibrinogénio, eram programadas pela alimentação durante a infância.<sup>48</sup>

## **EXCESSO DE PESO E OBESIDADE**

É verdade que o excesso de peso e obesidade desempenham um papel fundamental na fisiopatologia do síndrome metabólico e nos seus principais componentes, como hiperinsulinémia, resistência à insulina e hiperglicémia. Consequentemente, seria de

esperar que o baixo peso à nascença também estivesse associado a um risco acrescido de excesso de peso na vida adulta.<sup>15</sup>

No entanto, numa revisão da literatura publicada, a maioria dos estudos divulgados revelaram uma relação linear positiva entre o peso à nascença e o risco de desenvolver excesso de peso, ou seja, quanto maior o peso à nascença, maior o risco de desenvolver excesso de peso e por conseguinte obesidade.<sup>15, 68</sup>

Apenas numa pequena percentagem das investigações se observou uma relação em forma de U, sendo o elevado e o baixo peso à nascença associados a um risco aumentado de excesso de peso.<sup>15</sup>

Nestes estudos é proposto que o número de adipócitos possa ser determinado durante períodos críticos do desenvolvimento fetal e por sua vez predispor para o excesso de peso e obesidade no futuro, mas os mecanismos pelos quais isto acontece permanecem por explicar. Num ensaio sobre recém-nascidos que sofreram RCIU concluiu-se que esses recém-nascidos apresentavam uma redução do tecido adiposo subcutâneo, no entanto, o tecido adiposo visceral estava preservado, havendo um desequilíbrio entre a deposição central e periférica de gordura, o que poderá contribuir para o aumento da suscetibilidade para patologia cardiovascular.<sup>6</sup>

## **DISFUNÇÃO ENDOTELIAL**

O endotélio tem importantes funções, nomeadamente, controlo do tónus vascular, coagulação e resposta inflamatória. A disfunção endotelial é um evento precoce da aterosclerose e precede alterações estruturais na parede vascular. Pensa-se que tem início durante a infância e se desenvolve silenciosamente antes de qualquer evento clínico (EAM, AVC).<sup>8</sup>

A restrição de crescimento intrauterino está associada a alterações arteriais funcionais (disfunção endotelial) e estruturais (aumento da espessura da parede) que irão contribuir para a aterosclerose precoce. Também está associada ao aumento da atividade simpática e diminuição de fatores de crescimento *insuline-like* IGF-1, contribuindo para as alterações estruturais. No entanto, há que ter em conta outras variáveis de confundimento na interpretação destas conclusões, que são resultantes da exposição na infância e idade adulta.<sup>8</sup>

Num estudo realizado, onde se analisou as alterações ateromatosas em crianças, verificou-se que estas se desenvolvem inicialmente na aorta abdominal, mais precisamente na íntima.<sup>8</sup>

A espessura da íntima-média da parede aórtica (aIMT) é um marcador de elevada sensibilidade e precisão do risco de aterosclerose e não está sujeito a variáveis de confundimento resultantes da exposição na infância e idade adulta, por esse motivo, a determinação da aIMT em recém-nascidos permite conhecer melhor o papel da origem fetal no desenvolvimento de patologia. Ao comparar os valores de recém-nascidos de baixo peso com recém-nascidos de peso normal, verificou-se que a aIMT se associa inversamente com o peso fetal, sendo maior em recém-nascidos com baixo peso ao nascimento.<sup>28</sup>

Além disso, a determinação da aIMT em RCIU permite identificar precocemente uma disfunção vascular assintomática.<sup>8</sup>

A espessura da íntima-média da parede carotídea também é maior em crianças com baixo peso à nascença. Num estudo efetuado, verificou-se um aumento da espessura da parede carotídea em crianças com RCIU e que esta persistia durante a infância. A explicação para este fenómeno deve-se ao facto de que o aumento da espessura da

parede arterial seja o resultado de uma remodelação vascular no decorrer da programação metabólica durante a vida intra-uterina.<sup>30</sup>

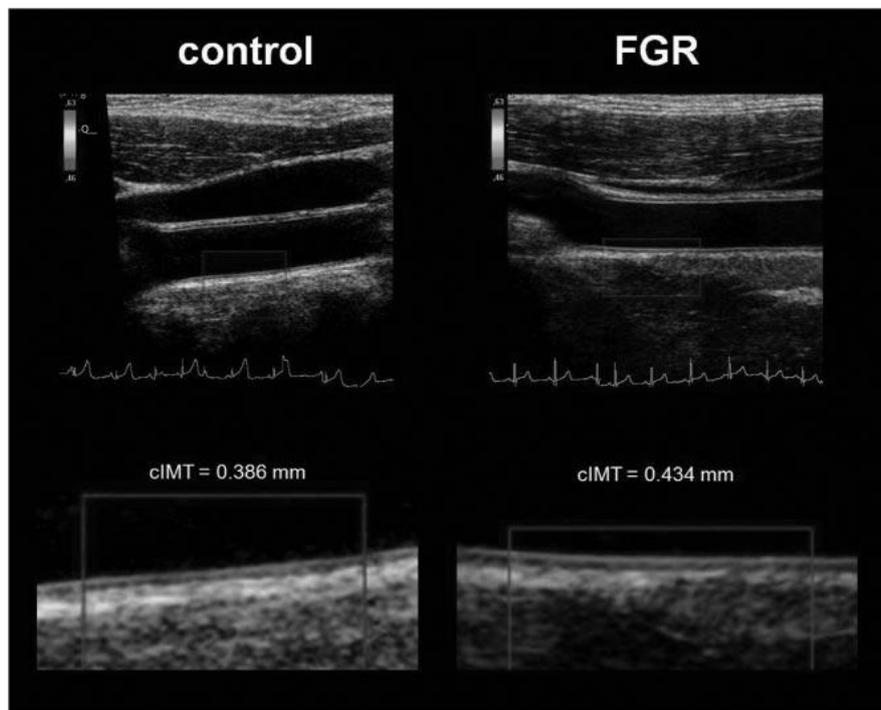


Figura 7: Imagens ecográficas da carótida de um indivíduo controlo (control) e de um indivíduo RCIU (FGR), demonstrando um valor de cIMT superior no RCIU.<sup>30</sup>

## DISFUNÇÃO RENAL

Os rins são extremamente suscetíveis à restrição de crescimento intrauterino e são muitas vezes pequenos em relação ao peso corporal.<sup>8</sup>

Há vários fatores propostos que poderão contribuir para esse facto: restrição proteica, deficiência de vitamina A, redução do fluxo placentar e administração de corticoides durante a gestação.<sup>69</sup>

Vários estudos em animais e seres humanos que sofreram restrição de crescimento intrauterino observaram uma diminuição do número de nefrónios, o que resulta numa

redução da área de filtração glomerular. Em compensação, o fluxo sanguíneo renal por glomérulo está aumentado numa tentativa de manter a taxa de filtração glomerular dentro dos valores normais e de acordo com a teoria da hiperfiltração, estas alterações levam a uma hipertensão e hipertrofia glomerular que, por conseguinte, irão resultar numa hipertensão sistémica, aumento da reabsorção de sódio e lesão glomerular com albuminúria e glomerulosclerose.<sup>8, 70</sup> Alterações que mais tarde poderão culminar em insuficiência renal crónica e falência renal, daí a associação entre baixo peso ao nascimento e doença renal crónica.<sup>69</sup>

Foi também demonstrado que a atividade da renina no sangue do cordão umbilical relaciona-se inversamente com o tamanho dos rins ao nascimento, o que sugere que perante um número reduzido de nefrónios, há compensatoriamente um aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona para manter uma normal taxa de filtração glomerular.<sup>69</sup>

