

Patologia do Feto, Criança e Adolescente com Repercussão no Adulto – Evidências e Controvérsias

JOÃO M. VIDEIRA AMARAL

*Clínica Universitária de Pediatria–Hospital Dona Estefânia
Faculdade de Ciências Médicas–Universidade Nova de Lisboa*

“Em ciência, o importante é mudar as ideias à medida que a ciência progride”

(Claude Bernard, 1877)

Resumo

Nas décadas de 80-90 demonstrou-se que a ocorrência de determinados eventos numa fase precoce da vida (fetal, neonatal, infância e adolescência) poderá ter repercussão no adulto, originando situações de diversa patologia. Daí o conceito de influência programada traduzindo os efeitos dos referidos eventos a longo prazo na estrutura e função de determinados órgãos, incidindo em períodos sensíveis ou críticos do desenvolvimento e interagindo com factores genéticos. Neste artigo são passadas em revista diversas situações do feto, recém-nascido, criança e adolescente condicionando problemas no adulto tais como a coronariopatia, o acidente vascular cerebral, a diabetes, a dislipidémia, a obesidade, a hipertensão, a doença neoplásica, a doença respiratória, etc.

Foi também abordado o actual panorama do perfil nutricional nos países em desenvolvimento com repercussões diferentes das verificadas décadas antes.

Por fim aponta-se a necessidade de investigação na área da nutrição pré-natal nomeadamente de definição de critérios rigorosos de restrição de crescimento intrauterino e de métodos não invasivos de avaliação evolutiva da composição corporal.

Palavras-chave: Doenças no período perinatal/recém-nascido; influência programada; risco cardiovascular; risco nutricional; seguimento; doenças do adulto

Summary

The Impact of Fetus, Child and Adolescent Pathologic States Upon Health Throughout Adult Life

In the late 1980s and early 1990s, it was suggested that particular periods in pregnancy and infancy (critical or sensitive periods)

might have specific importance for the later development of particular diseases. This is the basis of “programming” meaning that an early stimulus or insult, operating at those periods results in a long term change in the structure or function of the organism. The mal-adaptative responses may increase the risk of pathologic states (v.g. insulin resistance, hypertension, obesity, cardiovascular disease, stroke, etc.), taking into account that the growth and development of individual children is dependent upon two key factors: genetics and their environment.

This review provides updated information regarding the impact of fetal and/or neonatal, childhood, and adolescence pathologic states upon health throughout adult life, emphasizing the link between nutrition and cardiovascular risk.

In summary, according to recent research, it was pointed to the importance of intergenerational influences on chronic disease and the need to fully characterize the nutritional exposures rather than relying on poor proxies such as body weight. At last, future research should include prospective measurements of maternal nutrition during pregnancy, more refined indicators of fetal growth restriction, and careful consideration of body composition.

Key-Words: Perinatal/neonatal diseases; programming; cardiovascular risk; nutritional risk; follow-up; adult diseases

Introdução

O ser humano, desde a concepção até ao termo da adolescência, cresce e desenvolve-se modelado pela interacção de factores genéticos e ambientais. Muitas vezes, estes últimos constituem verdadeiras agressões (físicas, químicas, estresse, nutricionais, hipóxicas, etc.), sendo a resistência do conceito a tais eventos, (que podem incidir na fase pré-natal e/ou na fase pós-natal do desenvolvimento) condicionada, quer pelo património genético, quer pelas condições do ambiente nas suas diversas vertentes (ambiente intra-uterino ou micro-ambiente, ambiente constituído pelo organismo materno ou matro-ambiente e ambiente extrauterino). O resultado final, cuja expressão clíni-

ca se poderá verificar apenas na idade adulta, depende do tipo de agente agressor, da intensidade da sua acção e do momento em que actua.^(1,2)

O objectivo deste trabalho de revisão é analisar de modo sucinto alguns problemas clínicos que têm expressão na idade adulta na perspectiva da sua relação com eventos surgidos no período pré-natal e na idade pediátrica.

A Magnitude do Problema

A relação entre certas doenças do feto e criança e doenças do adulto constitui um tópico de grande actualidade, o que é fundamentado em numerosos estudos epidemiológicos na sequência de múltiplas investigações, cabendo destacar o pioneirismo do grupo de Barker no Reino Unido.⁽³⁻⁵⁾

A realização dum congresso mundial reunindo especialistas de diversas áreas, pediatras e não pediatras, sobre “doenças do adulto com origem no feto” em 2001 em Bombaim, Índia, traduz, em certa medida, a magnitude dum problema em saúde pública que foi identificado.⁽⁶⁾

Nesse mesmo congresso, tendo sido dada ênfase ao papel do pediatra e do perinatologista num conjunto de intervenções para inverter tendências de incremento de certo tipo de morbilidade, um dos tópicos discutido foi o panorama da saúde na Índia em que a coronariopatia e a diabetes mellitus de tipo 2 alcançaram proporções epidémicas, em associação a uma das mais elevadas prevalências de baixo peso de nascimento em todo o mundo – cerca de 30%. Debateu-se igualmente a associação entre obesidade, urbanismo e doenças cardiovasculares, estas últimas a principal causa de mortalidade em todo o mundo (6,3 milhões de óbitos, correspondendo mais de metade desta fatia aos países em desenvolvimento).⁽⁵⁻⁷⁾

Conceito de Influência Programada

Para compreendermos o papel de certos eventos durante a gravidez no desenvolvimento de doenças no adulto, será importante reter a noção de “influência programada” (com o significado de “efeitos que deixam marca ou registo” – “programming” na língua inglesa) a qual está ligada ao fenómeno de adaptação e tem as suas raízes na biologia. Com efeito, tal como se comprovou em certas espécies animais, a ocorrência de determinados estímulos ou insultos relacionados com o ambiente, actuando numa fase precoce do desenvolvimento humano (na vida fetal ou na infância) tem efeitos variáveis a longo prazo na estrutura ou na função de determinados órgãos se os mesmos tiverem lugar nos chamados períodos sensíveis ou críticos. Por conseguinte, se o mesmo insulto se verificar fora de tal período crítico, não surgirá o efeito.⁽⁸⁻¹²⁾

A investigação experimental fornece-nos alguns exemplos.

