

Baixo Peso ao Nascimento e Hipertensão Arterial na Vida Adulta: Novos Desafios na Cardiologia Pediátrica

Sandra da Silva Mattos

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE – Brasil

A hipertensão arterial sistêmica constitui um grave problema de saúde pública não apenas devido à sua elevada prevalência em todas as Sociedades mas também pela sua associação com as principais doenças crônicas não transmissíveis dos adultos, notadamente a doença coronariana, o acidente vascular cerebral, a insuficiência cardíaca, a doença renal terminal e a doença vascular periférica, patologias responsáveis por mais de 60% de todos os óbitos no planeta (http://www.who.int/chp/about/integrated_cd/en/), (STAESSEN, WANG et al, 2003; ZANDI-NEJAD, LUYCKX et al, 2006; LAWES, VANDER et al, 2008).

Apesar de intensa pesquisa nesse campo, a etiologia da hipertensão arterial e demais doenças crônicas não transmissíveis permanece desconhecida. Fatores genéticos e

hábitos de vida dos adultos são frequentemente considerados como suas causas subjacentes; no entanto, a coexistência frequente de hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemias, resistência à insulina e doença renal crônica sugere um mesmo fenômeno causal subjacente ao seu desenvolvimento (WILLIAMS, CLARK et al, 1991; HALES, BARKER et al, 1991).

O ambiente intrauterino pode ser este fenômeno causal, como sugerido inicialmente por David Barker e colaboradores (BARKER e OSMOND, 1988; BARKER, WINTER et al, 1989). A hipótese de Barker, de uma programação fetal para doenças crônicas não transmissíveis, propõe que um estímulo ambiental adverso, como a restrição de nutrientes ou de oxigênio durante um período crítico do desenvolvimento fetal induz efeitos estruturais e funcionais no organismo em desenvolvimento com otimização do crescimento de órgãos-chave, como o cérebro, às expensas de outros órgãos, como as ilhotas beta do pâncreas. Prevendo um ambiente extra-uterino com baixo aporte calórico, o feto realiza mudanças adaptativas que levam a alterações metabólicas que objetivam lhe garantir melhores chances de sobrevivência. Essas adaptações podem manter-se favoráveis se as condições pós-natais continuarem semelhantes às da vida intrauterina, ou se tornarem deletérias, caso a nutrição pós-natal seja abundante (BARKER, 1993b; BARKER, 1995; BARKER, 1997).

A despeito da quantidade considerável de evidências acumuladas sobre uma programação intrauterina para as doenças da vida adulta, os mecanismos determinantes de tal programação ainda não estão completamente esclarecidos.

Considerando a morbimortalidade da hipertensão arterial e o peso das evidências em favor de uma origem intrauterina para o seu desenvolvimento, a busca de conhecimentos que possam levar a uma melhor identificação dos pacientes de risco pode levar à promoção de modificações significativas, não apenas na melhoria das condições de saúde desses indivíduos e das gerações futuras, como também na redução dos custos do Sistema de Saúde para com uma grande parte da população.

Objetivo

O objetivo deste trabalho foi o de revisar os principais trabalhos sobre as origens intrauterinas da doença e da saúde com ênfase na programação fetal da hipertensão arterial sistêmica.

Origens do desenvolvimento da doença e da saúde

Desde tão cedo quanto 1934, uma associação entre eventos precoces, principalmente a desnutrição na infância ou intra-útero, e a doença cardiovascular na vida adulta foi reconhecida (revisado por (MCMILLEN e ROBINSON, 2005) e por (GLUCKMAN, HANSON et al, 2007a).

Coube ao grupo dos Drs. Barker e Hales documentar, no final da década de 1980, uma forte associação entre baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, intolerância à glicose, resistência à insulina, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, obesidade, doença pulmonar obstrutiva e desordens da reprodução na vida adulta (BARKER, OSMOND et al, 1989a; BARKER, OSMOND et al, 1989b; BARKER, BULL et al, 1990; HALES, BARKER et al, 1991; BARKER, 1992a).

Esse grupo lançou a hipótese da programação intrauterina para o desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis

dos adultos, a qual propõe que, durante períodos críticos do desenvolvimento pré e pós-natal dos mamíferos, a nutrição e outros estímulos ambientais influenciam as vias do desenvolvimento e, conseqüentemente, induzem mudanças “permanentes” no metabolismo e susceptibilidade a doenças crônicas.

Subseqüentemente, estudos epidemiológicos em várias populações confirmaram esse fenômeno da “programação intrauterina” (RAVELLI, VAN DER MEULEN et al, 1998; CHALI, ENQUSELASSIE et al, 1998; BATESON, 2001). Fetos no outro extremo nutricional também parecem deter um risco elevado para as doenças crônicas do adulto (LAUNER, HOFMAN et al, 1993; MCCANCE, PETTITT et al, 1994; DAS e SYSYN, 2004).

A programação resulta de um balanço entre a carga genética do indivíduo e o ambiente onde ele se desenvolve. (GLUCKMAN e HANSON, 2004) Ela pode afetar o desenvolvimento do indivíduo nos níveis genético, celular, orgânico ou sistêmico (GLUCKMAN, HANSON et al, 2007b; TURUNEN, AAVIK et al, 2009).

Dentre os mecanismos epigenéticos envolvidos estão a metilação do DNA e a alteração das histonas, o que pode levar a diferentes níveis de expressão, com conseqüente alteração na síntese proteica. De fato, trabalhos recentes demonstram que o proteoma de recém-nascidos com crescimento intrauterino restrito difere daqueles nascidos adequados para a idade gestacional (WANG, CHEN et al, 2008; KARAMESSINIS, MALAMITSI-PUCHNER et al, 2008; SHEN, XU et al, 2010; WANG, WU et al, 2010). Estudos clínicos e experimentais também demonstram alterações na metilação do DNA em situações associadas com o crescimento intrauterino restrito, como a pré-eclâmpsia e a insuficiência placentária (YUEN, PENAHERREIRA et al, 2010; THOMPSON, FAZZARI et al, 2010).

No nível celular, a programação pode levar a alterações na densidade dos receptores ou na quebra metabólica dos mensageiros. Estudos com imunistoquímica documentaram alteração na densidade de receptores placentários em humanos, bem como em outros órgãos, como rins e cérebro em fetos com crescimento intrauterino restrito (CHALLIER, BASU et al, 2008; ALWASEL e ASHTON, 2009).

A repercussão da programação em nível orgânico se dá mediante alterações estruturais e/ou mudanças no volume dos órgãos. O menor número de néfrons encontrado no crescimento intrauterino restrito é um dos exemplos mais estudados desse efeito (WLODEK, WESTCOTT et al, 2008a; THOMAS e KASKEL, 2009; DOTTSCH, 2009), porém alterações semelhantes já foram encontradas em vários outros órgãos (SCHWITZGEBEL, SOMM et al, 2009; VARVARIGOU, 2010;

THORNBURG, O'TIERNEY et al, 2010). O próprio fato de “ser pequeno” para a idade gestacional pode ser considerado o principal marcador da programação.

Finalmente, em nível sistêmico há uma reprogramação dos eixos hormonais com resposta alterada ao estresse (2010; REYNOLDS, 2010; MORRISON, DUFFIELD et al, 2010).

A Figura 1, adaptada de Nuyt resume os níveis da programação e as principais vias conhecidas e propostas pelas quais o ambiente intrauterino pode levar à disfunção endotelial e à hipertensão arterial na vida adulta.