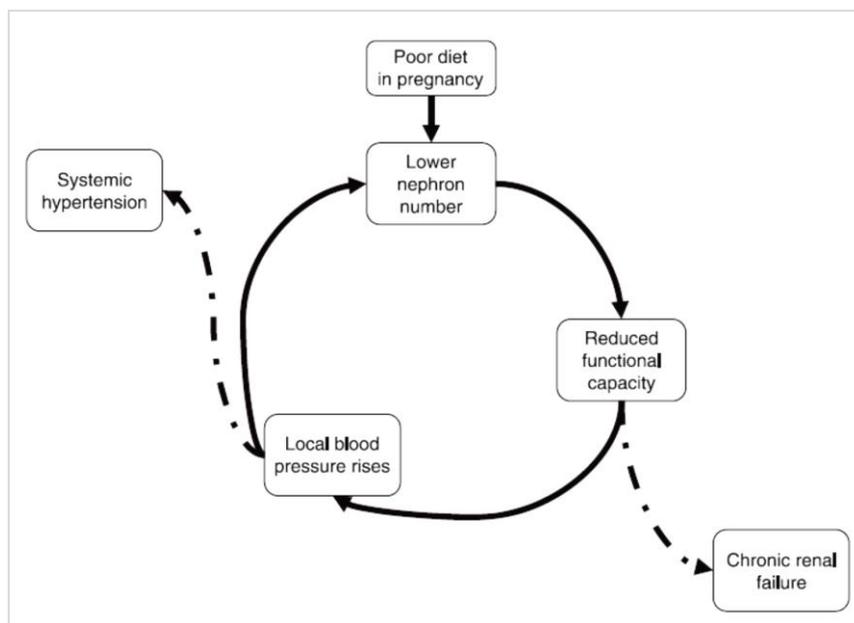


Figura 8: Fisiopatologia da disfunção renal e doença cardiovascular em indivíduos sujeitos a subnutrição materna durante a gestação.<sup>40</sup>

## 6. MECANISMOS EPIGENÉTICOS

---

O papel da epigenética em certas formas de cancro é universalmente aceite. Porém, apenas recentemente se tem descoberto as suas implicações na forma como vemos os mecanismos evolucionários, desenvolvimento humano, reprodução e doenças degenerativas.<sup>71</sup>

A relação entre o peso ao nascimento e o risco cardiovascular pode envolver alterações na expressão de genes.<sup>1</sup>

No início da embriogénese, o DNA sofre processos de metilação e desmetilação, com inativação de alguns genes, deste modo, alterações no ambiente intrauterino podem levar a modificações a longo-prazo na expressão de genes através de alterações da metilação de DNA e da estrutura da cromatina, influenciando a expressão génica, sem, no entanto, alterar a sequência do DNA e aumentando a suscetibilidade do indivíduo a patologia no futuro.<sup>1</sup>

Os mecanismos epigenéticos têm como objetivo adaptar as respostas do feto ao ambiente que é previsto, permitindo que vários fenótipos possam resultar de um único genótipo, e estão associados ao silenciamento de genes, *imprinting* genómico e regulação da transcrição de genes específicos de tecido durante a diferenciação celular,<sup>82</sup> sobretudo de genes que regulam o crescimento fetal e placentário.<sup>1,71</sup>

Este controlo epigenético envolve mecanismos como a metilação-desmetilação de promotores de sequências de cistina-guanosina (CpG), acetilação-desacetilação de resíduos de lisina do core de histonas no nucleossoma e através de moléculas de microRNA que se ligam a sequências complementares na terminação 3' do mRNA e que reduzem a taxa de síntese proteica.<sup>72</sup>

Relativamente à metilação, esta está envolvida em processos como diferenciação e controlo da proliferação celular, pois interfere a nível da transcrição na ligação dos

fatores de transcrição do DNA, na medida em que a hipometilação corresponde a um estado em que a transcrição é ativa e a hipermetilação corresponde a um estado em que há inibição da transcrição.<sup>73</sup>

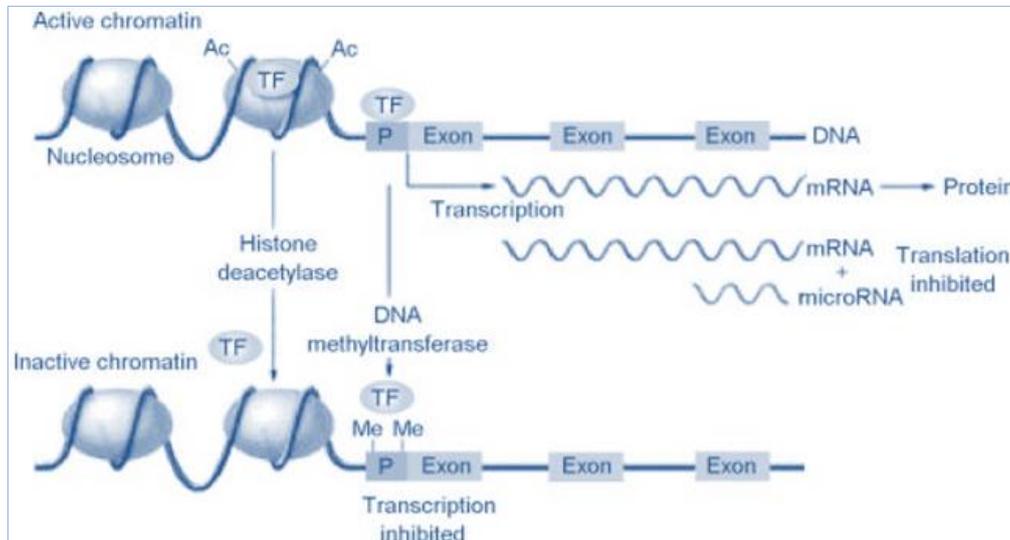


Figura 9: Regulação da expressão gênica através de processos epigenéticos.<sup>4</sup>

Modificação epigenética das histonas ou do DNA controla o acesso a fatores de transcrição ao DNA, regulando a taxa de transcrição em mRNA. A cromatina transcritionalmente ativa (cima) caracteriza-se por grupos acetil (Ac) em resíduos de lisina específicos do core de histonas no nucleossoma, que reduzem a sua ligação ao DNA, o que resulta numa estrutura de cromatina mais aberta, que permite o acesso a fatores de transcrição. Além disso, as sequências CpG (cisdina-guanosina) nas regiões promotoras de genes ativamente transcritos estão hipometiladas, permitindo a ligação a fatores de transcrição. A cromatina transcritionalmente inativa (baixo) caracteriza-se por desacetilação de histonas, metilação de regiões CpG e diminuição da ligação a fatores de transcrição. Outra forma de controlo epigenético é mediada pela ligação de moléculas de microRNA a sequências complementares na terminação 3' do mRNA e que reduzem a taxa de síntese proteica.

No que diz respeito à alteração da estrutura da cromatina, as proteínas histónicas, estando ribosiladas, perdem afinidade para o DNA, facilitando o acesso dos fatores de transcrição às sequências reguladoras da expressão gênica.<sup>73</sup>

Em suma, estas modificações epigenéticas regulam a ligação de fatores de transcrição a promotores de genes específicos e/ou alteram a conformação e função da cromatina, influenciando a expressão gênica. De uma forma geral, a metilação está associada a efeitos a longo-prazo, ao passo que a modificação de histonas está relacionada com efeitos a curto-prazo.<sup>74</sup>

As alterações epigenéticas podem ser desencadeadas por vários fatores, nomeadamente, a malnutrição intrauterina, que por sua vez é provocada por diversas condições que irão afetar a transferência placentária de nutrientes da mãe para o feto.<sup>72</sup>

Porém, a epigenética não tem apenas influência durante o desenvolvimento gestacional, ocorrendo também nas fases precoces da vida pós-natal,<sup>71</sup> em particular, no cérebro, fígado e sistema imunitário.<sup>63</sup>

Nesse sentido, foram realizados estudos com o objetivo de verificar, perante uma restrição de crescimento intrauterino, quais os mecanismos epigenéticos que eventualmente poderiam estar na base da suscetibilidade aumentada para patologia cardiovascular.