Na área da nutrição, o grupo de Snoek verificou, como resultado do suprimento proteico insuficiente em fetos de animais, redução do número das células pancreáticas e da secreção de insulina.⁽¹³⁾

No âmbito da endocrinologia, cabe referir um modelo experimental interessante estudado em ratos por Angelbeck e colaboradores: demonstrou-se que a testosterona segregada pelos testículos fetais em determinados períodos críticos influencia de modo programado (ou “programa”) o cérebro para um comportamento sexual de tipo masculino; se uma única dose de testosterona for dada no mesmo período crítico a um feto do sexo feminino, induz-se na rata um comportamento sexual mantido de tipo masculino.⁽¹⁴⁾

A influência endócrina processa-se essencialmente através do eixo hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (EHHSR). Este tem um processo de maturação tardia na gravidez, o que se reflecte por elevadas concentrações de ACTH e de esteróides suprarrenais no feto. A activação precoce do EHHSR pode ocorrer como resposta a diversos insultos intra-uterinos susceptíveis de promover maturação precoce de órgãos e de induzir o parto. A actividade aumentada do EHHSR no feto pode ter uma importância crucial, não somente no que respeita ao determinismo da idade gestacional, mas igualmente na influência sobre o próprio desenvolvimento pós-natal do EHHSR e do pâncreas.⁽⁶⁾

De acordo com este dado, demonstrou-se que a exposição a doses elevadas de corticóides no período pré-natal poderá influenciar o aparecimento de patologia diversa, nomeadamente de tipo metabólico, neuroendócrino e comportamental na idade adulta. Em relação com este tópico, vale a pena citar a experimentação animal realizada pelo grupo de Meaney com implicações importantes na prática clínica: o tipo de cuidados ministrados à grávida e o grau de estresse exercido sobre a mesma poderão influenciar o desenvolvimento de tipo neurocomportamental e endócrino ao estresse, nos filhos. Admite-se que os mecanismos que estão na base destes efeitos digam respeito à modificação da expressão de genes mediadores da reactividade ao estresse.^(6,8)

Um exemplo de influência programada pós-natal através de estímulo farmacológico pode ser dado com o fenobarbital: uma única dose de fenobarbital dada a um rato recém-nascido pode induzir alteração permanente duma enzima-chave, a mono-oxigenase dependente do citocromio P450.^(8,10,11)

É importante referir que, sob o ponto de vista teleológico, a capacidade de resposta do organismo a determinado insulto corresponde, na maior parte das vezes, a um mecanismo de adaptação no sentido de manutenção do equilíbrio biológico. No entanto, determinados insultos ou factores ambientais poderão originar efeitos adversos no

organismo, não sendo, nesta circunstância, considerados adaptativos.^(5,8,15,16)

O Feto e Doenças do Adulto

1. Doença cardiovascular e doença metabólica

O peso do feto e a sua relação com a idade gestacional constituem parâmetros simples da avaliação da criança ao nascer na perspectiva de detecção de determinados factores de risco associados, designadamente a baixo peso (BP) (inferior a 2500 gramas), a prematuridade (idade gestacional inferior a 37 semanas completas), a restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) (peso inferior ao correspondente ao percentil 10 nas curvas de Lubchenco, para qualquer idade gestacional), ou a macrosomia (peso superior a 4000 gramas). Na prática clínica corrente, o objectivo de tal avaliação no período neonatal precoce é antecipar uma actuação precoce para evitar complicações a curto e médio prazo.^(17,18)

Em consonância com os tópicos a abordar neste trabalho, para além dos problemas clássicos que poderão surgir, quer no período neonatal, quer na idade pediátrica em geral, haverá, com efeito, que admitir também a probabilidade de ocorrência de determinados problemas que, tendo as suas origens no feto, somente serão identificados mais tarde, em geral na idade adulta, mesmo na ausência de complicações habitualmente detectadas em idade pediátrica.^(3-5,16,19) Este tipo de problemas não é equacionado classicamente, quer pelo neonatologista, quer pelo pediatra geral.

De acordo com dados epidemiológicos, considerando o cômputo geral de recém-nascidos (RN) de BP em todo o mundo, a proporção daqueles com RCIU entre os RNBP é muito maior nos países em desenvolvimento (cerca de 75%) em comparação com o que ocorre nos países desenvolvidos (cerca de 25%).^(20,21)

A nutrição do feto e, por consequência, o respectivo peso, depende do suprimento em nutrientes através da circulação materno-placentar-fetal, por sua vez em relação com a nutrição materna e o metabolismo e função placentares. A regulação da transferência de nutrientes para o feto depende não só do próprio suprimento, mas também da insulina fetal e do factor de crescimento designado por IGF-I (sigla de “insulin-like growth factor I”).⁽²²⁾

Barker, baseado em estudos anteriores, descreveu três padrões de hipocrescimento fetal correspondentes a outros tantos mecanismos de subnutrição actuando em diferentes fases do crescimento fetal com implicações futuras em termos de manifestação de problemas clínicos na idade adulta:

a) a sub-nutrição na fase precoce da gravidez (período de hiperplasia entre as 4-20 semanas caracterizado por mitose activa e aumento do conteúdo de DNA) que origina baixo peso de nascimento com uma relação harmónica,

simétrica ou bem proporcionada entre peso, comprimento e perímetro cefálico. Este fenotipo corresponde à forma de restrição de crescimento intra-uterino inicialmente descrita por Clifford como “crónica” e afectando os tecidos moles, o esqueleto e o crânio.⁽²³⁾

A este perfil somatométrico associou-se deficiente incremento ponderal no primeiro ano de vida, e risco elevado de subsequente desenvolvimento de hipertensão arterial e de acidente vascular cerebral na idade adulta;

b) a sub-nutrição a meio da gravidez, entre as 20-28 semanas, (período caracterizado por hiperplasia e hipertrofia) condicionando baixo peso de nascimento com um baixo índice ponderal (relação peso em gramas x 100/comprimento em centímetros elevado ao cubo), inferior a 2,32, com placenta de tamanho normal e peso adequado ao 1 ano de idade.

Neste grupo verificou-se risco ulterior, na idade adulta, de hipertensão arterial, de coronariopatia e de diabetes não insulino-dependente;

c) a sub-nutrição no final da gravidez, após as 28 semanas; é a fase da hipertrofia em que, em condições normais se acumula tecido adiposo e ocorre aumento das dimensões celulares.

A forma clínica resultante é designada por RCIU assimétrica ou desarmónica (sub-aguda na nomenclatura de Clifford)⁽²³⁾ com crescimento relativamente mantido da cabeça, tronco e esqueleto, mas hipotrofia das massas musculares e do tecido celular subcutâneo. A este fenotipo associou-se o risco, na vida adulta, de hipertensão, de dislipidémias sobretudo hipercolesterolemia à custa das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), doença coronária e acidente vascular cerebral.^(5,16,21,22)

Este modelo proposto por Barker foi questionado por outros investigadores concluindo que: no sexo masculino foi o peso ao 1 ano e não o baixo peso ao nascer que se associou a coronariopatia; no sexo feminino, pelo contrário, verificou-se associação entre o baixo peso ao nascer e coronariopatia, intolerância à glucose e colesterol-LDL elevado, mas não com outros factores como hipertensão arterial e hiperfibrinogenémia.^(24,25)

A evidência da associação entre baixo peso de nascimento (com ou sem RCIU) e determinados problemas metabólicos (essencialmente diabetes de tipo 2 e obesidade de tipo central) e/ou coronariopatia na idade adulta, levaram à criação do conceito de fenotipo da “poupança” ou da “frugalidade” cuja fisiopatologia deverá ser entendida de modo dinâmico e numa perspectiva teleológica: as alterações neuro-endócrino-metabólicas (mediadas através de alterações do eixo hipotálamo-hipofisário, e surgidas como resposta de adaptação à sub-nutrição fetal), mantêm-se na vida extra-uterina influenciando ulteriormente a secreção de insulina e promovendo alterações morfo-funcionais ao nível da parede vascular. As referidas alterações

são consideradas benéficas se a escassez nutricional se mantiver após o nascimento. No entanto, se na vida extra-uterina a alimentação for abundante, as referidas alterações endócrino-metabólicas podem predispor a obesidade ou a peso excessivo e a anomalias da tolerância à glucose. Esta associação constitui, na actualidade um problema importante de saúde pública na Índia, onde têm sido realizados numerosos estudos.^(5-7,26)