O principal fator ambiental desencadeador da programação parece ser a nutrição materna e a capacidade da placenta de transferir nutrientes e oxigênio para o feto (GUILLOTEAU, ZABIELSKI et al, 2009; CHMURZYNSKA, 2010). Inúmeros trabalhos clínicos relacionam aspectos de disfunção nutricional, em particular a deficiência protéica mas também de vitaminas e outros micronutrientes, com o crescimento intrauterino alterado e o desenvolvimento das doenças crônicas ao longo do curso de vida dos indivíduos (MERLETBENICHOU, VILAR et al, 1997; YAJNIK, 2006; BROUGH, REES et al, 2010)

Modelos experimentais em animais já foram utilizados para corroborar esses achados, seja por restrição calórica global, por restrição protéica, ou por insuficiência placentária conseqüente à ligadura da artéria umbilical (OYAMA, PADBURY et al, 1992; KARADAG, SAKURAI et al, 2009)

O estresse oxidativo também é fator importante na programação fetal e está frequentemente presente nas gestações de bebês com alteração de crescimento, seja por hipertensão, pré-eclâmpsia, fumo, obesidade, infecção ou inflamação (LUO, FRASER et al, 2006). Outros fatores adversos implicados na gênese da programação incluem estresse, consumo de álcool, fumo, distúrbios hormonais, uso de drogas, hiperuricemia e disfunção placentária. (ORNOY e ERGAZ, 2010; THORNBURG, O'TIERNEY et al, 2010).

Apesar das inúmeras evidências em favor de uma origem intrauterina para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta, os mecanismos por meio dos quais o feto é “programado” para desenvolver essas doenças ainda continuam pouco esclarecidos (LUCAS, 1998; GLUCKMAN e HANSON, 2004).

Discutiremos a seguir as principais hipóteses propostas para explicar a “programação” fetal.

Modelo do Genótipo Econômico

Bem antes da proposição da hipótese de Barker ou da realização do Projeto Genoma, Neel propôs a hipótese do “genótipo econômico” para explicar a associação

Artigo de Revisão

GENÉTICA AMBIENTE

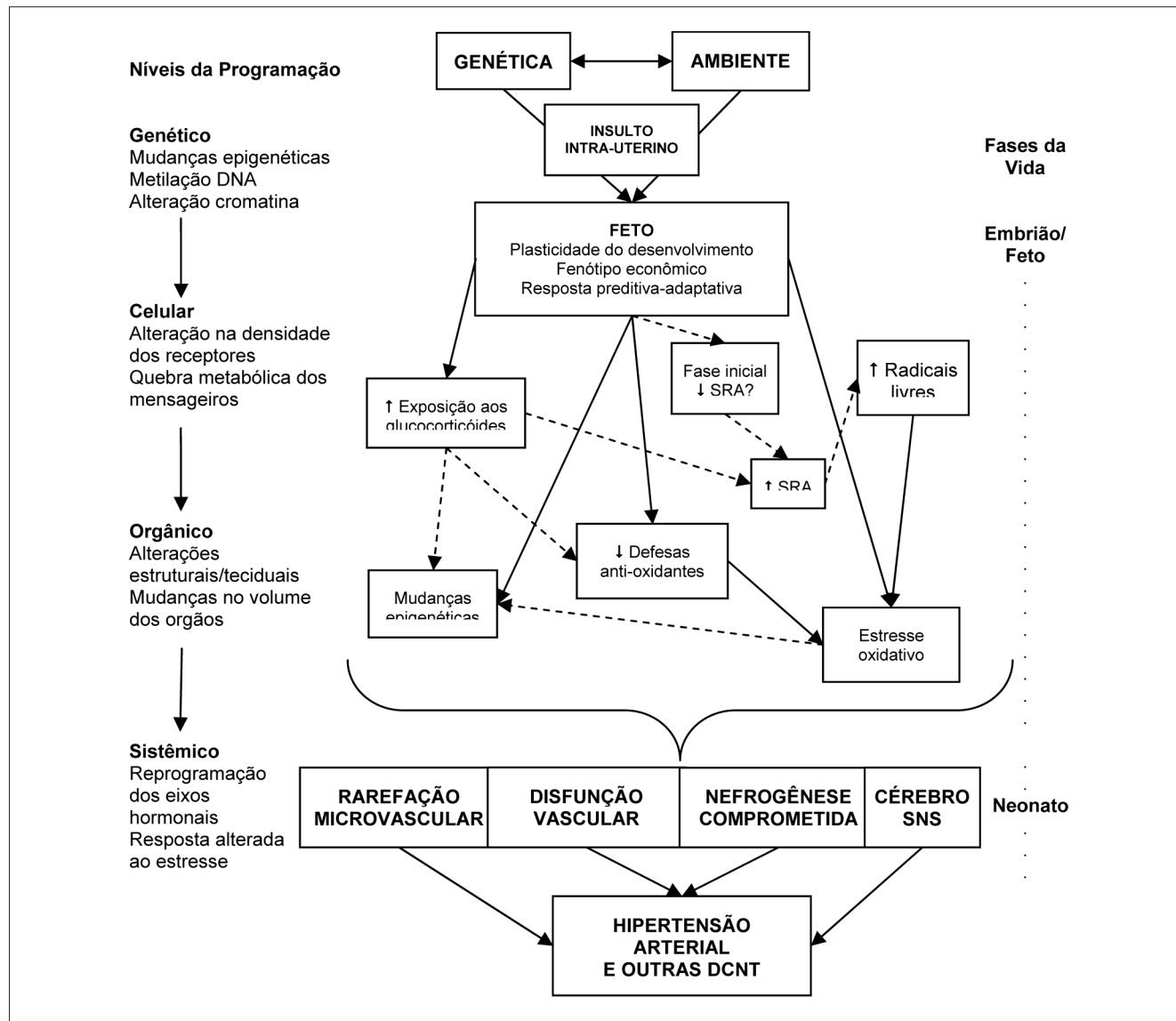


Figura 1 - Sumário da "programação" fetal para as doenças dos adultos, (gene - célula - órgão- sistema) com as vias conhecidas (setas fechadas) e potenciais (setas pontilhadas), por meio das quais o ambiente perinatal pode levar à disfunção vascular, hipertensão arterial e outras doenças crônicas não transmissíveis nos adultos. (Adaptado de NUYT, 2008).

fisiopatológica entre eventos adversos no início da vida e doenças crônicas na fase adulta (NEEL, 1962). De acordo com essa hipótese, "genes econômicos" ou "poupadores" selecionados pelo organismo em momentos de limitação nutricional aumentariam a capacidade de estocar gorduras. Esses genes econômicos dariam uma vantagem ao indivíduo em ambientes de baixo aporte calórico, reduzindo a utilização da glicose e limitando o crescimento do organismo. Se os indivíduos com esse genótipo se deparassem com um ambiente sem limitação alimentar e pouco gasto energético na vida extra-uterina, eles teriam um risco aumentado para

desenvolver o diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica (LEVRAN, 2001).

De acordo com este modelo, os "genes econômicos" teriam permitido a nossos ancestrais sobreviverem em períodos de restrição alimentar ("caça-estocagem"), mas nos colocariam sob o risco de doenças, especialmente à medida que dietas com maior aporte calórico são utilizadas e a longevidade aumenta nas Sociedades modernas (BATTERSHILL, HATTERSLEY et al, 1999).

Modelos unicamente genéticos, todavia, não conseguem explicar como os efeitos da restrição calórica na gestação

ou no início da vida de um indivíduo afetam a saúde desse próprio indivíduo, como demonstrado na coorte da fome da Holanda, e em vários modelos animais (ROSEBOOM, VAN DER MEULEN et al, 2001).

Para tentar explicar os efeitos da programação observados em humanos e animais, a curto e médio prazo, outros modelos foram propostos.

Modelo do fenótipo econômico e a hipótese de incompatibilidade (Mismatch)

Hales e Barker propuseram a hipótese do fenótipo econômico (BYRNE, WANG et al, 1992). Essa hipótese sugere que um mesmo genótipo pode dar origem a diferentes

fenótipos, a depender de influências ambientais precoces sobre as diferentes vias do desenvolvimento. “Dicas” do ambiente podem ser usadas como preditores, determinando, a partir de um grupo de trilhas do desenvolvimento, quais serão seguidas. Dessa forma, se a nutrição fetal é pobre, uma resposta adaptativa ocorre e leva a alterações no metabolismo. Na vida extrauterina, se o ambiente se mantiver pobre em nutriente, o indivíduo estará bem adaptado e terá melhores chances de sobrevivência. No entanto, se existir uma incompatibilidade entre o ambiente encontrado e o esperado (“mismatch”), um problema se estabelece (SINGHAL e LUCAS, 2004; JOBE, 2010). Esse conceito está sumarizado na Figura 2.