## **ESTUDOS EM ANIMAIS**

Em estudos realizados em animais, foi demonstrado que uma alteração do ambiente intrauterino, afeta a metilação do DNA e a acetilação de histonas H3.<sup>72</sup>

### **▪ PGC-1 e CPTI**

A nível hepático, foram encontrados níveis elevados de S-adenosil-homocisteína associados a hipometilação de DNA e hiperacetilação da histona H3 na lisina9 (H3K9), lisina 14 (H3K14) e lisina 18 (H3K18). Estas características persistem até ao 21º dia de vida pós-natal, o que sugere uma alteração permanente na expressão de genes hepáticos.<sup>75</sup>

Também foi demonstrado que a hiperacetilação da histona H3 no fígado de RCIUs está associada a uma diminuição dos níveis e atividade da proteína nuclear HDAC1.<sup>76</sup>

Estas alterações específicas na acetilação da histona H3 alteram a ligação da histona com as regiões promotoras do co-ativador do PPAR- $\gamma$  (PGC-1) e carnitina-palmitol-transferase I (CPTI), dois genes que estão persistentemente alterados em RCIU. Como resultado, a expressão de PGC-1 está aumentada, ao passo que a expressão de CPTI está reduzida nos RCIU que irão desenvolver diabetes.<sup>72</sup>

Relativamente ao PGC-1, este é um co-ativador transcricional que medeia a produção hepática de glucose, controlando os níveis de mRNA de enzimas-chave da neoglicogénese como a glucose-6-fosfato, fosfoenolpiruvato carboxicinase e frutose-1,6-bifosfatase.<sup>72</sup>

Em relação ao CPTI, este faz parte do *shuttle* da carnitina e participa na  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos.<sup>72</sup>

Com este estudo concluiu-se que os RCIUs ao nascimento apresentam níveis alterados de mRNA desses genes, e que essas alterações persistem na vida pós-natal. Também foi constatado que essas modificações epigenéticas podem ser género-específicas ao 21º dia, persistindo o padrão de hiperacetilação H3 apenas em RCIU do sexo masculino.<sup>76</sup>

No entanto, estes estudos têm limitações, na medida em que não se conhece exatamente que efeito estas alterações epigenéticas têm na expressão de genes e o facto do *follow-up* pós-natal ter sido de curta duração.<sup>72</sup>

#### ▪ **Recetores PPAR $\alpha$ e GH**

A expressão de recetores PPAR $\alpha$  e GH está aumentada a nível hepático em RCIUs, o que se deve à hipometilação dos promotores respetivos. O promotor de PPAR $\alpha$  a nível cardíaco também se encontra hipometilado.<sup>71</sup>

### ▪ **Recetores dos Glucocorticóides**

Uma restrição proteica na dieta materna está associada ao aumento da expressão a nível hepático de recetores de glucocorticóides, através de modificações das histonas, hipometilação do promotor e redução da expressão de DNMT1 (*DNA methyltransferase*).<sup>74</sup>

### ▪ **p53**

Também foram observadas alterações epigenéticas do p53 a nível renal, através de redução da metilação e redução da expressão de Dnmt1, induzidas pela restrição do fluxo sanguíneo intrauterino e que por sua vez estão associadas a redução do número de nefrónios e por conseguinte hipertensão.<sup>71</sup>

### ▪ **Recetor 1B da Angiotensina**

Também a restrição proteica está relacionada com um aumento da expressão do recetor 1B da angiotensina, através da hipometilação do seu promotor.<sup>74</sup>

### ▪ **Pdx**

Pdx (*pancreatic and duodenal homeobox 1*) é um fator de transcrição que regula o desenvolvimento pancreático e a diferenciação das células  $\beta$ , sendo um gene-chave do desenvolvimento e cuja modulação epigenética tem sido estudada para explicar a programação metabólica intrauterina que predispõe a diabetes.<sup>72</sup>

De facto, quando ocorre insuficiência útero-placentar, verificam-se diversas alterações epigenéticas em Pdx, que envolvem modificações nas histonas, metilação de DNA e remodelação de cromatina, modificações essas que são responsáveis por uma redução

na expressão de Pdx em modelos humanos e animais, que por sua vez está associada a diabetes tipo 2 e disfunção das células  $\beta$ .<sup>72</sup>

Nos estudos desenvolvidos, a expressão de Pdx está reduzida ao nascimento, mas a “massa” de células  $\beta$  é normal. Contudo, na idade adulta, a massa de células  $\beta$  está marcadamente diminuída e a expressão de Pdx é quase ausente.<sup>77</sup>

Os mecanismos epigenéticos na base destes acontecimentos caracterizam-se por desacetilação progressiva de H3 e H4, desmetilação da lisina 4 na histona H3 (H3K4) e metilação da lisina 9 na histona H3 (H3K9) no promotor proximal de Pdx.<sup>77</sup>

Todas essas alterações levam a um silenciamento de genes, com diminuição da ligação de USF-1 (fator de transcrição chave), aumento do recrutamento de HDAC1 e seu co-repressor Sin3A.<sup>77</sup>

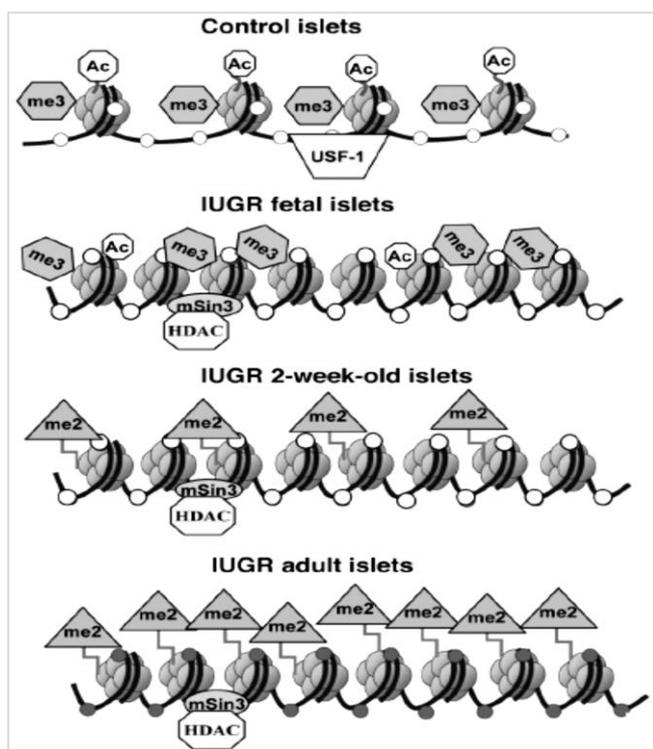


Figura 10: Modificações epigenéticas de Pdx1 em ratos RCIU que desenvolveram diabetes mellitus tipo 2. Em células  $\beta$ -pancreáticas (cima), o promotor proximal de Pdx1 encontra-se hipometilado (círculos claros), permitindo o acesso a fatores de transcrição como USF-1, as histonas H3 e H4 estão acetiladas e há ligação a H3K4me3. Em células de RCIU (2º e 3º) há uma perda progressiva da acetilação de histonas, através da ligação ao complexo Sin3A-HDAC-DNMT1, desaparecendo H3K4me3 e aparecendo

após o nascimento H3K9me2. Em adultos ex-RCIU a cromatina encontra-se inativa com H3K9me2 e o DNA está extensamente metilado (círculos escuros), inibindo a transcrição de Pdx1.<sup>77</sup>

No entanto, durante o período neonatal, essas alterações epigenéticas que levam à redução da expressão de Pdx1 podem ser reversíveis por inibição de HDAC.<sup>77</sup>

Há também evidência que a *Exendin-4* (Ex-4), um fator trófico das células  $\beta$  pancreáticas, poderá reverter o silenciamento de Pdx-1. Deste modo, a administração de Ex-4 durante o período neonatal previne o desenvolvimento de diabetes em RCIU ao restaurar a expressão de Pdx-1 para níveis normais e normalizar a taxa de proliferação de células  $\beta$  pancreáticas.<sup>72</sup>