Relacionando ainda o peso de nascimento com problemas na idade adulta, cabe referir a associação entre baixo peso de nascimento e hipocrescimento no primeiro ano de vida com osteoporose e diminuição da massa óssea no adulto e risco de fractura do colo do fémur na idade avançada. Com efeito, de acordo com o grupo de Yarbrough, foi estabelecida uma correlação entre baixo peso de nascimento no sexo feminino e conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea deficitários 70 anos mais tarde.^(6,19,27)

2. Relação feto/placenta e hipertensão arterial

Barker e colaboradores verificaram maior prevalência de hipertensão arterial em adultos com antecedentes perinatais de RCIU e/ou BP e discordância com o tamanho e peso da placenta (placenta de grandes dimensões).^(3,5,16)

Por outro lado, estudos experimentais demonstraram que, como resultado da hipóxia fetal, há redistribuição de sangue favorecendo a perfusão do encéfalo. Nas situações com placenta de maiores dimensões verificou-se diminuição da relação comprimento/perímetro cefálico, podendo explicar-se tal desproporção por um desvio de sangue do tronco para o encéfalo. A discordância entre o peso fetal (deficiente ou baixo) e o tamanho (grande) da placenta pode conduzir a fenómeno de adaptação circulatória no feto, com alteração estrutural progressiva das grandes artérias na criança, traduzida por alterações nas escleroproteínas com repercussão na distensibilidade e conseqüente hipertensão arterial na idade adulta.^(3,27,28)

3. Diabetes mellitus gestacional e doença metabólica

O peso elevado de nascimento, relacionado com diversos factores etiopatogénicos incluindo a diabetes mellitus gestacional (DMG), comporta risco elevado de peso excessivo na adolescência e idade adulta. De acordo com os estudos do grupo de Gillman⁽²⁹⁾ a DMG reflecte um ambiente fetal alterado em termos de relação metabolismo da glucose materno-fetal. Reportando-nos ao conceito de influência programada, a DMG actua como um factor predisponente em relação a determinados insultos que poderão conduzir à obesidade e não como factor causal directo.^(16,29)

4. Nutrição materna, feto e doença metabólica

Os efeitos da nutrição materna na gravidez sobre o feto a longo prazo constituem matéria de controvérsia dada a grande variabilidade de resultados traduzindo heterogeneidade das populações estudadas e diversidade das metodologias aplicadas.^(5-7,30)

Estudos epidemiológicos em populações humanas demonstraram que a composição corporal da grávida influencia o desenvolvimento fetal com implicações futuras em termos de risco de doenças cardiovasculares no produto de concepção na idade adulta. Mães magras tendem a ter filhos magros com tendência para ulterior insulino-resistência; e mães obesas ou com peso excessivo tendem a ter filhos gordos/pesados que poderão ter insulino deficiência.⁽³⁰⁾

Demonstrou-se também que o regime alimentar durante a gravidez pode ter efeitos permanentes, influenciando de modo programado o metabolismo do feto, nomeadamente em termos de sensibilidade à insulina. Cabe citar, a propósito, um interessante trabalho realizado numa zona rural da Índia em que se verificou relação directamente proporcional entre peso ao nascer e teor de suprimento em lípidos, legumes verdes e em frutos.⁽⁶⁾

5. Doença neoplásica

Diversos estudos prospectivos observacionais têm demonstrado uma associação positiva entre peso de nascimento elevado e risco subsequente de diversos tipos de neoplasias na idade adulta.⁽³¹⁻³³⁾

Cancro da mama

Em 1990, Trichopoulos admitiu a hipótese de o cancro da mama poder ter a sua origem "in utero".⁽³⁴⁾ Num estudo realizado no Reino Unido e na Suécia, envolvendo 5358 mulheres, verificou-se uma associação a risco de cancro da mama antes dos 50 anos 3,5 vezes superior nos casos de antecedentes de macrosomia ao nascer (peso igual ou superior a 4000 gramas), em relação aos casos com idêntica idade gestacional, mas peso de nascimento inferior a 3000 gramas).

De acordo com diversas investigações demonstrou-se o papel da elevada concentração de estrogénios endógenos nas mulheres com cancro da mama em idades pós-menopausa. Nos casos de associação macrosomia e ulterior cancro da mama em idade pré-menopáusia, demonstrou-se que havia elevadas concentrações de IGF-I (*insulin-like growth factor*) comprovada nos casos que evoluíram para cancro da mama pré-menopáusia.⁽³⁵⁾

Cancro colo-rectal

Relativamente a este tipo de cancro encontrou-se uma incidência maior nos casos associados a antecedentes de macrosomia fetal. Embora a base etiopatogénica não esteja ainda perfeitamente esclarecida, admite-se que a sequência de eventos biológicos associados: macrosomia→hiperglicémia→hiperinsulinémia, tenham papel importante na carcinogénese colo-rectal. Com efeito, a IGF-I e as suas proteínas de ligação têm papel importante no crescimento fetal, podendo a insulina ter papel importante na carcinogénese através da interferência nos níveis de IGF-I circulante.^(36,37)

6. Doença respiratória

Na investigação de Barker, estudando a função pulmonar de 825 homens nascidos entre 1911 e 1930, concluiu-se que o volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV 1) era tanto maior quanto menor tinha sido o peso de nascimento. Este achado, interpretado como resultado dos efeitos a longo prazo do ambiente pré-natal adverso durante um período crítico de rápido desenvolvimento pulmonar in útero, está de acordo com os resultados de estudos experimentais em ratos. Verificou-se, com efeito, que o estado de má-nutrição provocado em período anterior ao parto ou no final da gravidez, reduz permanentemente as dimensões pulmonares e o conteúdo de DNA pulmonar.^(5,21,22)

Mais recentemente diversos estudos têm avaliado se o peso de nascimento influencia o aparecimento de manifestações de asma em idade pediátrica e no adulto. Sin e colaboradores no Canadá⁽³⁸⁾ demonstraram que o peso de nascimento elevado, sobretudo a partir de 4,5 kg, se associou a maior risco de asma na adolescência e no adulto. O mecanismo etiopatogénico desta associação parece ser multifactorial relacionando-se com a maior tendência para obesidade infantil, juvenil e na idade adulta em indivíduos com antecedentes de macrosomia ao nascer.