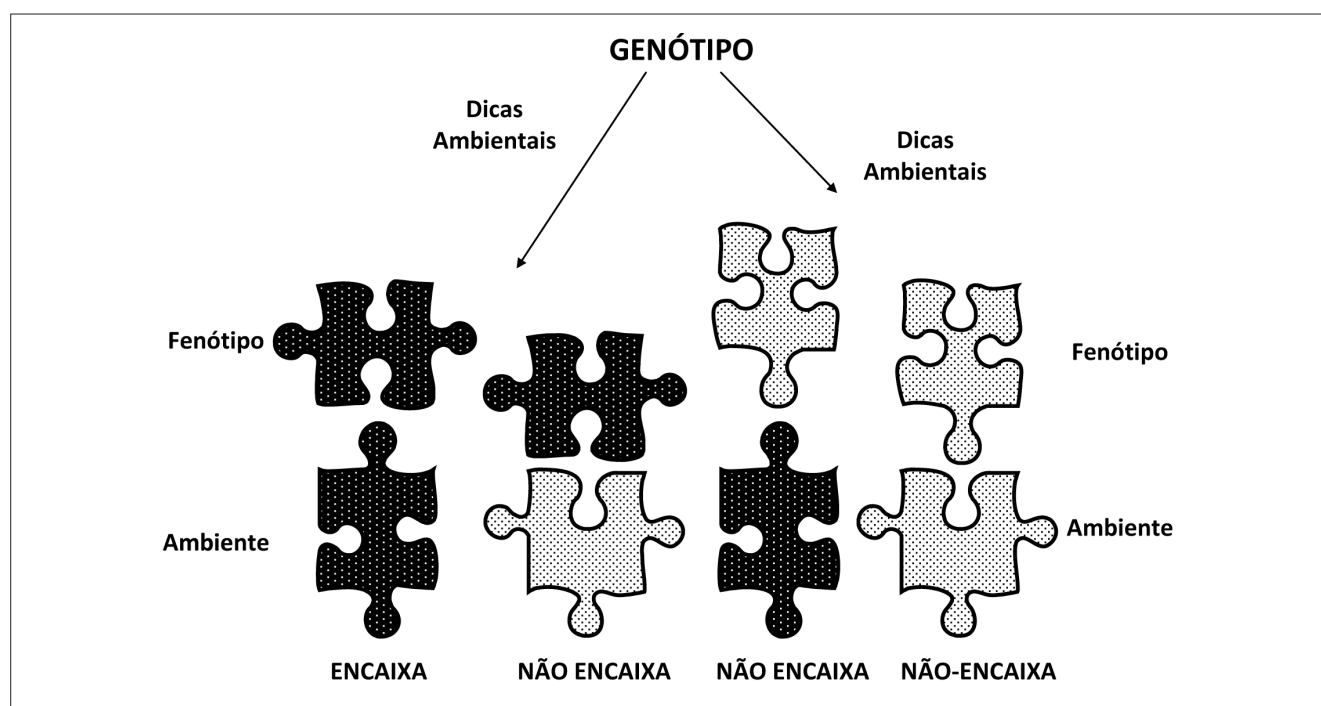


Figura 2 - Plasticidade do desenvolvimento. Um mesmo genótipo pode dar origem a diferentes fenótipos, a depender de influências ambientais precoces (pré, peri e pós-natal) sobre as diferentes vias do desenvolvimento. “Dicas” do ambiente podem ser usadas como preditores, determinando, a partir de um grupo de trilhas do desenvolvimento, quais delas serão seguidas. Se o ambiente não muda, o fenótipo do organismo se manterá adaptado ao ambiente ao longo de todo o seu curso de vida, como está representado pela forma e padrão no quebra-cabeça acima. No entanto, se o ambiente se modifica, daquele deduzido para um determinado padrão de desenvolvimento, então o fenótipo não se encaixará nas condições de vida pós-natal, o que predis põe ao desenvolvimento doenças ao longo do curso de vida do indivíduo. (Adaptado de Bateson et al. 2001).

Hipótese do crescimento pós-natal exagerado (Catch-up growth)

A hipótese do crescimento pós-natal exagerado foi inicialmente proposta por Singhal e Lucas para explicar a associação entre um crescimento rápido pós-natal em prematuros e o desenvolvimento da síndrome metabólica na vida adulta (LUCAS, 1998).

Em 1999, Cianfarelli et al definiram o termo crescimento compensatório (“catch-up growth”), baseado na hipótese

de que o organismo do recém-nascido com crescimento intrauterino restrito teria sido exposto a baixos níveis de insulina e IGF1 e, quando confrontado com níveis elevados desses hormônios na vida extrauterina, desenvolveria resistência à insulina como um mecanismo de defesa para a hipoglicemia. Essa hipótese traz uma importante implicação clínica, indo de encontro à prática neonatal da superalimentação, frequentemente utilizada nos recém-nascidos de baixo peso (CIANFARANI, GERMANI et al, 1999).

Artigo de Revisão

Modelos da plasticidade do desenvolvimento e resposta preditivo-adaptativa

As adaptações que o feto realiza em resposta a estímulos ambientais precoces e os caminhos delineados a partir daí são agrupados sob a expressão “plasticidade do desenvolvimento”, e são responsáveis pela grande variedade de fenótipos que podem resultar de um mesmo genótipo (BURDGE e LILLYCROP, 2010). Essas mudanças, não são dependentes do DNA, mas podem ser repassadas às gerações futuras.

Nesse caso, por meio de “dicas” do ambiente intrauterino, o indivíduo prevê e se prepara para o que acontecerá após o nascimento. A biologia experimental evidencia vários exemplos desse fenômeno. Na salamandra mexicana (*Ambystoma mexicanum* ou Axolotl), condições ambientais precoces determinam se o animal maduro será puramente aquático ou anfíbio (WEST-EBERHARD M.J., 2003). Já os ratos silvestres das pradarias norte-americanas, nascem com o pelo mais longo no outono, quando comparado aos animais nascidos na primavera, mesmo se tiverem nascido em dias com duração de luz e temperaturas idênticas. Neste caso, o ambiente intrauterino parece ser capaz de “informar” ao feto de que a duração e a temperatura dos dias está se reduzindo no primeiro grupo e aumentando no segundo (LEE e ZUCKER, 1988).

Todas essas hipóteses se propõem a explicar como, ainda na vida intrauterina, o feto realiza adaptações a partir da interação entre o seu genótipo e as influências ambientais, as quais levarão a um fenótipo específico, mais adaptado à sobrevivência e à reprodução no ambiente extrauterino previsto.

Programação fetal da hipertensão arterial

Como já citado anteriormente, uma associação entre baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta já foi demonstrada em inúmeros estudos clínicos e experimentais.

Os mecanismos e as vias fisiopatológicas que medeiam esse fenômeno, embora ainda pouco compreendidos, são provavelmente múltiplos e complexos. A maior parte da investigação das origens intrauterinas da hipertensão arterial na atualidade tem sido direcionada para os rins, o sistema neuroendócrino e a árvore vascular (NUYT, 2008).

Os rins

Os principais mecanismos renais implicados na programação intrauterina da hipertensão arterial são a redução no número de néfrons e as alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona (DOTSCH, PLANK et al, 2009).

A nefrogênese é um processo complexo que requer formação e reformação estrutural. Nele, a apoptose participa

de forma fundamental (KOSEKI, HERZLINGER et al, 1992). Adultos com hipertensão arterial essencial têm um número reduzido de néfrons (KELLER, ZIMMER et al, 2003). Baseados nessas observações e no fato de que a hipertensão arterial é mais prevalente em comunidades de menor nível socioeconômico, Brenner et al.