#### ▪ **GLUT4**

GLUT4 é uma proteína de membrana que facilita o transporte de glicose e a redução da sua expressão, através de modificações nas histonas, estando envolvida no desenvolvimento da intolerância à glicose na descendência submetida à desnutrição durante o desenvolvimento intrauterino. Foi inclusive proposto que estas alterações são formas de compensar a redução da libertação de insulina que ocorre como consequência da restrição de crescimento intra-uterino.<sup>72, 74</sup>

#### ▪ **GENOMA DOS ILHÉUS $\beta$ PANCREÁTICOS**

Em estudos sobre a metilação do DNA do genoma dos ilhéus  $\beta$  pancreáticos em animais RCIU, verificou-se que os RCIU do sexo masculino apresentavam um padrão de metilação de citosina diferente às 7 semanas de idade.<sup>78</sup>

A desregulação epigenética ocorreu preferencialmente em sequências intergênicas, que também poderão ser importantes locais de regulação ao influenciar a expressão genética. Afetando, neste caso, sequências perto de locais de regulação de genes

envolvidos na vascularização, proliferação de células  $\beta$ , secreção de insulina e morte celular.<sup>78</sup>

Esta desregulação epigenómica precede o desenvolvimento de diabetes e provavelmente poderá ser o elo de ligação entre a restrição do crescimento intrauterino e o desenvolvimento de diabetes tipo 2 na vida adulta.<sup>78</sup>

#### ○ **CGH-1**

A GTP ciclohidrolase 1 (CGH-1) é um gene que desempenha um importante papel na disfunção endotelial e desenvolvimento das células  $\beta$ , cuja expressão está reduzida quando ocorre hipermetilação dos locais intergénicos.<sup>78</sup>

#### ○ **FGFR1**

O gene que codifica o recetor 1 do fator de crescimento dos fibroblastos (FGFR1), cuja sinalização é modulada pelo micro-ambiente das células  $\beta$ , ao sofrer hipometilação está associado ao aumento da expressão do mRNA.<sup>78</sup>

#### ○ **PCSK5**

O gene PCSK5, um gene que lesa a atividade das células  $\beta$  e regula a adesão de células  $\beta$  à matriz extra-celular, quando sofre hipermetilação, tendo-se verificado uma redução significativa na sua expressão.<sup>78</sup>

Concluindo, estes achados sugerem que as modificações epigenéticas no início da vida que se observam nas células  $\beta$  pancreáticas, induzidas por um ambiente subóptimo, podem mediar a longo prazo consequências metabólicas desse ambiente.<sup>78</sup>

## EVIDÊNCIA NOS SERES HUMANOS

No ser humano, a evidência de que as alterações epigenéticas predisõem a diabetes tipo 2 e patologia cardiovascular resulta de estudos que foram feitos em indivíduos que no período pré-natal foram expostos a privação nutricional durante o Inverno da Fome Holandesa de 1944-1945.<sup>72</sup>

Esta época de fome foi a consequência da escassez alimentar que ocorreu na Holanda ocidental imposta pelos alemães no final da segunda guerra mundial.

E nesses estudos foi demonstrado que os indivíduos expostos à fome no período pré-natal estavam em maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares e metabólicas na vida adulta.<sup>1,72</sup>

### ▪ IGF-II

Foi estudado o *status* do gene IGF-II de indivíduos cujas mães tinham sido expostas à fome durante o período peri-concepcional e indivíduos que foram expostos mais tarde na gestação.<sup>72</sup>

Verificou-se que o gene IGF-II sofre um *imprinting* materno e é regulado fortemente por mecanismos epigenéticos.<sup>72</sup>

Os indivíduos que foram expostos no período peri-concepcional, apresentavam uma diminuição da metilação dos locais CpG do gene IGF-II em relação aos não expostos.<sup>72</sup>

Entre os indivíduos que foram expostos mais tarde na gestação, não foi encontrada diferença na metilação do DNA de IGF-II entre expostos e não expostos.<sup>72</sup>

Deste modo, concluiu-se que a exposição peri-concepcional à subnutrição está associada a uma menor metilação do gene IGF-II.<sup>72,74</sup>

A redução da metilação de IGF-II pode ser entendida como o resultado da exposição intrauterina a uma oferta insuficiente de dadores metil, como a metionina, apesar da contribuição de outros fatores como o frio e o *stress* emocional não poder ser excluída.<sup>82</sup> Também se observou recentemente que a utilização periconcepcional de ácido fólico está relacionada com um aumento da metilação do gene IGF-II na descendência, sugerindo uma labilidade epigenética pós-natal.<sup>72, 74</sup>

No entanto, há que ressaltar se as alterações na metilação de IGF-II se traduzem também em alterações na expressão do gene.<sup>72</sup>

#### ▪ **PPAR- $\gamma$ -C1- $\alpha$**

O gene PPAR- $\gamma$ -C1- $\alpha$  é um importante fator da regulação da expressão de genes da fosforilação oxidativa e produção de ATP.<sup>72</sup>

Verificou-se que a sua expressão está reduzida no músculo e nas células  $\beta$  pancreáticas em pacientes com diabetes tipo 2, através do aumento da metilação do DNA do promotor do gene PPAR- $\gamma$ -C1- $\alpha$ .<sup>79</sup>

Num estudo demonstrou-se que os mesmos locais CpG do PPAR- $\gamma$ -C1- $\alpha$  que foram descritos como mais metilados nas células  $\beta$ -pancreáticas de indivíduos diabéticos tipo 2, são metiladas numa maior extensão em jovens que nasceram com baixo peso ao nascimento comparados com indivíduos com peso à nascença dentro da normalidade.<sup>79</sup>

## 7. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

---

### IMPORTÂNCIA DO *TIMING*

Durante a vida embrionária, mais precisamente, durante as primeiras 8 semanas, já existe um esboço de uma forma humana, mas o embrião não aumenta muito em termos de tamanho corporal. No período fetal, a partir das 9 semanas, tem início a fase de rápido crescimento, marcada por uma intensa divisão celular.<sup>48</sup>

Diferentes tecidos se desenvolvem durante períodos de rápida divisão celular, são os períodos críticos, que diferem de tecido para tecido.<sup>48</sup>

Para isso, o crescimento depende essencialmente de dois fatores: nutrientes e oxigênio. Quando eles estão em falta, o feto tem de se adaptar e a principal forma de o fazer é através da redução da taxa de divisão celular, sobretudo nos tecidos que estão a atravessar períodos críticos.<sup>48</sup>

Deste modo, a subnutrição pode alterar permanentemente a estrutura e função de tecidos.<sup>48</sup>

Em particular, alterações na distribuição celular, padrões de secreção hormonal e atividade metabólica, que mais tarde poderão determinar patologia.<sup>48</sup>

Efetivamente, várias experiências em animais demonstraram que a subnutrição *in utero*, mesmo por breves períodos, conduz a alterações permanentes na tensão arterial, metabolismo do colesterol, resposta da insulina à glicose e em vários parâmetros metabólicos, endócrinos e imunitários.<sup>48</sup>

Os parâmetros ao nascimento como o perímetro cefálico, comprimento e peso são indicadores da falta de nutrientes e oxigênio em fases críticas da gestação, pois refletem as adaptações que o feto desenvolveu para sobreviver e que podem ser permanentes.<sup>48</sup>

No entanto, as consequências são diferentes consoante o momento em que ocorreu o insulto. Foram então desenvolvidos estudos com o objetivo de verificar como a subnutrição fetal em várias fases da gestação pode estar associada a vários fenótipos relacionados com as adaptações e alterações na concentração de hormonas placentares e fetais e mais tarde com anomalias metabólicas na idade adulta.<sup>80</sup>