Com efeito, a adiposidade interfere adversamente na função pulmonar, nomeadamente no que respeita ao débito expiratório, ao calibre das vias aéreas e à função dos músculos respiratórios.⁽³⁹⁾

Demonstrou-se também que os adipócitos têm um papel regulador na produção de várias citocinas pró-inflamatórias (leptina, interleucina 6, factor de necrose tumoral alfa); tais citocinas participam, por isso, a inflamação das vias aéreas e a activação dos mastócitos levando ao broncospasmo.^(40,41,44)

Aparentemente os resultados do estudo do grupo de Sin⁽³⁸⁾ estão em desacordo com os de Barker, anteriormente mencionados⁽⁵⁾ em que se associou maior incidência de asma no adulto e adolescência ao baixo peso de nascimento. De facto, a população de RN de BP estudada por Barker incluía casos de RN pré-termo. Em estudos mais recentes,

a associação BP de nascimento – maior incidência de asma no adolescente e adulto, demonstrou-se apenas nos casos com antecedentes de BP de nascimento acompanhados de prematuridade e não nos ex-RN de BP não pré-termo.^(42,43)

A criança, o Adolescente e Doenças do Adulto

1. Aleitamento materno e perfil lipídico

Estudos de há duas décadas demonstraram que o tipo de leite utilizado nos primeiros dois anos de vida e a idade do desmame podem ter influência permanente no perfil lipoproteico sérico (com especial realce para o teor do colesterol-LDL) com repercussões futuras em termos de risco de morte por coronariopatia no adulto.^(45,46)

O grupo de Barker avaliou adultos que pertenceram a uma época em que era habitual o aleitamento materno exclusivo mais prolongado e o prolongamento deste para além de 1 ano de idade. Comprovou que o aleitamento materno prolongado para além de 1 ano conduziu na idade adulta a elevadas concentrações de colesterol-LDL e a maiores taxas de mortalidade por doença isquémica do miocárdio independentemente dos valores doutros parâmetros lipoproteicos, e que o efeito era semelhante ao que se obtinha com leite industrial dado exclusivamente durante o primeiro ano de vida. Pelo contrário, os valores de colesterol-LDL eram mais baixos nos casos de aleitamento materno exclusivo apenas até ao 1 ano de vida.⁽⁵⁾

Face a estes resultados, poderá argumentar-se que o regime alimentar realizado durante o período pós-desmame e na idade adulta tenha influenciado o perfil lipoproteico no adulto. No entanto, Barker demonstrou que todos os grupos estudados evolutivamente com regimes alimentares diferentes até à idade do desmame, eram homogéneos sob o ponto de vista de classe social, de regimes alimentares pós desmame, assim como de factores de risco cardiovascular, incluindo o índice de massa corporal e a concentração do factor VII.⁽⁵⁾

O mecanismo desta evidência não está completamente esclarecido, mas poderá eventualmente extrapolar-se com base na análise doutros parâmetros. Com efeito, demonstrou-se que a pressão sanguínea, os valores de fibrinogénio, de factor VII, de glucose são parcialmente determinados ou programados durante determinados períodos críticos da vida fetal e da primeira infância. Embora existam dados incompletos que exigem ulterior investigação, cabe referir que: o período crítico pode diferir para cada variável e pode estar associado a períodos de crescimento rápido dos vasos sanguíneos, do fígado e do pâncreas exócrino; e que a regulação das concentrações dos lípidos e das lipoproteínas no soro envolve vários tecidos, com especial destaque para o fígado e o intestino.

A este propósito, estudos experimentais em diversas

espécies animais demonstraram que a manipulação de dietas no recém-nascido e em animais recém-desmamados pode produzir aumentos a longo prazo das concentrações de lípidos, lipoproteínas e apolipoproteínas, e assim com alterações da actividade da redutase da HMGCoA (hidroxi-metil-glutaril coenzima A) (síntese do colesterol) e da 7-alfa-hidroxilase (síntese dos ácidos biliares).^(47,48)

Outro mecanismo implicado poderá estar relacionado com o facto de o leite materno conter diversas hormonas (tiroideias e esteróides) e factores de crescimento os quais podem influenciar o metabolismo dos lípidos. Embora o efeito destas hormonas maternas sobre o lactente seja desconhecido, estudos experimentais em babuínos demonstraram diferentes níveis de tri-iodo-tironina e de cortisol conforme alimentados com leite materno ou com leite industrial. Reportando-nos aos estudos de Barker, os lactentes alimentados com leite materno para além da idade de 1 ano, continuaram, por isso, a ser submetidos por mais tempo ao efeito das hormonas maternas e doutros componentes.^(5,49)

2. Alimentação com leite materno, leite industrial e hipertensão arterial

A etiopatogénese da hipertensão arterial no adulto é de tipo multifactorial englobando um componente importante que diz respeito aos hábitos alimentares em relação com o consumo elevado de sódio, e baixo de cálcio e potássio.^(50,51)

Num estudo realizado pelo grupo de Singhal incidindo sobre 926 crianças com antecedentes de prematuridade e com regimes diferentes de alimentação láctea no primeiro mês de vida (comparando fórmula de pré-termo com fórmula para RN de termo, e fórmula para pré-termo com leite humano de mistura de diversas dadoras) seguidas até aos 16 anos de idade, verificou-se associação de valores mais baixos de pressão arterial nos indivíduos alimentados com leite humano. Na análise estatística dos resultados foram ponderados diversos factores de confundimento, tais como o teor em sódio dos diversos leites. Tal efeito foi atribuído não só ao possível papel de hormonas e de substâncias tróficas que fazem parte da composição do leite humano, mas sobretudo aos ácidos gordos poli-insaturados de cadeia longa (LC-PUFA) do leite humano.⁽⁵⁰⁾

São hoje atribuídas diversas acções aos LCPUFA, cujas reservas são deficitárias no RN pré-termo.^(52,53) Tais ácidos gordos são preferencialmente incorporados nas membranas das células neurais o que influencia o desenvolvimento visual e cognitivo. Os mesmos LCPUFAs também são incorporados nas membranas doutras células como as dos endotélios vasculares o que poderá explicar o seu efeito na distensibilidade da parede das artérias.^(54,55) Efectivamente, foi demonstrado que em adultos hipertensos o regime alimentar suplementado com n-3 LCPUFA é

susceptível de reduzir os valores tensionais em comparação com os que não são suplementados.^(52,56)

Tendo como base a noção de que as crianças alimentadas com leite materno têm valores mais baixos de pressão arterial que as alimentadas com leites industriais (não suplementados com LCPUFAs) verificou-se que da suplementação com tais ácidos gordos n-3 LCPUFA resultam valores mais baixos de pressão arterial na infância, o que tem implicações na prática clínica tendo em conta a tendência para os referidos valores se manterem até à idade adulta. Desconhece-se até ao momento se tal influência dependerá do tempo que durou o tipo de alimentação.^(50,52,57)

3. Dislipoproteinémias em idade pediátrica e doenças cardiovasculares

Constituindo as doenças cardiovasculares um problema de saúde pública em todos os países, nomeadamente nos industrializados, e tendo em consideração que os factores de risco, ocorrendo muitas vezes associados em “constelações”, estando já presentes em idade pediátrica, são preditivos de risco cardiovascular no adulto, justifica-se a sua identificação precoce na perspectiva de medidas específicas de intervenção sobre os factores relacionados com o ambiente.^(19,58,59)

A aterosclerose é um processo progressivo que começa na infância, (podem ser identificadas estrias gordas na aorta pelos 3 anos de idade) existindo uma relação entre o desenvolvimento daquela e a verificação de dislipoproteinémia. Por outro lado, o perfil lipoproteico anómalo detectado em idade pediátrica tende a manter-se na idade adulta, período em que surgirá sintomatologia dependente do território mais afectado, com especial realce para a coronariopatia a qual tem uma elevada prevalência.