(BRENNER, GARCIA et al, 1988) propuseram que o baixo peso ao nascimento estaria associado a um déficit congênito no número de néfrons, o que levaria a uma menor excreção renal de sódio que, consequentemente, aumentaria a susceptibilidade à hipertensão arterial essencial, especialmente na presença de uma carga excessiva desse íon.

No cenário de perda de néfrons, os glomérulos restantes exibem uma hipertrofia compensatória ou glomerulomegalia e hiperfiltração (MANALICH, REYES et al, 2000). Essa adaptação, no entanto, se dá a partir de uma hipertensão intraglomerular, que prejudica o funcionamento dos glomérulos e perpetua o ciclo vicioso da constante perda de néfrons (HOSTETTER, OLSON et al, 1981).

Estudos histomorfométricos e epidemiológicos em bebês confirmam uma relação entre baixo peso ao nascimento, um menor número de néfrons e aumento da pressão arterial na vida adulta (HINCHLIFFE, LYNCH et al, 1992; LAW, SHIELL et al, 2002). Embora esses estudos sejam associativos e não possam provar uma relação causal, estudos em modelos animais confirmaram uma redução no número de néfrons em animais nascidos de mães com dieta hipoprotéica, ou com insuficiência placentária induzida pela ligação da artéria uterina, e demonstraram uma concordância entre o menor número de néfrons e o desenvolvimento de hipertensão arterial no animal adulto (PLANK, OSTREICHER et al, 2006; WLODEK, WESTCOTT et al, 2008).

Os mecanismos que associam um ambiente intrauterino adverso à redução do número de néfrons ainda não foram totalmente elucidados. Além da restrição proteica, fatores ambientais que interferem na nefrogênese incluem deficiência de vitamina A, zinco e ferro, hiperuricemia, ingestão de álcool e de certas drogas, como antibióticos aminoglicosídeos (SCHREUDER e NAUTA, 2007; KOLEGANOVA, PIECHA et al, 2009).

Um aumento no transporte renal de sódio num néfron hiperfiltrante ou uma ativação do sistema nervoso simpático são alguns dos mecanismos etiopatogênicos propostos para explicar a associação entre uma redução no número de néfrons e a hipertensão arterial sistêmica (MANNING, BEUTLER et al, 2002; INGELFINGER, 2003).

Não há dúvida sobre a influência do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) na nefrogênese, desde a

regulação da resistência capilar, à composição e ao volume do fluido extracelular e, em particular, à distribuição do sódio (YOSIPIV e EL-DAHR, 1996; GURON e FRIBERG, 2000). No entanto, se esse sistema tem papel causal ou associativo na programação intrauterina da hipertensão arterial ainda é um tema em debate.

Uma atividade aumentada da renina plasmática foi documentada no sangue do cordão de fetos com crescimento intrauterino restrito (TANNIRANDORN, FISK et al, 1990; KINGDOM, HAYES et al, 1999). No entanto, a maioria dos trabalhos sugere que no crescimento intrauterino restrito há uma supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona fetal, o que poderia ser um mecanismo causal para o número reduzido de néfrons (WOODS, 2000).

Estudos demonstram tanto uma participação do sistema RAA renal quanto do RAA sistêmico na programação da hipertensão arterial (ZIMMERMAN e DUNHAM, 1997). Em modelos animais da programação fetal por restrição proteica, o sistema RAA central também está supra regulado (PLADYS, LAHAIE et al, 2004).

Sistema neuroendócrino

Uma associação entre a programação da hipertensão arterial e a exposição excessiva aos glucocorticoides na vida fetal já foi documentada (O'REGAN, WELBERG et al, 2001; BERTRAM e HANSON, 2002). Em carneiros, uma breve exposição fetal a níveis elevados de dexametasona produziu animais de peso normal, porém hipertensos aos 3-4 meses de vida (DODIC, TANGALAKIS et al, 1998), além de níveis elevados de glicose no plasma materno, o que tem importância, já que a hiperglicemia interfere na nefrogênese (LANGLEY-EVANS, SHERMAN et al, 1999; GLASSBERG, 2002).

Em humanos, níveis elevados de cortisol foram documentados em associação com o crescimento intrauterino restrito (ECONOMIDES, NICOLAIDES et al, 1991). Em adultos, níveis plasmáticos de cortisol são inversamente proporcionais ao peso de nascimento (PHILLIPS, BARKER et al, 1998), o que pode, por sua vez, contribuir diretamente para a hipertensão arterial (SARUTA, 1996).

Experiências em modelos animais demonstram também que existe uma diferença nas respostas fisiopatológicas a um ambiente intrauterino adverso entre os gêneros. Hormônios sexuais, sob a modulação do sistema RAA, são mecanismos propostos para explicar essas diferenças. Em modelos animais de restrição nutricional global de leve a moderada, o aumento da pressão arterial é mais exacerbado nos machos da prole (LUYCKX e BRENNER, 2005; ZANDI-NEJAD, LUYCKX et al,

2006). Apenas uma restrição protéica severa nas mães produz efeitos semelhantes em ambos os gêneros da prole (WOODS, INGELFINGER et al, 2005). Já a nutrição calórica excessiva resulta em disfunção endotelial em ambos os gêneros, porém hipertensão apenas nas fêmeas (KHAN, TAYLOR et al, 2003).

Modelos animais de hipóxia também produziram disfunção vascular apenas nos machos da prole (WILLIAMS, HEMMINGS et al, 2005), enquanto a insuficiência placentária produz efeitos em ambos os gêneros, porém esses efeitos são apenas duradouros nos machos, após a puberdade (ALEXANDER, 2003; OJEDA, GRIGORE et al, 2007a; OJEDA, GRIGORE et al, 2007b). Nesses animais, a castração após 10 semanas normalizou a pressão arterial nos machos, enquanto a ovariectomia induziu hipertensão nas fêmeas.

Assim, os hormônios sexuais parecem assumir diferentes papéis na programação da hipertensão arterial de animais, com a testosterona contribuindo, possivelmente por meio do sistema RAA, para a elevação da pressão arterial na prole de animais submetidos à restrição protéica intra-útero, e o estradiol desempenhando um papel protetor contra a pressão arterial nas fêmeas adultas dessas mesmas proles.

Alguns estudos em humanos sugerem que a relação entre peso ao nascimento e doença cardiovascular pode estar relacionada às diferenças de gênero durante os padrões de crescimento iniciais, refletindo-se na velocidade do crescimento de meninos e meninas em Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 10 níveis semelhantes de nutrição materna (TAYLOR, WHINCUP et al, 1997; FORSEN, ERIKSSON et al, 1999).

Dessa forma, torna-se evidente o envolvimento neuroendócrino na programação da hipertensão arterial, sendo que o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal pode estar envolvido, ao mesmo tempo, como o alvo das influências ambientais ou como o mediador das relações entre eventos precoces e hipertensão na vida adulta (MEANEY, SZYF et al, 2007).

Sistema Cardiovascular

Dentre as principais alterações, do sistema cardiovascular, associadas à programação fetal para a hipertensão arterial estão as alterações na estrutura e função dos grandes vasos, a rarefação microvascular e a disfunção endotelial.

Alterações estruturais

As propriedades elásticas dos vasos são definidas pela quantidade de elastina na matrix extracelular. A matrix extracelular é um tecido complexo e heterogêneo, composto de colágeno, elastina, glicoproteínas e proteoglicanos. Além de

Artigo de Revisão

promover a integridade mecânica da parede dos vasos, esses constituintes possuem uma gama de ligantes insolúveis que induzem a sinalização celular para o controle da proliferação, migração, diferenciação e sobrevivência. Não apenas a quantidade da matrix extracelular sintetizada como também a qualidade do material que a compõe são fatores determinantes das mudanças na rigidez vascular e da hipertensão arterial (BRIONES, ARRIBAS et al, 2010).