Durante a época da fome holandesa, a descendência de mulheres expostas à subnutrição nos meados e final da gestação tinha menor peso ao nascimento e um risco acrescido de resistência à insulina e intolerância à glicose na idade adulta, comparativamente com aquelas que não foram expostas. Todavia, a descendência de mulheres sujeitas a subnutrição apenas no início da gravidez, não tinha descendência de baixo peso ao nascimento, mas tinham risco aumentado de doença coronária (3 vezes superior), obesidade e elevação dos níveis plasmáticos de fibrinogénio.<sup>1, 6, 71, 74, 80</sup>

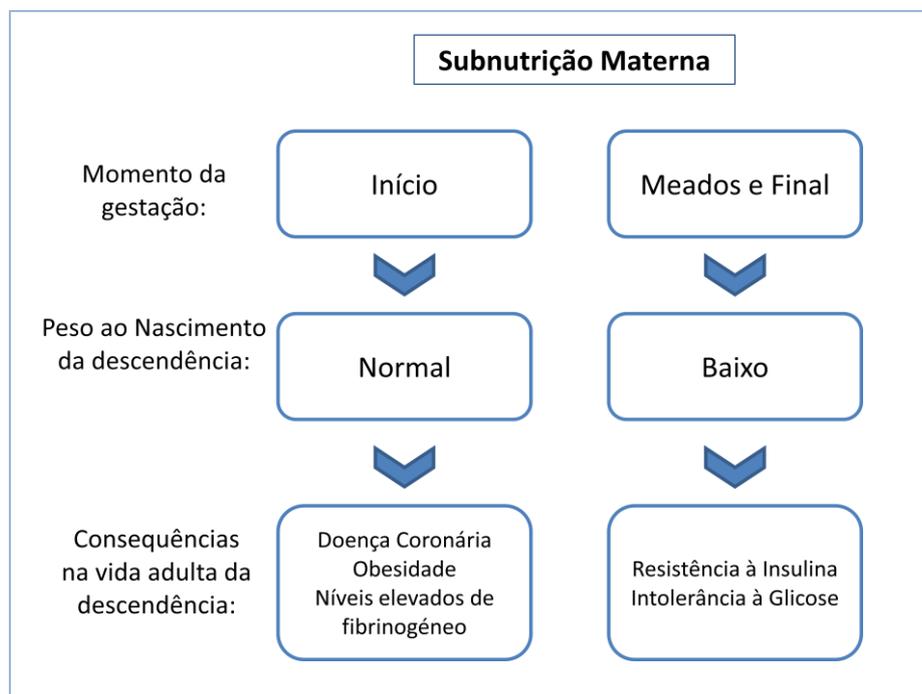


Figura 11: Influência do momento da subnutrição materna na descendência. Adaptado de referência<sup>48</sup>

## **REVERSIBILIDADE**

Perante modificações no ambiente intrauterino, o feto desenvolve mecanismos adaptativos para sobreviver, mas estas alterações são muitas vezes reversíveis; somente, quando as modificações ambientais persistem, se tornam então irreversíveis.<sup>1</sup>

Há ainda evidência que alguns efeitos resultantes da programação intrauterina possam ser reversíveis, mesmo após o nascimento.<sup>1</sup>

Num estudo realizado em animais, os que foram submetidos a subnutrição durante o desenvolvimento intrauterino desenvolveram hiperinsulinemia e baixas concentrações de leptina (hormona libertada pelo adipócito envolvida na regulação do apetite). Então, pensou-se que ao ser administrada leptina durante o período neonatal, dando a falsa impressão de adiposidade, quando na realidade não há, estaríamos a criar um fenótipo mais adequado a um ambiente de abundância. Estes animais, ao serem tratados com leptina no início da vida, sofreram uma reversão das alterações induzidas *in útero*, concluindo-se que a leptina ministrada no período neonatal induzia alterações epigenéticas na expressão de genes específicos a nível hepático.<sup>2</sup> No entanto, muitos outros estudos são necessários para entender como podemos reverter estas alterações.

## **CRESCIMENTO PÓS-NATAL**

Perante uma restrição de crescimento intrauterino, segue-se um período compensatório, de rápido crescimento, que ocorre sobretudo nas primeiras semanas após o nascimento. Foi proposto que este crescimento acelerado pode ter consequências adversas no futuro, sugerindo que recém-nascidos RCIU e com um crescimento pós-natal acelerado têm um risco acrescido de doença cardiovascular.<sup>69</sup>

## NUTRIÇÃO PÓS-NATAL

Adicionalmente, uma sobrenutrição pós-natal pode levar ao desenvolvimento de obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e elevadas taxas de mortalidade cardiovascular.<sup>8</sup> O que sugere que os recém-nascidos com restrição de crescimento, além de terem um risco elevado para doença cardiovascular, esse risco é agravado se tiverem um rápido ganho ponderal nos anos seguintes.<sup>1,6</sup>

A alimentação dos recém-nascidos com dietas hiperproteicas e hipercalóricas, pensando que o rápido ganho de peso era o ideal, também poderá ter contribuído para a elevada prevalência de patologia no adulto. Efetivamente, uma alimentação desadequada poderá ter consequências metabólicas profundas nos adultos, predispondo-os a doença cardiovascular.<sup>31</sup>

Estudos observaram que o peso ao nascimento e as taxas de crescimento dos primeiros 2 a 3 anos de vida estão associadas ao aparecimento de hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2 na idade adulta.<sup>31</sup> Num estudo clínico randomizado, recém-nascidos pré-termo foram alimentados com dietas normais e hipercalóricas (ricas em hidratos de carbono e proteínas) e um *follow-up* de 20 anos destas crianças demonstrou que aquelas em que foi dada uma dieta rica em hidratos de carbono e gorduras tinham níveis mais elevados de pré-insulina.<sup>81</sup>

De igual modo, estudos recentes sugerem que o ganho de peso acelerado durante a infância pode levar ao desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina, níveis elevados de leptina e de tensão arterial na idade adulta.<sup>36</sup>

O que sugere que estas adaptações ao ambiente pré-natal e pós-natal determinam padrões de interação entre os genes que controlam funções celulares e orgânicas, permitindo ao indivíduo sobreviver à vida pré-natal e pós-natal, mas que têm consequências adversas mais tarde na vida.<sup>31</sup>

Assim sendo, alguns conceitos e procedimentos que vigoraram até hoje, como a necessidade de uma rápida recuperação do peso em recém-nascidos prematuros ou com baixo peso ao nascimento, a utilização de fórmulas enriquecidas e a suplementação alimentar, tornam-se desadequados face a estas conclusões.<sup>36</sup>

## **ESTILO DE VIDA**

Os indivíduos que foram expostos a um ambiente adverso *in utero*, também poderão ser sujeitos a um ambiente adverso na vida adulta e é este ambiente na vida adulta que produz os efeitos atribuídos à programação. Mas, apesar do estilo de vida ter uma grande influência no risco cardiovascular, as associações entre os parâmetros ao nascimento e fatores de risco cardiovascular não são alteradas, mesmo quando os determinantes de maior impacto na vida adulta se verificam.<sup>48</sup>

Considerando as influências socioeconômicas, têm-se assistido a associações entre o baixo peso ao nascimento e fatores de risco cardiovascular em cada grupo social e no que diz respeito à distribuição geográfica, em diferentes populações de todo o mundo, também se tem verificado estas correlações.<sup>11, 48</sup>

Há no entanto, que considerar outras variáveis de confundimento desconhecidas.<sup>48</sup>

## **GERAÇÕES SEGUINTE**

Na maioria dos ensaios, é estudado o efeito do ambiente nos tecidos somáticos e os mecanismos epigenéticos que estão subjacentes.<sup>72</sup> No entanto, a evidência experimental sugere que a programação induzida por um ambiente subótimo *in utero* pode ser transmitida às gerações seguintes.<sup>1, 72</sup>