De acentuar que as lesões arteriais poderão ser já detectadas no feto tendo importância na patogénese a dislipoproteinémia materna mantida durante a gravidez.⁽⁶⁰⁾

Entre diversos estudos de correspondência de perfil lipoproteico idade pediátrica-adulto, valerá a pena citar o Fels Longitudinal Study em que se demonstrou que o perfil aos 9-11 anos era preditivo do perfil aos 19-21 anos, nomeadamente em relação ao parâmetro colesterol total e colesterol-LDL.⁽⁶¹⁾ De acordo com a nossa experiência, numa amostra de 50 crianças entre 4-5 anos, encontramos um coeficiente de correspondência de 0.8 relativamente aos marcadores colesterol total, colesterol-LDL, Apo A, Apo B e Lp(a) num intervalo de tempo de 8-9 anos.⁽⁶²⁾

4. Hipertensão arterial

Em idade pediátrica predomina a hipertensão arterial secundária a patologia diversa (sobretudo relacionada com

doença renal, coarctação da aorta, causas endócrinas) em relação à chamada hipertensão essencial, rara.^(17,63) Admite-se hoje que a hipertensão essencial tem a sua origem na infância sendo a sua patogênese relacionada com factores hereditários, estresse, suprimento em sal e obesidade.⁽⁶³⁾

Gillman procedeu ao estudo evolutivo seriado de uma população de indivíduos entre os 8 anos e os 26 anos de idade, tendo encontrado um coeficiente de correlação com referência àqueles limites de idades, de 0.55 para a pressão sistólica e de 0.44 para a pressão diastólica.⁽⁶⁴⁾

5. Infecções respiratórias na infância e bronquite crónica no adulto

Em diversos estudos incidindo sobre crianças hospitalizadas por infecções das vias respiratórias inferiores (pneumonias e bronquiolites por vírus sincicial respiratório-VRS) verificou-se na idade adulta uma proporção significativa de hiper-reatividade brônquica e de anomalias da função respiratória em relação aos casos-controlo.^(65,66)

Tal tipo de evolução atribui-se ao papel da infecção do tracto respiratório (com especial relevância para a infecção a VRS que pode originar alterações ultra-estruturais), sobretudo se houver antecedentes de atopia.⁽⁶⁷⁾

6. Doenças da nutrição

6.1 Má nutrição energético-proteica (MNEP) e o ciclo de gerações

Nos países em desenvolvimento, as adolescentes com MNEP em idade reprodutiva (em relação a adolescentes sem MNEP) têm um risco cerca de 5 vezes superior de mortalidade por complicações relacionadas quer com a gravidez, quer com o próprio parto. Tratando-se de parturientes com baixo peso (inferior a 45 kg) e com baixa estatura (inferior a 145 cm), criam-se condições para desproporção feto-pélvica. Como consequência do défice de progressão ponderal, de infecção associada e de anemia durante a gravidez, surge um quadro de RCIU e/ou BP de nascimento. Relativamente ao BP e à RCIU já foram abordados tópicos que relacionam esta situação com outros problemas manifestados no adulto.⁽⁶⁹⁾

6.2 Carências nutricionais específicas de expressão tardia

O suprimento inadequado de determinados nutrientes à criança pode originar mais que uma doença por mecanismos diversos. Tais doenças, associadas a carências específicas manifestam-se classicamente em idade pediátrica, ou seja, após um período curto de latência uma vez verificada a situação biológica de carência, não sendo de excluir predisposição genética. São exemplos as seguintes associações, algumas das quais têm elevada prevalência nos países em

desenvolvimento: tiamina-béri-béri, niacina-pelagra, vitamina D-raquitismo, iodo-bócio, vitamina C-escorbuto, vitamina A-xeroftalmia e ceratomalácea, ácido fólico e ou/vitamina B12-anemia megaloblástica, fluor-cárie dentária, ferro-anemia ferripriva. ss

Embora cada micronutriente tenha um papel-chave no metabolismo de diversos tecidos, a manifestação que diz respeito à doença considerada clássica ou “índex”, traduz a maior vulnerabilidade de determinado tecido.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Em confronto com o conceito de doenças de carência nutricional manifestando-se após um período de latência curto, cabe referir um conjunto doutros problemas igualmente de tipo carencial, mas de manifestação após um período de latência longo mais prolongado.⁽⁷⁰⁾ São citados três exemplos:

– a) Cálcio: foi descrito um mecanismo associando a carência em cálcio a uma elevação “paradoxal” de cálcio ionizado intracelular e a uma diminuição da capacidade de ligação ácidos gordos – ácidos biliares; este achado biológico é relacionado com cancro do cólon na idade adulta.

– b) Vitamina D: Um dos efeitos do calcitriol – para o qual existem receptores em muitos tecidos – é induzir a diferenciação e regular a proliferação celulares. O seu défice tecidual (que poderá coincidir com valores séricos normais) poderá ter, por isso, efeito oncogénico pelo défice da regulação exercida sobre a proliferação celular. A este respeito, cabe referir que existem investigações demonstrando uma associação de níveis baixos de calcitriol e mais elevada incidência de cancro da próstata.⁽⁷¹⁻⁷³⁾

– c) Ácido fólico: na doença – índex (anemia megaloblástica e defeitos do tubo neural no feto em situações de carência na gravidez), o efeito da carência é explicado pela alteração da síntese de DNA; no caso dos defeitos do tubo neural intervém igualmente a hiper-homocisteinémia secundária ao défice de ácido fólico. Em termos de expressão da doença após longo período de latência, comprovou-se que a homocisteína tem um papel importante na degradação das proteínas de tecido elástico, conduzindo a um processo degenerativo do tecido conectivo com repercussão em vários territórios: sistema ocular (ectopia lentis), tecido ósseo (osteoporose), sistema vascular (doença vascular oclusiva), sistema nervoso central (demência). De salientar que a homocisteína, cujos níveis séricos se elevam com suprimento abundante em proteínas, tem uma acção pró-oxidante e pró-coagulante ao nível do endotélio vascular, favorecendo a aterogénese.⁽⁷⁴⁾

6.3 Obesidade

A obesidade na infância e adolescência constitui na actualidade a doença nutricional de maior prevalência em todo o mundo (segundo alguns “a nova síndrome mundial”), assumindo nalgumas regiões as características de ver-

dadeira epidemia. Portugal, juntamente com a Irlanda e EUA detêm elevadas taxas de excesso de peso, situação que antecede a obesidade ⁽⁷⁵⁾

Trata-se de um problema de saúde pública com comorbidade significativa (agregação ou constelação de factores de risco -“clustering”), com particular realce para a diabetes de tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial. ^(76,77)

Na sua patogénese intervêm factores genéticos e ambientais relacionados com o comportamento alimentar, sendo de realçar o papel do aleitamento materno nos primeiros meses de vida como forma da sua prevenção. ^(17,46)