O depósito da elastina tem o seu pico no final da gestação, caindo logo após o nascimento e sua vida média é muito longa, em torno de 40 anos, com troca extremamente lenta. Por esses motivos, um mecanismo proposto para explicar a rigidez arterial nesses indivíduos seria uma deficiência na síntese de elastina na aorta e em outras grandes artérias (MARTYN e GREENWALD, 1997). Essa hipótese foi recentemente corroborada por Burkhardt et al. que demonstraram um menor conteúdo de elastina nas artérias de bebês pequenos para a idade gestacional (BURKHARDT, MATTER et al, 2009).

Em idosos, a degeneração e a esclerose da camada média das grandes artérias é um fenômeno conhecido (SAWABE, 2010), que resulta em hipertensão arterial sistêmica e em

hipertrofia ventricular. Isto acontece em consequência da degeneração e apoptose das células do músculo liso da câmara média interna da aorta, o que leva à degradação da elastina e ao acúmulo de colágeno.

Modelos animais também corroboram essa hipótese (ANGOURAS, SOKOLIS et al, 2000). Em um modelo em porco, Angouras et al demonstraram que a alteração do suprimento sanguíneo na aorta torácica leva a uma morfologia anormal das fibras elásticas e colágenas da camada média o que resulta num aumento da rigidez aórtica em resposta a um número de estresses (BERRY e LOOKER, 1973; KHORRAM, MOMENI et al, 2007).

Há também evidências de que a rigidez arterial tenha uma origem genética complexa; no entanto a natureza dos genes e sua interação com o ambiente no desenvolvimento desse fenômeno ainda é desconhecida. Há vários genes candidatos e muitos deles podem alterar a estrutura e a função da parede arterial, estando envolvidos tanto nas vias de sinalização e controle da matrix extracelular quanto no sistema renina-angiotensinaaldosterona, no sistema adrenérgico e em outros sistemas vasoativos (CLEMITSON, DIXON et al, 2007; GRASSI, 2009). Identificar esses genes é importante, pois pode sugerir novos biomarcadores, assim como alvos para a redução da rigidez arterial (YASMIN e O'SHAUGHNESSY, 2008).

O aumento da rigidez das paredes de artérias, arteríolas e capilares está associado à hipertensão e à aterosclerose

em adultos (MEAUME, RUDNICH et al, 2001). Por meio da Doppler ecocardiografia com velocidade de onda de pulso (VOP), a rigidez arterial foi documentada em adolescentes e adultos jovens que nasceram com baixo peso (LURBE, TORRO et al, 2003; OREN, VOS et al, 2003), e em recém-nascidos prematuros (TAUZIN, ROSSI et al, 2006). Em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, uma pressão de pulso aumentada e um diâmetro diminuído da parede da aorta foram documentados (LEY, STALE et al, 1997). Skilton et al. observaram um espessamento médio-intimal, marcador de aterosclerose, em aortas abdominais de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional o que sugere que essas alterações estão presentes desde tão cedo quanto a vida intrauterina, corroborando mais uma vez a hipótese da programação intrauterina da hipertensão arterial (SKILTON, EVANS et al, 2005).

Rarefação microvascular

Aspecto importante no desenvolvimento da hipertensão arterial em humanos é a redução da densidade de arteríolas e vasos capilares, ou a rarefação microvascular (HE, MARCINIAK et al, 2010; GOLIGORSKY, 2010). A microvasculatura é formada por um balanço contínuo entre angiogênese de novo e regressão microvascular. Uma angiogênese alterada, juntamente com a diminuição regional do fluxo, contribui para a rarefação microvascular (HUMAR, ZIMMERLI et al, 2009). A rarefação microvascular é considerada uma consequência e não causa da hipertensão arterial. (LE NOBLE, STASSEN et al, 1998). Estudos em modelos animais de restrição alimentar demonstraram uma redução na densidade capilar muscular e um menor número de ramos das artérias mesentéricas nos fetos (PLADYS, SENNLAUB et al, 2005; KHORRAM, KHORRAM et al, 2007).

Em pacientes hipertensos, coronariopatas, há uma rarefação microvascular nas artérias coronárias que resulta em diminuição do fluxo-reserva, o que torna o miocárdio mais vulnerável à isquemia (HOENIG, BIANCHI et al, 2008).

Em humanos, o baixo peso ao nascimento já foi associado a uma vascularização anormal da retina em crianças e adultos (KISTNER, JACOBSON et al, 2002; HELLSTROM, DAHLGREN et al, 2004).

Esses achados sugerem que a rarefação microvascular é um fenômeno precoce e primário no desenvolvimento da programação da hipertensão arterial. Relatos que demonstram a rarefação microvascular em estágios precoces ou até antes do desenvolvimento Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 12 da hipertensão

corroboram essa hipótese (NOON, WALKER et al, 1997; ANTONIOS, SINGER et al, 1999; ANTONIOS, RATTRAY et al, 2003).

Disfunção endotelial

O papel do endotélio na fisiologia cardiovascular é crucial. Em condições normais, ele produz substâncias dilatadoras como o óxido nítrico, o principal fator de relaxamento derivado do endotélio. No entanto, em situações patológicas, como na hipertensão arterial, o endotélio transforma-se num órgão agressor e passa a ser uma fonte de fatores contráteis endotélio-derivados, como a endotelina, a angiotensina II, os prostanoides derivados da ciclooxigenase e os ânions superóxido. Os mecanismos precisos através dos quais o endotélio se transforma de órgão protetor em agressor ainda não estão completamente esclarecidos (VERSARI, DAGHINI et al, 2009).

A disfunção endotelial ocupa um papel central na gênese da hipertensão arterial pela diminuição da produção e função do óxido nítrico e de outros fatores vasoprotetores, e/ou da produção exagerada de vasoconstrictores proinflamatórios, o que ocasiona uma elevação do tônus vascular que contribui para a hipertensão, o remodelamento cardíaco e vascular e, eventualmente, uma lesão renal, micro e macrovascular (WONG et al, 2010).

Uma associação entre baixo peso ao nascimento e alteração da vasodilatação endotélio-dependente e endotélio-independente, bem como a diminuição da vasodilatação mediada por fluxo já foram demonstradas em neonatos, lactentes, crianças, adolescentes e adultos jovens (LEESON, KATTENHORN et al, 2001; FRANCO, CHRISTOFALO et al, 2006). Outros marcadores da disfunção endotelial, como os níveis séricos de óxido nítrico e ácido úrico, também já foram associados ao baixo peso ao nascimento (HRACSKO, HERMESZ et al, 2009; LAUGHON, CATOV et al, 2009).

Mecanismos propostos para explicar esses achados incluem uma redução na expressão e na atividade das sintases do óxido nítrico, um aumento da geração do ânion superóxido e redução da disponibilidade ou do metabolismo da L-arginina (GIL, LUCAS et al, 2005; LIGI, GRANDVUILLEMIN et al, 2010).

Uma associação entre baixo peso ao nascimento e comprometimento da vasodilatação endotélio-dependente já foi, portanto, demonstrada em inúmeros estudos humanos e experimentais. Estudos animais da restrição do crescimento intrauterino consequente à desnutrição materna corroboram com um comprometimento da vasodilatação endotélio-mediada na programação fetal da hipertensão

arterial (LAMIREAU, NUYT et al, 2002; BRAWLEY, POSTON et al, 2003).

A produção de fatores de contração derivados da ciclooxigenase é, no entanto, característica do processo de envelhecimento, e a hipertensão arterial essencial parece apenas antecipar o fenômeno (VERSARI, DAGHINI et al, 2009).

Considerações Finais

As doenças crônicas não transmissíveis dos adultos constituem o maior problema de saúde pública de todas as sociedades humanas, atualmente. Dentre elas, a doença cardiovascular é a que rouba mais vidas ou causa invalidez precoce.