As filhas de mulheres expostas à restrição de nutrientes e *stress* ambiental durante a gravidez no período da fome holandesa tinham um baixo peso ao nascimento, um risco aumentado de insulino-resistência e as suas filhas também nasceram com baixo peso.<sup>1,72</sup> Em estudos animais, a primeira geração ao ser submetida a restrição proteica durante a gravidez teve uma descendência, segunda geração, com alterações no metabolismo da glicose e insulina. Estes efeitos adversos de uma restrição proteica durante a gravidez da primeira geração no metabolismo da glicose foram encontrados até à terceira geração.<sup>83</sup> Apesar da evidência, os mecanismos que estão na base da herança de traços epigenéticos não são claros. Provavelmente estará em causa o envolvimento da linha germinal para permitir a transmissão entre gerações.<sup>72</sup> Pensa-se que os traços epigenéticos possam ser transmitidos diretamente, persistindo através da meiose, ou indiretamente, através da replicação das condições em que ocorreram as alterações epigenéticas na geração anterior.<sup>74</sup>

## **NUTRIÇÃO MATERNA**

Cada vez mais se reconhece a importância do período peri-concepcional, pois, a evidência epidemiológica e experimental demonstrou que a nutrição fetal é um regulador-chave do crescimento fetal, na medida em que uma nutrição materna subótima pode ter efeitos de longa duração na descendência, daí a importância de programas de suplementação nutricional específicos durante o período pré-gestacional.<sup>72</sup>

Estudos em animais revelaram que a subnutrição materna na altura da concepção pode alterar a trajetória do crescimento fetal,<sup>63</sup> estando associada a parto pré-termo, maturação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, alteração da secreção de insulina no feto, baixo peso ao nascimento e aumento da tensão arterial.<sup>1</sup> O sexo

masculino é o mais afetado, por ser mais vulnerável à subnutrição, o que se correlaciona com a esperança média de vida mais baixa.<sup>63</sup>

Também a sobrenutrição materna afeta a descendência, pois estudos realizados em animais demonstraram que a sobrenutrição materna estava associada a intolerância à glicose e hipertensão arterial na vida adulta da descendência.<sup>1</sup>

Em estudos recentes observou-se que tanto uma baixa como alta percentagem de proteínas na dieta materna estava associada a um baixo peso à nascença e à elevação da tensão arterial na descendência na vida adulta. Isto é explicado pelo facto de que uma dieta desequilibrada poderá induzir um *stress* metabólico porque o aporte de aminoácidos essenciais não é acompanhado por micronutrientes que são necessários para os utilizar.<sup>63</sup>

Importa também referir que há estudos que verificaram que o risco de patologia na descendência pode estar relacionado com o estado nutricional da mãe na altura da conceção e implantação, mesmo na ausência de alteração do peso ao nascimento.<sup>1</sup> Isto porque o peso ao nascimento, apesar de fácil mensuração, não é uma medida muito precisa do crescimento fetal e as alterações do ambiente intrauterino que predispõem o indivíduo a patologia no futuro podem não ter tradução no peso à nascença.<sup>1, 36</sup> Além da nutrição materna, outros fatores maternos podem estar implicados, por exemplo, filhos de mães diabéticas também são sujeitos a sobrenutrição, uma vez que são expostos a níveis mais elevados de glicose e ácidos gordos e têm, mais tarde, maior risco de desenvolver intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2.<sup>1</sup>

## **TABAGISMO MATERNO**

O tabagismo durante a gestação está associado à restrição de crescimento intrauterino e pode-se dever aos efeitos da nicotina ou hipoxia nos vasos placentários. A exposição

fetal ao tabagismo materno também pode ter consequências adversas no crescimento e desenvolvimento do sistema cardiovascular.<sup>69</sup> Foi demonstrado, que o consumo de tabaco durante a gestação estava associado a níveis elevados de tensão arterial e alterações estruturais cardíacas na descendência.<sup>69</sup>

## **PESO ELEVADO AO NASCIMENTO**

Apesar destas adaptações, que conduzem ao baixo peso à nascença, poderem resultar em última instância no desenvolvimento de hipertensão, doença coronária e diabetes mellitus tipo 2, o peso elevado ao nascimento também pode ter consequências adversas, nomeadamente diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, referidos anteriormente.<sup>31</sup>

De igual modo, verificou-se que o peso à nascença associa-se a fibrilhação auricular, observando-se uma relação direta entre o peso ao nascimento e a ocorrência de fibrilhação auricular na vida adulta, indicando que eventos pré-natais possam ser responsáveis na patogénese desta patologia.<sup>83</sup>

Outros estudos demonstraram que há um aumento do risco de cancro, nomeadamente de neoplasias relacionadas com níveis hormonais como o cancro da mama, próstata e testículo.<sup>1</sup> Num estudo, verificou-se uma elevação do risco de 7% por cada aumento de 1000 gramas no peso ao nascimento sobre um espectro que vai dos 2 aos 5 quilogramas tanto no sexo masculino, como feminino.<sup>31</sup> Verificou-se, inclusive, que um maior perímetro cefálico e comprimento ao nascimento, estão associados a um risco 5 vezes superior de cancro da mama na pré-menopausa.<sup>31</sup>

Além destas patologias, a doença dos ovários poliquísticos também se correlaciona com um elevado peso ao nascimento.<sup>1</sup>

## 8. DESAFIOS

---

Vários estudos reproduziram os resultados descritos inicialmente por Barker, confirmando a relação entre o baixo peso ao nascimento e o risco de patologia cardiovascular. No entanto, de igual modo, surgiram várias críticas, nomeadamente o facto das investigações feitas inicialmente não serem suficientemente abrangentes. Foi então proposta a realização de estudos, utilizando amostras maiores, que igualmente demonstraram que a relação era significativa.<sup>1</sup>

Também foi apontado que o aumento de cerca de 2mmHg na tensão arterial por cada quilograma de peso a menos à nascença não era significativo, mas num ensaio sobre o tratamento da hipertensão, verificou-se que em hipertensos, a tensão arterial era significativamente mais elevada naqueles que tinham tido baixo peso ao nascimento.<sup>1</sup>

Relativamente à subnutrição fetal e doença coronária, foi referido que estas não têm a mesma distribuição geográfica. Na China, por exemplo, os recém-nascidos são pequenos ao nascimento, mas a doença coronária é rara.<sup>7</sup> Todavia, importa distinguir que é sobretudo uma restrição de crescimento que depois se traduz num baixo peso e não o baixo peso *per se* que está associado a risco cardiovascular elevado.

Outro ponto importante prende-se com o facto de ser possível atuar nos casos de restrição de crescimento intrauterino diagnosticada precocemente no decurso de uma gravidez e revertê-la. Todavia, ainda se desconhece se esta intervenção pré-natal afeta a doença cardiovascular no adulto.<sup>7</sup>

É também verdade que recém-nascidos com pequenas circunferências abdominais têm maior mortalidade por doença coronária, mas, por outro lado, recém-nascidos com peso ao nascimento superior ao normal, com uma grande circunferência abdominal, também estão associados a taxas de mortalidade por doença cardiovascular elevadas.<sup>48</sup> De facto, vários estudos encontraram associações, não proporcionais inversas, mas em forma de

U entre o peso ao nascimento e os fatores de risco coronários, sendo tanto o baixo como o peso elevado associados à patologia na vida adulta.