A estabilidade ou tendência para manutenção da obesidade (“tracking”) da infância para a adolescência é baixa, sendo, no entanto, elevada da adolescência para a idade adulta. A probabilidade de uma criança obesa ser um adulto obeso é tanto menor quanto maior o tempo decorrido entre o início da obesidade na criança e o início da idade adulta; e tal probabilidade aumenta se a obesidade tiver início na adolescência e se existirem antecedentes familiares de obesidade, nomeadamente na mãe. ^(17,19,79)

O Papel da Genética

Tratar de determinado tema com objectivo pedagógico obriga, por vezes, a compartimentações algo artificiais. Factores ambientais intervenientes em muitas situações que passámos em revista, sobrepõe-se a predisposição genética, ambas condicionando variantes quanto às manifestações clínicas e ao período da vida em que estas emergem. ^(44,80)

Feita esta ressalva, torna-se obrigatório mencionar, tendo como base o tema em análise, um conjunto de situações clínicas clássicas, de tipo hereditário poligénico, cuja manifestação poderá ocorrer em diversas fases da vida, incluindo a idade adulta. Actualmente com os avanços tecnológicos e as novas atitudes de antecipação, é possível fazer-se a sua identificação cada vez mais precocemente. Como exemplos podem citar-se:

Doenças cardiovasculares: aterosclerose, doença isquémica do miocárdio, hipertensão arterial, doença reumática.

Doenças do foro imuno-alérgico: atopia, asma, eczema, enxaqueca, colite ulcerosa, etc.

Doenças acompanhadas de obesidade.

Determinadas doenças renais.

Determinadas anomalias congénitas (por ex. luxação congénita da anca, etc.) ^(17,19,80)

Comentários

As investigações de Barker e do seu grupo chamaram a atenção para a origem fetal de muitas afecções que vêm manifestar-se no adulto. Este novo paradigma, que tem implicações práticas preventivas na clínica, está em perfei-

ta sintonia com o conceito genuíno de pediatria como medicina integral de um grupo etário desde a concepção até ao fim da adolescência. ⁽⁸¹⁾

Dá a grande responsabilidade do pediatra a cujo desempenho sempre se ligou uma forte vertente preventiva e agora, numa diferente perspectiva face a novos paradigmas, cada vez mais partilhada pelo perinatologista.

Os temas abordados levantam questões interessantes. Muitos dos resultados de investigações nem sempre são coincidentes; por vezes são contraditórios, procedendo os autores a especulações etiopatogénicas, o que gera polémica.

Analisemos o parâmetro “peso de nascimento”, um dos pontos de partida nas investigações de Barker. Sorensen e Seidman, separadamente, concluíram que baixo peso de nascimento e restrição de crescimento intra-uterino são factores de risco de preditivos, não de obesidade, mas sim de coronariopatia, de acidente vascular cerebral e de diabetes. ^(82,83)

Oken e Gillman chamaram a atenção para o que foi designado por fenómeno paradoxal do aumento da adiposidade central na idade adulta relacionável, quer com baixo peso, quer com peso elevado de nascimento. ⁽⁸⁴⁾

Reportando-nos ainda ao parâmetro peso de nascimento, será interessante analisar outro achado curioso: enquanto o baixo peso de nascimento foi correlacionado com risco elevado de coronariopatia, o peso elevado associou-se a maior risco de cancro da mama. ⁽⁸⁵⁾

Alguns resultados discrepantes poderão explicar-se pela diversidade metodológica (dimensão das amostras, factores de confundimento residuais, etc.) e pela interacção de factores genéticos e ambientais cujo peso relativo por vezes é de difícil determinação. ⁽⁸⁰⁾ Gillman, ⁽⁸⁶⁾ a este propósito, pôs duas questões muito pertinentes: os genes com influência no baixo peso de nascimento são os mesmos que determinam a doença cardiovascular? qual o efeito dos vários nutrientes sobre a embriogénese e sobre o crescimento fetal?

Em 2003, em San Diego (EUA), ⁽⁸⁵⁾ num congresso organizado pela Society for International Nutrition Research foi retomado o debate sobre as origens das doenças do adulto, revisitando muitos dos tópicos discutidos dois anos antes em Mumbai, Índia. ⁽⁶⁾ Novos contributos de investigações mais recentes levaram a questionar alguns princípios defendidos por Barker e a confirmar outros.

Eis alguns dos temas que tiveram maior impacto em tal evento mais recente;

a) a modificação dos hábitos alimentares nas zonas urbanas dos países em desenvolvimento

O fenómeno actual da epidemia da obesidade está a atingir actualmente as zonas urbanas dos países em desenvolvimento, o que contribuirá em futuras gerações e após vários ciclos de mais adequada nutrição para que mais mulheres, melhor nutridas, com peso e altura progressiva-

mente mais elevados, com úteros cada vez de maiores dimensões, venham a ter filhos de peso progressivamente mais elevado, reduzindo progressivamente a taxa de RCIU, mas com risco metabólico crescente.

b) Os dilemas da intervenção nutricional no período pré-natal

As intervenções nutricionais ditas agressivas na grávida subnutrida tentando reverter o quadro de má-nutrição fetal conduziram na Índia, ao fenómeno do bebé magro-gordo com incremento rápido da massa gorda. Como consequência, de acordo com as investigações de Yajnik, começaram a surgir casos de resistência à insulina em crianças, adolescentes e adultos jovens. O mesmo grupo comprovou que a má-nutrição fetal com microssomia é explicada por défice predominante de massa muscular e não de massa gorda, o que poderá conduzir na idade adulta, se houver excesso alimentar, a obesidade central coincidindo com incremento deficitário da massa muscular.^(86,87)

c) O dilema da intervenção nutricional pós-natal

Em termos de estratégias nutricionais, outro dilema é posto hoje em dia aos neonatologistas nos casos de RCIU com BP. De facto, demonstrou-se que um suprimento mais “agressivo”, propiciando maior quociente energético e maior incremento ponderal a curto prazo, comporta maior risco metabólico e cardiovascular a curto e médio prazo. A este propósito, considerou-se da maior importância a noção “crescimento rápido” no primeiro ano de vida, preditivo de maior risco metabólico e cardiovascular.^(88,89)

d) Outros aspectos

Foi dada ênfase ao problema do estresse pós-natal em diversas modalidades, interferindo sobretudo sobre a vertente endócrina, assim como à hipertensão arterial em populações africanas a qual foi relacionada, mais com antecedentes de ingestão de sal e de obesidade do que com a influência programada pré-natal e com o peso de nascimento.^(85,90)

Em suma, na sequência do relato de um conjunto de situações do foro perinatal-pediátrico com repercussões na idade adulta, ressalta a nutrição como factor ambiental importante interagindo com factores genéticos. De facto, o parâmetro peso de nascimento, relacionado com patologia diversa do adulto, é um epifenómeno da nutrição fetal, por sua vez, ligada à nutrição materna. Após o nascimento (na idade pediátrica em geral), constituem factores determinantes de patologia diversa do adulto a nutrição e a infecção.^(6,85)

Em Portugal no ano de 2003 registaram-se 106690 óbitos, correspondendo 38% a doença cardiovascular, 20% a doença cerebrovascular cerebral (DCV) e 9% a enfarte do miocárdio. No mesmo ano a prevalência de hipertensão arterial, o principal factor de risco de DCV, foi 43%.⁽⁹¹⁻⁹²⁾