A prevenção cardiovascular, baseada na mudança dos fatores de risco para a doença na vida adulta, foi iniciada em meados do século passado. Essa abordagem tardia tem-se mostrado pouco eficiente, pois é apenas paliativa e, embora auxilie no prolongamento da vida dos indivíduos, pouco contribui para o reestabelecimento da saúde.

Uma origem comum e precoce para as doenças cardiovasculares, metabólicas e cânceres foi proposta há muitos anos, mas só recentemente vêm sendo reconhecida. Essa origem parece estar na vida intrauterina, época e local onde somos “programados para a saúde ou a doença”, por meio de uma interação entre a carga genética parenteral e as condições ambientais que definem a expressão ou não de nossas tendências e potencialidades.

Só a partir da decodificação do código genético é que ficou evidente que outros fenômenos, não DNA dependentes, têm participação fundamental na definição da expressão gênica. Esses processos são agrupados sob o termo Epigenética e atuam ao longo do curso de vida dos indivíduos, porém como períodos ou “janelas” de maior vulnerabilidade. A principal delas é a vida intrauterina.

A complexidade da programação intrauterina das doenças da vida adulta excede a nossa capacidade de compreensão atual.

Da mensagem genética, mediante um complexo sistema de transcrição até a síntese protéica e as ações metabólicas das proteínas, uma miríade de processos epigenéticos acontecem, como metilações, acetilações e ubiquitinações, e outros talvez ainda desconhecidos ou que fogem à nossa capacidade de compreensão atual.

A busca dessa compreensão justifica-se por estar pautada num desejo legítimo de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos.

Artigo de Revisão

As implicações da epigenética atingem todas as áreas da saúde física e mental dos humanos e, ainda mais, quebram o paradigma da imutabilidade genética quando nos mostram que, de um mesmo código, diferentes transcrições podem ocorrer levando a diferentes proteomas com consequentes atividades metabólicas diversas.

O seu impacto na Medicina pode ser comparado ao da Teoria da Relatividade na Física. A partir daqui, não é mais possível conceber a Medicina como antes.

O potencial da manipulação epigenética pode implicar saltos quânticos na prevenção, no diagnóstico e no tratamento das doenças. Essa possibilidade ultrapassa as barreiras médicas e se confunde com bioética, filosofia e fé, sendo, ao mesmo tempo, desafiadora e assustadora.

Neste século, novas tecnologias, como a farmacogenômica ou a nutrigenômica, provavelmente farão parte do nosso cotidiano, e a Medicina será personalizada para as necessidades de cada pessoa.

Até hoje, os caminhos que transformam o útero de um órgão protetor em um ambiente adverso ainda não foram claramente identificados, tampouco surgiram testes diagnósticos efetivos para triar pacientes de risco em fases precoces.

À medida que o estudo da epigenética progride e

seus mecanismos começam a ser revelados, é provável que possamos detectar mães-fetos de risco e realizar ajustes nutricionais e terapias adjuvantes para beneficiar o crescimento fetal e monitorá-los durante toda a gestação para evitar o estresse intrauterino. Idealmente, estratégias para promover hábitos de vida saudáveis devem continuar ao longo da vida dos indivíduos. Se essa meta for atingida, nossa Sociedade pode mudar o seu curso em direção a um controle mais eficiente do maior problema de saúde pública da atualidade: as doenças crônicas não transmissíveis dos adultos.

Quem sabe até, após ultrapassarmos esse período altamente tecnológico, com o desabrochar da nutrigenômica e da farmacogenômica e quantas outras ômicas que ainda estejam porvir, possamos estar prontos para seguir em direção a um desafio maior desafio, já previsto e anunciado por sábios e profetas desde a antiguidade, o auto-ajuste entre mente e corpo, levando ao controle mental da nossa fisiologia.

Afinal, nosso código parece guardar todas as potencialidades de nossa espécie. Será que, um dia, aquilo que será transcrito, expresso e funcional caberá a nós mesmos decidir?

Mens sana in corpore sano.

Juvenal (Poeta Romano, 1º e 2º séculos DC), em Sátira X

Referências

1. ALWASEL, S. H.; ASHTON, N. Prenatal programming of renal sodium handling in the rat. *Clin.Sci.(Lond)*, v. 117, n. 2, p. 75-84, Jul 2009.
2. ANGOURAS, D. et al Effect of impaired vasa vasorum flow on the structure and mechanics of the thoracic aorta: implications for the pathogenesis of aortic dissection. *Eur.J.Cardi thorac.Surg.*, v. 17, n. 4, p. 468- 473, Apr 2000.
3. BARKER, D. J. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, v. 301, n. 6761, p. 1111-Nov 1990. BARKER, D. J. The effect of nutrition of the fetus and neonate on cardiovascular disease in adult life. *Proc.Nutr. Soc.*, v. 51, n. 2, p. 135-144, Aug 1992.
4. BARKER, D. J. Fetal origins of coronary heart disease. *Br.Heart J.*, v. 69, n. 3, p. 195-196, Mar 1993. BARKER, D. J. The fetal origins of hypertension. *J.Hypertens.Suppl*, v. 14, n. 5, p. S117-S120, Dec 1996. BARKER, D. J.; OSMOND, C. Low birth weight and hypertension. *BMJ*, v. 297, n. 6641, p. 134-135, Jul 1988.
5. BATESON, P. Fetal experience and good adult design. *Int.J.Epidemiol.*, v. 30, n. 5, p. 928-934, Oct 2001.
6. BATTERSHILL, J. et al Critical issues for the safety assessment of novel foods when no conventional counterpart exists: discussion meeting, Department of Health, London, UK, 12 February 1998. *Food Addit. Contam*, v. 16, n. 1, p. 37-45, Jan 1999.
7. BERRY, C. L.; LOOKER, T. An alteration in the chemical structure of the aortic wall induced by a finite period of growth inhibition. *J.Anat.*, v. 114, n. Pt 1, p. 83-94, Jan 1973.
8. BERTRAM, C. E.; HANSON, M. A. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction.*, v. 124, n. 4, p. 459-467, Oct 2002. Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 15
9. BRAWLEY, L. et al. Mechanisms underlying the programming of small artery dysfunction: review of the model using low protein diet in pregnancy in the rat. *Arch.Physiol Biochem.*, v. 111, n. 1, p. 23-35, Feb 2003.
10. BRENNER, B. M. et al. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am.J.Hypertens.*, v. 1, n. 4 Pt 1, p. 335-347, Oct 1988.
11. BRIONES, A. M. et al. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.*, v. 19, n. 2, p. 187-194, Mar 2010.
12. BROUGH, L. et al. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *Br.J.Nutr.*, v. 104, n. 3, p. 437-445, Aug 2010.