Outro ponto onde há controvérsia diz respeito aos gémeos, estes, geralmente têm pesos ao nascimento menores em comparação com outros recém-nascidos e então, segundo a hipótese de Barker, também teriam maior risco de doença cardiovascular. Na verdade, as taxas de mortalidade por patologia cardiovascular não são superiores nos gémeos, comparativamente com o resto da população. E os valores de tensão arterial também não são mais elevados neste grupo. Porém, no que diz respeito à diabetes mellitus e resistência aumentada à insulina, verifica-se uma maior incidência. E em gémeos onde havia uma discordância na tolerância à glicose e diabetes, verificou-se que o gémeo afetado era o que tinha o menor peso ao nascimento, embora não se tenha verificado em todos os estudos.<sup>1</sup>

Considera-se, portanto, que a regulação do crescimento fetal em gémeos é diferente, logo a relação entre o baixo peso e o risco de patologia pode não se verificar.<sup>1</sup>

Outra questão levantada importante é sobre o facto de muitos estudos verificarem a associação entre o baixo peso e risco cardiovascular no contexto de uma restrição de crescimento intrauterino. No entanto, estudos recentes também sugerem que a prematuridade poderá estar também associada a determinadas patologias como elevação da tensão arterial, resistência à insulina, níveis de insulina e níveis de cortisol mais elevados. Não esquecendo que muitos dos estudos realizados inicialmente não dispunham de informação sobre a idade gestacional e que a sobrevivência de muitos dos prematuros é um fenómeno relativamente recente.<sup>1</sup>

Torna-se, assim, necessário compreender melhor estas associações e quais os processos celulares e moleculares que estão na sua base, como as adaptações programam o organismo e como podem levar à patologia.<sup>48</sup>

## 9. CONCLUSÃO

---

Foi demonstrado que o baixo peso ao nascimento está relacionado com o risco cardiovascular e correlaciona-se com vários distúrbios que, por sua vez, são fatores de risco para a doença cardiovascular. Falamos de hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, disfunção endotelial, disfunção renal; e ainda de distúrbios, que também foram relatados como estando associados ao baixo peso, mas em que não há consenso sobre essa correlação, como a dislipidemia, excesso de peso e obesidade.

É importante notar que estas associações verificam-se, sobretudo, em recém-nascidos que sofreram restrição de crescimento intrauterino e não apenas em recém-nascidos com baixo peso ao nascimento. Há ainda que ter em conta que entre os recém-nascidos catalogados como RCIU, cerca de 2/3 correspondem a recém-nascidos constitucionalmente pequenos, sendo apenas 1/3 resultante de situações de deficiente nutrição intrauterina ou de outro tipo de agressão (verdadeiros RCIU).<sup>84</sup>

Contudo, a prevalência de recém-nascidos com RCIU e síndrome metabólico está a aumentar, tornando-se urgente investigar os mecanismos subjacentes a estas associações de modo a permitir o desenvolvimento e implementação de estratégias preventivas.<sup>16</sup>

Inicialmente foram propostos vários mecanismos para explicar tais associações, nomeadamente, fatores ambientais e genéticos; contudo, o contributo destes fatores permanecia algo incerto.

Foi então desenvolvida uma teoria, que mais tarde veio a ser conhecida como a teoria de Barker, na qual um ambiente intrauterino desfavorável causaria alterações permanentes na estrutura e função do metabolismo fetal com a finalidade de o preparar para um provável ambiente extrauterino hostil.

O processo, de como eventos adversos nas fases críticas do desenvolvimento levam a alterações permanentes na estrutura e função dos tecidos, é conhecido como

programação intrauterina e tem como objetivo permitir que o organismo se adapte ao ambiente previsto. Para tal, a programação induz alterações epigenéticas que podem afetar permanentemente a expressão de genes específicos, permitindo que vários fenótipos se desenvolvam a partir de um único genótipo.

No entanto, quando o organismo, após o nascimento, é exposto a um ambiente diferente, o padrão epigenético induzido *in utero* pode ser deletério, predispondo-o a patologia crónica.

Por conseguinte, a identificação dos eventos adversos e genes envolvidos neste processo de programação é de grande importância, na medida em que, ao identificarmos os marcadores epigenéticos associados ao maior risco de doenças metabólicas, permitindo, desse modo, identificar os indivíduos com risco metabólico acrescido, poderíamos implementar estratégias de prevenção precoces, baseadas num estilo de vida saudável, bem como intervenções nutricionais e farmacológicas e desse modo prevenir patologias importantes no futuro como a diabetes mellitus tipo 2 e a doença cardiovascular.<sup>81</sup>

De acordo com as investigações realizadas, as consequências adversas de uma restrição do desenvolvimento fetal (e os mecanismos epigenéticos que lhes estão associados) podem ser minimizadas ou até revertidas através de intervenções nutricionais (suplementação com folato) ou através de intervenções endocrinológicas (administração de leptina no período neonatal).<sup>83</sup>

Estas observações têm relevância não só do ponto de vista clínico, mas também em termos de saúde pública.

Além da doença cardiovascular, foram igualmente descritas outras patologias associadas ao baixo peso à nascença, como doença pulmonar crónica, distúrbios psicológicos, entre outras.<sup>1</sup> Importa estudar melhor estas associações e verificar se, de facto, se devem a perturbações ocorridas durante o desenvolvimento fetal, porque, se assim for, uma

melhor compreensão da fisiopatologia, bem como uma nova abordagem destas patologias poderão estar ao nosso alcance.

Concluindo, a identificação e intervenção precoce nos fatores de risco cardiovascular é, hoje em dia, uma prioridade e o baixo peso ao nascimento, reflexo de uma restrição de crescimento intrauterino, foi reconhecido como sendo um desses fatores. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes são complexos e muitos estudos são ainda necessários para que possamos realmente compreender este fenómeno e criar novas oportunidades para uma atuação precoce.

## AGRADECIMENTOS

---

Não poderia terminar sem deixar o meu sincero agradecimento a todos os que contribuíram para este trabalho. Em primeiro lugar, ao Dr. José António Pinheiro, que se dispôs a orientar-nos e que para além dos seus ensinamentos, mostrou sempre grande disponibilidade e esclarecida orientação, com sugestões, esclarecimentos e orientações bibliográficas. À Professora Doutora Jeni Canha, por aceitar coorientar este projeto e pela sua disponibilidade. À minha família, a quem eu deixo um profundo obrigado, não só pela sua contribuição, mas pelo apoio constante desde o início deste trabalho. E aos meus colegas, que além de me acompanharem neste percurso, juntos fomos superando as nossas naturais dificuldades.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust Nz Obstet Gyn* 2006; 46: 4-14.
2. Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, Pleasants AB, Phillips ES, Beedle AS, Burdge GC, Hanson MA. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. *Proc Nat Acad Sci of the USA* 2007; 104 (31): 12796-12800.
3. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Mirazon LM. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004; 430: 419 – 421.
4. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733 – 1736.
5. Allender S, Scarborough P, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. *European cardiovascular disease statistics: 2008 edition.*
6. Symonds ME, Sebert SP, Hyatt MA, Budge H. Nutricional programming of the metabolic syndrome. *Nat Ver Endocrinol* 2009; 5: 604 – 610.
7. Wulf P. It Takes Three to Tango: Genes Complicate the Association Between Birth Weight and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2011; 123: 2773 - 2775.
8. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted. *Journal of Pregnancy* 2011; 2011: 1-6.
9. Phipps K, Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Clark PMS. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 1993; 36: 225 – 228.
10. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-1022.

11. Barker DJP, Gluckman PD. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938 – 941.
12. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds S. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259-262.
13. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62 – 67.
14. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 334: 577 - 580.
15. Neitzke UTA, Harder T, Plageman A. Intra-uterine Growth Restriction and Developmental Programming of the Metabolic Syndrome: A Critical Appraisal. *Microcirculation* 2011; 18: 304 - 311.
16. Jang DG, Jo YS, Lee SJ, Kim N, Lee GSR. Perinatal outcomes and maternal clinical characteristics in IUGR with absent or reversed end-diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 73 - 78.
17. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update, *BJOG* 2004; 111: 1031 – 1041.
18. Robinson S, Walton RJ, Clark PM, Barker DJ, Hales CN, Osmond C. The relation of fetal growth to plasma glucose in young men. *Diabetologia* 1992; 35: 444 - 446.
19. 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: 173 - 177.
20. Magnus K, Bonamy AE, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, Ekblom A. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008; 117:405 - 410.