Com a aplicação do conhecimento científico na actua-

lidade, está provado que é possível evitar 50% dos óbitos por DCV, sendo de referir que parte importante das estratégias exequíveis para atingir tal objectivo têm ponto de partida no período perinatal e em idade pediátrica com extensão ao adulto: nutrição adequada (rica em fibra evitando excesso de sal e o regime hipercalórico) e estilo de vida saudável dos progenitores para evitar a obesidade, vigilância pré-natal no sentido de promover crescimento adequado do feto para prevenir quer o baixo peso, quer o peso excessivo do recém-nascido, promoção do aleitamento materno até aos 6 meses, exames de saúde em idade infantil e juvenil incluindo vigilância da pressão arterial a partir dos 3 anos (ou antes em situações específicas), nutrição adequada e estilo de vida saudável, promoção do bem-estar e prevenção do estresse.⁽⁹³⁾ Trata-se, portanto de estratégias que, para serem efectivas, terão que ser aplicadas de geração em geração.^(1,2,8,74,78)

Afigura-se, pois, importante desenvolver no futuro, diversas linhas de investigação no âmbito da genética molecular e da nutrição pré-natal englobando o estudo evolutivo da relação massa gorda – massa magra desde o período pré-natal até ao fim da adolescência e a definição de critérios rigorosos de RCIU.^(46,84,85)

Seria igualmente interessante, com base numa perinatologia “moderna” de 20 anos no nosso país, pressupondo registos de qualidade, avaliar os antecedentes perinatais e pediátricos de baixo peso e/ou RCIU em populações adultas jovens com o objectivo de estudar a prevalência dalguns dos problemas a que aludimos (hipertensão arterial, dislipidémias, diabetes, obesidade, etc.) através duma investigação cooperativa entre a Sociedade Portuguesa de Pediatria, suas secções e outras associações científicas.

Bibliografia

1. Kos M, Laurini RN. Early pregnancy pathology and perinatal medicine in Kurjak A, ed – Textbook of Perinatal Medicine. London: Parthenon Publishing, 1998: 813-19
2. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine-Diseases of the fetus and infant. St. Louis: Mosby Year Book, 2002
3. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 1989; 2:577-80
4. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J* 1990; 301: 259-62
5. Barker DJP, Robinson RJ. Fetal and infant origins of adult disease. London: *British Medical Journal Books*, 1992
6. Sayer AA. First World Congress on Fetal Origins of Adult Disease. *J Pediatric Endocrinol & Metabolism* 2001; 14: 921-24
7. Robinson RJ. The fetal origins of adult disease. *Br Med J* 2001; 322: 375-6
8. Lucas A. Early nutrition and later outcome. In Ziegler EE, Lucas A, Moro GE, eds-Nutrition of the very low birth weight infant. Philadelphia: Nestec Ltd, Vevey/Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 1-13

9. Carrapato MRG. Programming or the fetal origins of adult disease. *Prenat Neonat Med* 1999; 4: 89-93
10. Lucas A. Role of programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child* 1994; 71: 288-90
11. Spalding DA. Instinct with original observations on young animals. *Br J Anim Behav* 1954; 2: 2-11
12. Mott GE, Luis DS, McGill HC. Programming of cholesterol metabolism by breast or formula feeding. In Bock GR, Whelan J, eds –The childhood environment and adult disease. Chichester: *John Wiley*, 1991:56-7
13. Snoek A, Remacle C, Reusens B, Ho JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* 1990; 57: 107-18
14. Angelbeck JH, DuBrul EF. The effect of neonatal testosterone on specific male and female patterns of phosphorylated cytosolic proteins in the rat preoptic-hypothalamus, cortex and amygdala. *Brain Res* 1983; 264: 277-83
15. Winick M, Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J Nutr* 1996; 89: 300-6
16. Gillman MW. Mothers, babies and health in later life. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998
17. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: *WB Saunders Company*, 2004
18. Philip AGS. Neonatology – A practical guide. New York: *Medical Examination Publishing Co. Inc*, 2003
19. Falkner F. Adult diseases arising during childhood. *International Child Health* 1995; VI: 93-8
20. Wharton B. Causes of low birth weight in developing countries. In Senterre J, ed – Intrauterine growth retardation. New York: *Raven Press/Nestlé Nutrition*, 1989: 143-56
21. Lockwood CJ, Weiner S. Assessment of fetal growth. *Clin Perinatol* 1986; 13: 3-35
22. Toubas PL. Placental circulation and fetal growth. In Senterre J, ed Intrauterine growth retardation. New York: *Raven Press/Nestlé Nutrition*, 1989: 1-21
23. Pearse RG. Definitions-problems and limitations of intrauterine growth curves. In Senterre J, ed. Intrauterine growth retardation. New York: *Raven Press/Nestlé Nutrition*, 1989: 65-73
24. Fa11 CHD), Vijayakumar M, Barker DJP, Osmond C, Duggleby S. Weight in infancy and the prevalence of coronary heart disease in adult life. *Br Med J* 1995; 310:17-9
25. Fa11 CHD), Osmond C, Barker DJP, Clark PMS, Hales CW, Stirling Y. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *Br Med J* 1995; 310: 428-32
26. Hales CN, Barker DJP. Type 2(non-insulin-dependent) diabetes mellitus; the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601
27. Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Morton DJ. Birth weight as a predictor of adult bone mass in postmenopausal women: the Rancho Bernardo study. *Osteoporosis International* 2000; 11: 626-30
28. Rudolph AM. The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol* 1984; 6: 11-9
29. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003; 111: e221-e26
30. Langley-Evans S. Fetal growth markers may show nutritionally mediated effect. *Br Med J* 2001; 323: 52
31. Tibblin G, Eriksson M, Cnattingius S, Ekblom A. High birth weight as a predictor of prostate cancer risk. *Epidemiology* 1995; 6: 423-4
32. Michels K, Trichopoulos D, Robins JM, Manson JE, Hunter DJ. Birth weight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996; 348: 1542-6
33. Potter JD. Colorectal cancer : molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 916-32
34. Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990; 335: 939-40
35. McCormack VA, Silva IS, De Stavola BL, Mohsen R, Leon DA, Lithel HO. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: results from long term follow up of Swedish cohort. *Br Med J* 2003; 326: 248-53
36. Sandhu MS, Luben R, Day NE, Khaw KT. Self reported birth weight ans subsequent risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2002; 11: 935-38
37. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Costello M, Scott C, Dunger DB. Size at birth and cord blood levels of insulin, IGF-I, IGF-II, IGF Binding protein 1 (IGFBP-1) IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC study team. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4266-9
38. Sin DD, Spier S, Svenson LW, Schopflocher DP, Senthilselvan A, Cowie RL, Man P. The relationship between birth weight and Childhood asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 60-4
39. Biring MS, Lewis MI, liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293-7
40. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1145-58
41. Mito N, Kitada C, Hosoda T, Sato K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin – specific immune response in a murine asthma model. *Metabolism* 2002; 51: 1241-6
42. Wjst M, Popescu M, Trepka, Heinrich J, Wichmann. Pulmonary function in children with initial low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 80-9
43. Mathes JW, Lewis PA, Davies DP, Bethel JA. Birth weight at term and lung function in adolescence: no evidence for a programmed effect. *Arch Dis Child* 1995; 72: 231-4
44. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad H. Does environment mediate earlier onset of the persistem childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004; 113: 345-50
45. Anderson GE, Lifschitz C, Frus-Hansen B. Dietary habits and serum lipids during first four years of age. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 165-78
46. Novak D. Nutrition in early life – how importam is it ? *Clin Perinatol* 2002; 29: 203-23
47. Mott GE, Jackson EM, McMahan CA, McGill HC. Cholesterol metabolism in adult baboons is influenced by infant diet. *J Nutr* 1990; 120: 243-51
48. Subbiah MTR, Yunker RL, Menkhaus A, Poe B. Premature weaning – induced changes of cholesterol metabolism in guinea pigs. *Am J Physiol* 1985; 249: E251-6
49. Garofalo RP, Goldman AS. Cytokines, chemokines, and colonystimulating factors in human milk: the 1997 update. *Biol Neonate* 1998; 74: 134-42
50. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 413-19
51. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Publ Health Med* 1998; 20: 441-48
52. Forsyth JS, Willats P, Agostoni C, Bissenden J, Casar P, Bohem G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation In infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *Br Med J* 2003; 326 : 392-8?
53. Lapillonne A, Clarke SD, Heird WC. Plausible mechanisms for effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on growth. *J Pediatr* 2003; 143: S 9-S 16
54. Rousseau D, Helies-Toussaint C, Raederstorff d, Moreau-Grynberg A. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids affect the development of renovascular hypertension in rats. *Moll Cell Biochem* 2001; 225: 109-19
55. Engler MB, Engler MM. Docosahexanoic acid – induced vasorelaxation in hypertensive rats: mechanisms of action. *Biol Res Nurs* 2000; 2: 85-95