13. BURDGE, G. C.; LILLYCROP, K. A. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease. *Annu.Rev.Nutr.*, v. 30, n. 315-339, Aug 2010.
14. BURKHARDT, T. et al. Decreased umbilical artery compliance and igf-I plasma levels in infants with intrauterine growth restriction - implications for fetal programming of hypertension. *Placenta*, v. 30, n. 2, p. 136-141, Feb 2009.
15. BYRNE, C. D. et al. Control of Hep G2-cell triacylglycerol and apolipoprotein B synthesis and secretion by polyunsaturated non-esterified fatty acids and insulin. *Biochem.J.*, v. 288 (Pt 1), n. 101-107, Nov 1992.
16. CHALLIER, J. C. et al Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*, v. 29, n. 3, p. 274-281, Mar 2008.
17. CHMURZYNSKA, A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr.Rev.*, v. 68, n. 2, p. 87-98, Feb 2010.
18. CIANFARANI, S. et al. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed*, v. 81, n. 1, p. F71-F73, Jul 1999.
19. CLEMITSON, J. R. et al. Genetic dissection of a blood pressure quantitative trait locus on rat chromosome 1 and gene expression analysis identifies SPON1 as a novel candidate hypertension gene. *Circ.Res.*, v. 100, n. 7, p. 992-999, Apr 2007.
20. DODIC, M. et al Fluid abnormalities occur in the chronically cannulated mid-gestation but not late gestation ovine fetus. *Pediatr. Res.*, v. 44, n. 6, p. 894-899, Dec 1998.
21. DOTSCH, J. et al The implications of fetal programming of glomerular number and renal function. *J.Mol.Med.*, v. 87, n. 9, p. 841-848, Sep 2009.
22. ECONOMIDES, D. L. et al Metabolic and endocrine findings in appropriate and small for gestational age fetuses. *J.Perinat.Med.*, v. 19, n. 1-2, p. 97-105, 1991.
23. FORSEN, T. et al Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*, v. 319, n. 7222, p. 1403-1407, Nov 1999.
24. FRANCO, M. C. et al Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension*, v. 48, n. 1, p. 45-50, Jul 2006.
25. GIL, F. Z. et al Effects of intrauterine food restriction and long-term dietary supplementation with Larginine on age-related changes in renal function and structure of rats. *Pediatr.Res.*, v. 57, n. 5 Pt 1, p. 724-731, May 2005.
26. GLASSBERG, K. I. Normal and abnormal development of the kidney: a clinician's interpretation of current knowledge. *J.Urol.*, v. 167, n. 6, p. 2339-2350, Jun 2002.
27. GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M. A. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr.Res.*, v. 56, n. 3, p. 311-317, Sep 2004.
28. GLUCKMAN, P. D. et al Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am.J.Hum. Biol.*, v. 19, n. 1, p. 1-19, Jan 2007.
29. GOLIGORSKY, M. S. Microvascular rarefaction: The decline and fall of blood vessels. *Organogenesis.*, v. 6, n. 1, p. 1-10, Jan 2010.
30. GRASSI, G. Phosducin - a candidate gene for stress-dependent hypertension. *J.Clin.Invest.*, v. 119, n. 12, p. 3515-3518, Dec 2009.
31. GUILLOTEAU, P. et al Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J.Physiol Pharmacol.*, v. 60 Suppl 3, n. 17-35, Oct 2009.
32. GURON, G.; FRIBERG, P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J.Hypertens.*, v. 18, n. 2, p. 123-137, Feb 2000.
33. HALES, C. N. et al Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, v. 303, n. 6809, p. 1019-1022, Oct 1991.
34. HE, F. J. et al Effect of modest salt reduction on skin capillary rarefaction in white, black, and Asian individuals with mild hypertension. *Hypertension*, v. 56, n. 2, p. 253-259, Aug 2010.
35. HELLSTROM, A. et al Abnormal retinal vascular morphology in young adults following intrauterine growth restriction. *Pediatrics*, v. 113, n. 2, p. e77-e80, Feb 2004. Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 16
36. HINCHLIFFE, S. A. et al The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, v. 99, n. 4, p. 296-301, Apr 1992.
37. HOENIG, M. R. et al The cardiac microvasculature in hypertension, cardiac hypertrophy and diastolic heart failure. *Curr.Vasc.Pharmacol.*, v. 6, n. 4, p. 292-300, Oct 2008.
38. HOSTETTER, T. H. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am.J.Physiol*, v. 241, n. 1, p. F85-F93, Jul 1981.
39. HRACSKO, Z. et al Endothelial nitric oxide synthase is up-regulated in the umbilical cord in pregnancies complicated with intrauterine growth retardation. *In Vivo*, v. 23, n. 5, p. 727-732, Sep 2009.
40. HUMAR, R. et al. Angiogenesis and hypertension: an update. *J.Hum. Hypertens.*, v. 23, n. 12, p. 773-782, Dec 2009.
41. INGELFINGER, J. R. Is microanatomy destiny? *N.Engl.J.Med.*, v. 348, n. 2, p. 99-100, Jan 2003.
42. KARADAG, A. et al Effect of maternal food restriction on fetal rat lung lipid differentiation program. *Pediatr.Pulmonol.*, v. 44, n. 7, p. 635-644, Jul 2009.
43. KARAMESSINIS, P. M. et al Marked defects in the expression and glycosylation of alpha2-HS glycoprotein/fetuin-A in plasma from neonates with intrauterine growth restriction: proteomics screening and potential clinical implications. *Mol.Cell Proteomics.*, v. 7, n. 3, p. 591-599, Mar 2008.

Artigo de Revisão

44. KELLER, G. et al Nephron number in patients with primary hypertension. *N.Engl.J.Med.*, v. 348, n. 2, p. 101-108, Jan 2003.
45. KHORRAM, O. et al. Maternal undernutrition inhibits angiogenesis in the offspring: a potential mechanism of programmed hypertension. *Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp Physiol*, v. 293, n. 2, p. R745-R753, Aug 2007.
46. KHORRAM, O. et al. Nutrient restriction in utero induces remodeling of the vascular extracellular matrix in rat offspring. *Reprod.Sci.*, v. 14, n. 1, p. 73-80, Jan 2007.
47. KINGDOM, J. C. et al Intrauterine growth restriction is associated with persistent juxtamedullary expression of renin in the fetal kidney. *Kidney Int.*, v. 55, n. 2, p. 424-429, Feb 1999.
48. KISTNER, A. et al Low gestational age associated with abnormal retinal vascularization and increased blood pressure in adult women. *Pediatr. Res.*, v. 51, n. 6, p. 675-680, Jun 2002.
49. KOLEGANOVA, N. et al. Prenatal causes of kidney disease. *Blood Purif.*, v. 27, n. 1, p. 48-52, 2009.
50. KOSEKI, C. et al Apoptosis in metanephric development. *J.Cell Biol.*, v. 119, n. 5, p. 1327-1333, Dec 1992.
51. LAMIREAU, D. et al Altered vascular function in fetal programming of hypertension. *Stroke*, v. 33, n. 12, p. 2992-2998, Dec 2002.
52. LANGLEY-EVANS, S. C. et al. Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. *Biochem. Soc.Trans.*, v. 27, n. 2, p. 88-93, Feb 1999.
53. LAUGHON, S. K. et al Uric acid concentrations are associated with insulin resistance and birthweight in normotensive pregnant women. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 201, n. 6, p. 582-586, Dec 2009.
54. LAW, C. M. et al Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation*, v. 105, n. 9, p. 1088-1092, Mar 2002.
55. LE NOBLE, F. A. et al Angiogenesis and hypertension. *J.Hypertens.*, v. 16, n. 11, p. 1563-1572, Nov 1998.
56. LEE, T. M.; ZUCKER, I. Vole infant development is influenced perinatally by maternal photoperiodic history. *Am.J.Physiol*, v. 255, n. 5 Pt 2, p. R831-R838, Nov 1988.
57. LEESON, C. P. et al Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*, v. 103, n. 9, p. 1264-1268, Mar 2001.
58. LEV-RAN, A. Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diabetes Metab Res.Rev.*, v. 17, n. 5, p. 347-362, Sep 2001.
59. LEY, D. et al Aortic vessel wall characteristics and blood pressure in children with intrauterine growth retardation and abnormal foetal aortic blood flow. *Acta Paediatr.*, v. 86, n. 3, p. 299-305, Mar 1997.
60. LIGI, I. et al Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. *Semin. Perinatol.*, v. 34, n. 3, p. 188-192, Jun 2010.
61. LUCAS, A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J.Nutr.*, v. 128, n. 2 Suppl, p. 401S-406S, Feb 1998.
62. LUO, Z. C. et al. Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med.Hypotheses*, v. 66, n. 1, p. 38-44, 2006.
63. LURBE, E. et al. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension*, v. 41, n. 3 Pt 2, p. 646-650, Mar 2003.
64. LUYCKX, V. A.; BRENNER, B. M. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int.Suppl*, 97, p. S68-S77, Aug 2005.
- Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 17
65. MANALICH, R. et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.*, v. 58, n. 2, p. 770-773, Aug 2000.
66. MANNING, J. et al. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am.J.Physiol Renal Physiol*, v. 283, n. 1, p. F202-F206, Jul 2002.
67. MARTYN, C. N.; GREENWALD, S. E. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*, v. 350, n. 9082, p. 953-955, Sep 1997.
68. MCCANCE, D. R. et al Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*, v. 308, n. 6934, p. 942-945, Apr 1994.
69. MCMILLEN, I. C.; ROBINSON, J. S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.*, v. 85, n. 2, p. 571-633, Apr 2005.
70. MEANEY, M. J. et al. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol. Med.*, v. 13, n. 7, p. 269-277, Jul 2007.
71. MEAUME, S. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old. *J.Hypertens.*, v. 19, n. 5, p. 871-877, May 2001.
72. MERLET-BENICHO, C. et al. Fetal nephron mass: its control and deficit. *Adv.Nephrol.Necker Hosp.*, v. 26, n. 19-45, 1997.
73. MORRISON, J. L. et al Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr.Nephrol.*, v. 25, n. 4, p. 669-677, Apr 2010.
74. NEEL, J. V. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am.J.Hum.Genet.*, v. 14, n. 353-362, Dec 1962.
75. NUYT, A. M. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models. *Clin.Sci.(Lond)*, v. 114, n. 1, p. 1-17, Jan 2008.
76. O'REGAN, D. et al Glucocorticoid programming of pituitary-adrenal function: mechanisms and physiological consequences. *Semin. Neonatol.*, v. 6, n. 4, p. 319-329, Aug 2001.