21. Barker DJP, Lackland DT. Prenatal Influences on Stroke Mortality in England and Wales. *Stroke* 2003; 34: 1598 - 1602.
22. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 953 - 955.
23. Martyn CN, Barker DJ, Jespersen S, Greenwald S, Osmond C, Berry C. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br Heart J* 1995; 73: 116 – 121.
24. Brodzki J, Lanne T, Marsal K, Ley D. Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction. *Circulation* 2005; 111: 2623 - 2628.
25. Mitchell P, Liew G, Rochtchina E, Wang JJ, Robaei D, Cheung N, Wong TY. Evidence of Arteriolar Narrowing in Low-Birth-Weight Children. *Circulation* 2008; 118: 518 - 524.
26. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369: 425 – 35.
27. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy *Ophthalmology* 1982; 89: 1132 - 1145.
28. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005, 365: 1484 - 1486.
29. Jiang B, Godfrey KM, Martyn CN, Gale CR. Birth weight and cardiac structure in children. *Pediatrics* 2006; 117: 257 – 261.
30. Crispi F, Bijmens B, Figueras F. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010; 121: 2427 - 2436.

31. Dover GJ. The Barker hypothesis: how pediatricians will diagnose and prevent common adult-onset diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009; 120: 199 - 207.
32. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 270 - 283.
33. Barker DJP. In utero programming of cardiovascular disease. *Theriogenology* 2000; 53: 555 – 574.
34. Osmond C, Kajantie E, Forsén TJ, Eriksson JG, Barker DJP. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2007; 38: 264 - 270.
35. 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. *Br Med J* 1993; 306: 422 – 426.
36. Gillman MW. Developmental Origins of Health and Disease. *New Engl J Med* 2005; 353: 1848 - 1850.
37. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005; 85: 571 – 633.
38. Stocker CJ, Cawthorne MA. The influence of leptin on early life programming of obesity. *Trends in Biotechnol* 2008; 26: 545 – 551.
39. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 337 – 347.
40. Langley-Evans SC. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat* 2009; 215: 36 - 51.
41. Yajnik CS. Nutrient-mediated teratogenesis and fuel mediated teratogenesis: two pathways of intrauterine programming of diabetes. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 104: 27 – 31.

42. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595 – 601.
43. Geremia C, Cianfarani S. Insulin sensitivity in children born small for gestational age (SGA). *Rev Diabet Stud* 2004; 1: 58 – 65.
44. Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996; 39: 1119 - 1122.
45. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol* 2004; 15: 183 – 187.
46. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 61 – 73.
47. Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocr Rev* 2001; 22: 818 – 835
48. Barker DJP. Fetal Origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171 – 174.
49. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää A, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, Kajantie E. Glucose Regulation in Young Adults with Very Low Birth Weight. *N Engl J Med* 2007; 356: 2053 - 2063.
50. Pfab T, Slowinski T, Godes M, Halle H, Priem F, Hoher B. Low Birth Weight, a Risk Factor for Cardiovascular Diseases in Later Life, Is Already Associated With Elevated Fetal Glycosylated Hemoglobin at Birth. *Circulation* 2006; 114: 1687 – 1692.
51. Beringue F, Blondeau B, Castellotti MC, Breant B, Czernichow P, Polak M. Endocrine pancreas development in growth-retarded human fetuses. *Diabetes* 2002; 51: 385 – 391.

52. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Heine RJ, Delemarrevande Waal HA. Beta-cell capacity and insulin sensitivity in prepubertal children born small for gestational age: influence of body size during childhood. *Diabetes* 2003; 52: 1756 – 1760.
53. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1789 – 1792.
54. Day IN, Chen XH, Gaunt TR. Late life metabolic syndrome early growth, and common polymorphism in the growth hormone and placental lactogen gene cluster. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5569 – 5576.
55. 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: 935 – 41.
56. Lenfant C. Low birth weight and blood pressure. *Metabolism* 2008; 57: 32–35
57. 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: 815 - 831.
58. Keijzer-Veen MG, Finken MJJ, Nauta J. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in the Netherlands. *Pediatrics* 2005; 116: 725 – 731.
59. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenol pyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 1998; 101: 2174–2181.
60. McTernan CL, Draper N, Nicholson H. Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by

- intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4979 – 4983.
61. Singh RR, Cullen-McEwen LA, Kett MM, Boon WM, Dowling J, Bertram JF, Moritz KM. Prenatal corticosterone exposure results in altered AT1/AT2, néfron deficit and hypertension in the rat offspring. *J Physiol* 2007; 579: 287-288.
  62. Mao C, Shi L, Xu F, Zhang L, Xu Z. Development of fetal brain renin-angiotensin system and hypertension programmed in fetal origins. *Prog Neurobiol* 2010; 87: 252 – 263.
  63. Barker DJP. Developmental origins of chronic disease: The Richard Doll lecture. *Public Health* 2012; 1 – 5.
  64. Erikson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D, (2000). Fetal and Childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000; 36: 790-794.
  65. Davies AA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Litchfield P. Low Birth Weight Is Associated With Higher Adult Total Cholesterol Concentration in Men: Findings From an Occupational Cohort of 25 843 Employees. *Circulation* 2004; 110: 1258-1262.
  66. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CHD. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993; 307:1524-7.
  67. Martyn CN, Meade TW, Stirling Y, Barker DJP. Plasma concentrations of fibrinogen and factor VII in adult life and their relation to intra-uterine growth. *Brj Haematol* 1995; 89:142-6.
  68. Erikson J, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at Birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes* 2001; 25: 735-740.
  69. Geelhoed JJM, Jaddoe VWV. Early influences on cardiovascular and renal development. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 677-692.

70. Hoy WE, Rees M, Kili E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: Low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int* 1999; 56: 1072-1077.
71. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic Mechanisms and the Mismatch Concept of the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatric Res* 2007; 61: 5-10.
72. Liguori A, Puglianiello A, Germani D, Deodati A, Peschiaroli E, Cianfarani S. Epigenetic changes predisposing to type 2 diabetes in intrauterine growth retardation. *Front Endocrin* 2010; 1: 1 – 7.
73. Regateiro FJ. *Manual de Genética Médica*, Imprensa da Universidade de Coimbra, 1ª edição, Coimbra, 2003, capítulo 3, páginas 35-36.
74. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, Low FM, Beedle AS. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 401–408.
75. MacLennan NK, James SJ, Melnyk S, Piroozzi A, Jernigan S, Hsu JL, Janke SM, Pham TD, Lane RH. Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats. *Physiol Genomics* 2004; 18: 43–50.
76. Fu Q, McKnight RA, Yu X, WangL, Callaway CW, Lane RH. Uteroplacental insufficiency induces site-specific changes in histone H3 covalent modifications and affects DNA-histone H3 positioning in day 0 IUGR rat liver. *Physiol Genomics* 2004; 20, 108–116
77. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest* 2008; 118, 2316–2324.

78. Thompson RF, Fazzari MJ, Niu H, Barzilai N, Simmons RA, Grealley JM. Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats. *J Biol Chem* 2010; 285: 15111–15118.
79. Brøns C, Jacobsen S, Nilsson E, Rönn T, Jensen CB, Storgaard H, Poulsen P, Groop L, Ling C, Astrup A, Vaag A. Deoxyribonucleic acid methylation and gene expression of PPARGC1A in human muscle is influenced by high-fat overfeeding in a birth-weight-dependent manner. *J. Clin Endocrinol Metab* 2010; 95, 3048–3056.
80. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental Origins of Health and Disease: Brief History of the Approach and Current Focus on Epigenetic Mechanisms. *Semin Reprod Med* 2010; 27: 358-368
81. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361: 1089 - 1097.
82. Benyshek DC, Johnston CS, Martin JF. Glucose metabolism is altered in the adequately- nourished grand-offspring (F3 generation) of rats malnourished during gestation and perinatal life. *Diabetologia* 2006; 49, 1117 – 1119.
83. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Buring JE, Albert CM. Birth Weight Is a Significant Risk Factor for Incident Atrial Fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 764 - 770.
84. Mendes da Graça L. *Medicina Materno-Fetal*, Lidel, 4ª edição, Lisboa, 2010, capítulo 7, página 456.