56. Weisinger HS, Armitage JA, Sinclair AJ, Vingrys AJ, Burns PL, Weisinger RS. Perinatal omega-3 fatty acid deficiency affects blood pressure in later life. *Nat Med* 2001; 7: 258-9
57. Editorial – The Lancet. An overstretched hypothesis? *Lancet* 2001; 357: 405
58. Chandra RK. Primary prevention of cardiovascular disease in childhood: recent knowledge and unanswered questions. *J Am College Nutrition* 1992; 11: 3S-7S
59. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002; 90 (suppl): 3L-7L
60. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP. Influences of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: fate of early lesions in childhood (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354: 1234-41
61. Guo S, Beckett L, Chumlea WC, Roche AF, Siervogel RM. Serial analysis of plasma lipids and lipoproteins from individuals 9-21 years of age. *Am J Clinical Nutrition* 1993; 58: 61-7
62. Amaral JMV, Rodrigues PO, Morais MG. Estabilidade do perfil numa amostra de crianças entre os 5 e 14 anos. (no prelo)
63. Lavine RS, Hennekens CH, Kein B. Tracking correlation of blood Pressure in infancy. *Pediatrics* 1987; 61: 121-5
64. Gillman MW, Cook NR, Rosner B. Identifying children at risk for the development of essential hypertension. *J Pediatr* 1993; 122: 833-46
65. Kattan M, Keens TG, Lapierre JG, Levison H, Bryan AC, Reilly BJ. Pulmonary function abnormalities in symptom free children after bronchiolitis. *Pediatrics* 1977; 59: 683-8
66. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J* 1982; 284: 1665-9
67. Ribeiro L. Infecção respiratória e asma na criança. in A Criança Asmática no Mundo da Alergia. Pinto JR, Almeida M.(eds). Lisboa. *Euromédice*; 2003: 97-100
68. Mora JO, Nestel PS. Improving prenatal nutrition in developing countries: strategies, prospecta, and challenges. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 1353S-63S
69. Lechtig A, Shrimpton R. Maternal nutrition: what relevance for children's survival and development? In Kretchmer N, Quilligan EJ, Johnson JD (eds). Prenatal and perinatal biology and Medicine. Chur, Switzerland. *Harwood Academic Publishers*, 1997: 93-160
70. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 912-9
71. Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer* 2002; 94: 272-81
72. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D Levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847-52
73. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867-75
74. Krumdieck CL, Prince CW. Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: implications for the morbidity of aging. *J Nutr* 2000; 130: 365S-8S
75. Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ, Pernille D, Holstein BE, Hediger ML. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 27-33
76. Rego C, Ganhão C, Sinde S, Silva D, Aguiar A, Guerra A. Consulta de referência de obesidade infantil: experiência de 36 meses. *Acta Pediatr Port* 2003; 34: 405-10
77. Pereira G, Fonseca G, Mota A. Obesidade: casuística de uma consulta de endocrinologia pediátrica, como base de uma proposta de intervenção terapêutica. *Acta Pediatr Port* 2003; 34: 149-52
78. Rego C, Sinde S, Silva D, Aguiar A, Guerra A. Avaliação transversal de alguns factores de risco de doença cardiovascular numa população pediátrica de obesos. *Acta Pediatr Port* 2002; 33: 13-20
79. Mossberg HO. Forty year follow up of overweight children. *Lancet* 1989; 1: 491-3
80. Day INM, Wilson DI. Genetics and cardiovascular risk. *Br Med J* 2001; 323: 1409-12
81. Sampayo F, Mota HC, Palminha JM, Espinosa L, Rendeiro MC, Fonseca N. Pediatria em Portugal-anos 80. Documento elaborado por um grupo de trabalho da Sociedade Portuguesa de Pediatria, Lisboa, 1981
82. Sorensen HT, Sabroe S, Rothman KJ, Gillman M, Fischer P, Sorensen TIA. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *Br Med J* 1997; 315: 1137-9
83. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Danon YL. A longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. *Am J Dis Child* 1991; 145: 782-5
84. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res* 2003; 11: 496-506
85. Adair LS, Prentice AM. A critical evaluation of the fetal origins hypothesis and its implications for developing countries. *J Nutr* 2004; 134: 191-3
86. Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ, Hirve SS, Rao S, Barker DJ, Joglekar CV, Kellingray S. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune maternal nutrition study. *Int J Obes* 2002; 27: 173-80
87. Yajnik C. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr* 2004; 134: 205-10
88. Griffin IJ. Postdischarge nutrition for high risk neonates. *Clin Perinatol* 2002; 29: 327-44
89. Cole TJ. Modeling postnatal exposures and their interactions with birth size. *J Nutr* 2004; 134: 201-4
90. Forrester T. Historic and early life origins of hypertension in Africans. *J Nutr* 2004; 134: 211-16
91. Carrajeta M. O impacte das doenças cerebrovasculares. *Tempo Medicina* 2004; (10/5): 9
92. Macedo ME. Portugueses afectados pela hipertensão *Tempo Medicina* 2004; (3/5): CA 24
93. Gomes-Pedro J. A criança e a nova Pediatria. Lisboa: Edição Fundação Calouste Gulbenkian, 1999