77. OREN, A. et al. Gestational age and birth weight in relation to aortic stiffness in healthy young adults: two separate mechanisms? *Am.J.Hypertens.*, v. 16, n. 1, p. 76-79, Jan 2003.
78. ORNOY, A.; ERGAZ, Z. Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int.J.Environ.Res.Public Health*, v. 7, n. 2, p. 364-379, Feb 2010.
79. OYAMA, K. et al. Single umbilical artery ligation-induced fetal growth retardation: effect on postnatal adaptation. *Am.J.Physiol*, v. 263, n. 3 Pt 1, p. E575-E583, Sep 1992.
80. PHILLIPS, D. I. et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J.Clin. Endocrinol.Metab*, v. 83, n. 3, p. 757-760, Mar 1998.
81. PLADYS, P. et al. Role of brain and peripheral angiotensin II in hypertension and altered arterial baroreflex programmed during fetal life in rat. *Pediatr.Res.*, v. 55, n. 6, p. 1042-1049, Jun 2004.
82. PLADYS, P. et al. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet in utero. *Am.J.Physiol Regul.Integr. Comp Physiol*, v. 289, n. 6, p. R1580-R1588, Dec 2005.
83. PLANK, C. et al. Intrauterine growth retardation aggravates the course of acute mesangioproliferative glomerulonephritis in the rat. *Kidney Int.*, v. 70, n. 11, p. 1974-1982, Dec 2006.
84. RAVELLI, A. C. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*, v. 351, n. 9097, p. 173-177, Jan 1998.
85. REYNOLDS, R. M. Corticosteroid-mediated programming and the pathogenesis of obesity and diabetes. *J.Steroid Biochem.Mol.Biol.*, v. 122, n. 1-3, p. 3-9, Oct 2010.
86. ROSEBOOM, T. J. et al. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol.Cell Endocrinol.*, v. 185, n. 1-2, p. 93-98, Dec 2001.
87. SARUTA, T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertens.Res.*, v. 19, n. 1, p. 1-8, Mar 1996.
88. SAWABE, M. Vascular aging: from molecular mechanism to clinical significance. *Geriatr.Gerontol.Int.*, v. 10 Suppl 1, n. S213-S220, Jul 2010.
89. SCHREUDER, M. F.; NAUTA, J. Prenatal programming of nephron number and blood pressure. *Kidney Int.*, v. 72, n. 3, p. 265-268, Aug 2007.
90. SCHWITZGEBEL, V. M. et al. Modeling intrauterine growth retardation in rodents: Impact on pancreas development and glucose homeostasis. *Mol.Cell Endocrinol.*, v. 304, n. 1-2, p. 78-83, May 2009.
91. SINGHAL, A.; LUCAS, A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet*, v. 363, n. 9421, p. 1642-1645, May 2004.
92. SKILTON, M. R. et al. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*, v. 365, n. 9469, p. 1484-1486, Apr 2005. Mattos, S. S. Baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial na vida adulta... 18
93. STAESSEN, J. A. et al. Essential hypertension. *Lancet*, v. 361, n. 9369, p. 1629-1641, May 2003.
94. TANNIRANDORN, Y. et al. Plasma renin activity in fetal disease. *J.Perinat.Med.*, v. 18, n. 3, p. 229-231, 1990.
95. TAUZIN, L. et al. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants. *Pediatr.Res.*, v. 60, n. 5, p. 592-596, Nov 2006.
96. TAYLOR, S. J. et al. Size at birth and blood pressure: cross sectional study in 8-11 year old children. *BMJ*, v. 314, n. 7079, p. 475-480, Feb 1997.
97. THOMAS, R. and KASKEL, F. J. It's not over till the last glomerulus forms. *Kidney Int.*, v. 76, n. 4, p. 361-363, Aug 2009.
98. THOMPSON, R. F. et al. Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats. *J.Biol.Chem.*, v. 285, n. 20, p. 15111-15118, May 2010.
99. THORNBURG, K. L. et al. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*, v. 31 Suppl, n. S54-S59, Mar 2010.
100. TURUNEN, M. P. et al. Epigenetics and atherosclerosis. *Biochim. Biophys.Acta*, v. 1790, n. 9, p. 886-891, Sep 2009.
101. VERSARI, D. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br.J.Pharmacol.*, v. 157, n. 4, p. 527-536, Jun 2009.
102. WANG, J. et al. Intrauterine growth restriction affects the proteomes of the small intestine, liver, and skeletal muscle in newborn pigs. *J.Nutr.*, v. 138, n. 1, p. 60-66, Jan 2008.
103. WEST-EBERHARD M. J. *Developmental Plasticity and Evolution*. 2003.
104. WILLIAMS, D. R. et al. Impaired glucose tolerance and height. *BMJ*, v. 303, n. 6810, p. 1134-Nov 1991.
105. WILLIAMS, S. J. et al. Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring. *J.Physiol*, v. 565, n. Pt 1, p. 125-135, May 2005.
106. WLODEK, M. E. et al. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int.*, v. 74, n. 2, p. 187-195, Jul 2008.
107. WONG, W. T. et al. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, v. 55, n. 4, p. 300-307, Apr 2010.
108. WOODS, L. L. Fetal origins of adult hypertension: a renal mechanism? *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.*, v. 9, n. 4, p. 419-425, Jul 2000.
109. WOODS, L. L. et al. Modest maternal protein restriction fails to program adult hypertension in female rats. *Am.J.Physiol Regul.Integr. Comp Physiol*, v. 289, n. 4, p. R1131-R1136, Oct 2005.
110. YAJNIK, C. Nutritional control of fetal growth. *Nutr.Rev.*, v. 64, n. 5 Pt 2, p. S50-S51, May 2006.
111. YASMIN; O'SHAUGHNESSY, K. M. Genetics of arterial structure and function: towards new biomarkers for aortic stiffness? *Clin.Sci.(Lond)*, v. 114, n. 11, p. 661-677, Jun 2008.

Artigo de Revisão

112. YOSIPIV, I. V.;EL-DAHR, S. S. Activation of angiotensin-generating systems in the developing rat kidney. *Hypertension*, v. 27, n. 2, p. 281-286, Feb 1996.
113. YUEN, R. K. et al DNA methylation profiling of human placentas reveals promoter hypomethylation of multiple genes in early-onset preeclampsia. *Eur.J.Hum.Genet.*, v. 18, n. 9, p. 1006-1012, Sep 2010.
114. ZANDI-NEJAD, K. et al Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*, v. 47, n. 3, p. 502-508, Mar 2006.
115. ZIMMERMAN, B. G.;DUNHAM, E. W. Tissue renin-angiotensin system: a site of drug action? *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, v. 37, n. 53-69, 1997.