



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO
PAULO
CAMPUS DIADEMA



GABRIELA MARTINS DE OLIVEIRA NOGUEIRA

PARÂMETROS FISIOMETABÓLICOS DOS ANIMAIS DE BAIXO PESO AO NASCER
INDUZIDO POR RESTRIÇÃO ALIMENTAR *IN UTERO*

Documento assinado digitalmente
gov.br MARIA ISABEL CARDOSO ALONSO
Data: 14/06/2023 12:52:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DIADEMA

2023

GABRIELA MARTINS DE OLIVEIRA NOGUEIRA

PARÂMETROS FISIOMETABÓLICOS DOS ANIMAIS DE BAIXO PESO AO NASCER
INDUZIDO POR RESTRIÇÃO ALIMENTAR *IN UTERO*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientador: Richardt Gama Landgraf

Coorientadora: Ma. Gabriela Araujo de Azevedo

DIADEMA

2023

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Nogueira, Gabriela Martins de Oliveira
Parâmetros fisiometabólicos do animais de baixo peso ao nascer
induzido por restrição alimentar in utero / Gabriela Martins de Oliveira
Nogueira. -- Diadema, 2023.
44 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências
Biológicas) - Universidade Federal de São Paulo - Campus
Diadema, 2023.

Orientador: Richardt Gama Landgraf
Coorientadora: Gabriela Araújo de Azevedo

1. low birth weight. 2. food restriction. 3. fetal programming. 4. rat.
I. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas - ICAQF
Curso de Ciências Biológicas

Coordenador do Curso de Ciências Biológicas:
Prof. Dr. Marcelo Nogueira Rossi

Coordenadora do Núcleo Docente Estruturante:
Prof^a. Dr^a. Carla Poselli Bruniera

Coordenador da UC Estágio Supervisionado II:
Prof. Dr. Marcelo Afonso Vallim

GABRIELA MARTINS DE OLIVEIRA NOGUEIRA

**PARÂMETROS FISIOMETABÓLICOS DOS ANIMAIS DE BAIXO PESO AO NASCER
INDUZIDO POR RESTRIÇÃO ALIMENTAR *IN UTERO***

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

COMISSÃO JULGADORA:

Dr. Alexandre de Castro Keller

Universidade Federal de São Paulo

Dra. Karin Argenti Simon

Universidade Federal de São Paulo

Dr. Richardt Gama Landgraf

Universidade Federal de São Paulo

Professor Orientador - Presidente da Banca Examinadora

Diadema, Vinte Sete de Junho de Dois Mil e Vinte Três

Dedico este trabalho a todos que me auxiliaram nesta grande caminhada, principalmente ao meu namorado que sempre esteve ao meu lado, e nossa gatinha Kiara, por todo suporte emocional com seus 'ronrons'.

RESUMO

Programação fetal consiste em alterações no ambiente intrauterino, gerando uma resposta adaptativa ao estímulo em um momento crítico do desenvolvimento do organismo, tais alterações impactam na vida adulta, podendo gerar um desequilíbrio metabólico, acarretando em uma predisposição à doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, doenças neurológicas e até mesmo transtornos psiquiátricos. O estresse durante a gestação, como por exemplo uma restrição alimentar, gera mecanismos adaptativos no recém nascido, como o baixo peso ao nascer seguido de um ganho de peso acelerado em seus primeiros dias de vida. Podemos observar também o aumento do metabolismo de carboidratos, causando aumento do acúmulo de gordura no tecido adiposo, favorecendo o surgimento de doenças crônicas, como resistência à insulina, diabetes, obesidade.

Este trabalho tem como objetivo revisar sobre algumas consequências fisiometabólicas da programação fetal causada por restrição alimentar na gestação. Foram selecionadas quatro palavras chaves, “low birth weight”, “food restriction”, “fetal programming” e “rat”, pesquisadas associadas na base de dados PubMed. Foram adicionados ao trabalho 46 artigos dentre os 49 resultados, publicados de 1990 a 2023.

Palavras-chave: “low birth weight”, “food restriction”, “fetal programming”, “rat”

ABSTRACT

Fetal programming consists of changes in the intrauterine environment, generating an adaptive response to the stimulus at a critical moment in the body's development, such changes impact in adult life, and can generate a metabolic imbalance, leading to a predisposition to cardiovascular diseases, diabetes, obesity, neurological and even psychiatric disorders. Stress during pregnancy, such as a dietary restriction, generates adaptive mechanisms in the newborn, such as low birth weight followed by accelerated weight gain in the first days of life. We can also observe the increase in the metabolism of carbohydrates, causing an increase in the accumulation of fat in the adipose tissue, favoring the appearance of chronic diseases, such as insulin resistance, diabetes, obesity.

This work aims to review some physiometabolic consequences of fetal programming caused by dietary restriction during pregnancy. Four keywords were selected, "low birth weight", "food restriction", "fetal programming" and "rat", searched associated in the PubMed database. 46 articles were added to the work among the 49 results, published from 1990 to 2023.

Keywords: "low birth weight", "food restriction", "fetal programming" and "rat"

LISTA DE ABREVIACÕES

CIUR	Crescimento Intrauterino Retardado
MUN	Desnutrição materna (Maternal Undernutrition)
POF	Superalimentação pós natal (Postnatal overfeeding)
PCR-RT da polimerase	Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia
Co Q10	Coenzima Q10 ou Ubiquinona 10
S-HT	5-hidroxitriptamina, serotonina
5-HT2CR	5-hydroxytryptamine 2C receptor
BDNF	Fator Neurotrófico derivado do cérebro (Brain-derived neurotrophic factor)
GD	Dia de gestação (Gestational day)
HFD	Dieta alta em gordura (High-fat diet)
UCS	Estresse crônico imprevisível (Unpredictable chronic stress)
SRA	Sistema renina-angiotensina
IGF	Fator de crescimento insulínico
HIF-1a	Fator induzível por hipóxia-1 α

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
4.2 RESTRIÇÃO E OS PARÂMETROS FISIOMETABÓLICOS	19
4.3 RESTRIÇÃO ALIMENTAR E O SISTEMA IMUNE	27
4.4 RESTRIÇÃO ALIMENTAR E PARÂMETROS NEUROLÓGICOS	27
4.5 RESTRIÇÃO ALIMENTAR E SUPLEMENTAÇÃO	29
5. CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

Com base nos estudos sobre a biologia do desenvolvimento, sabemos que eventos no período intrauterino podem determinar a predisposição de doenças crônicas na vida adulta. A partir de estudos de modelos experimentais, é possível observar que a resposta fisiológica é modulada a partir da dieta e da suplementação, durante o momento intrauterino, esta modulação, chama-se programação fetal (RAGONESI *et al*, 1997)

O conceito de programação fetal iniciou-se a partir da hipótese de BARKER (1989), que após observações epidemiológicas propõe que doenças metabólicas e cardiovasculares não são somente adquiridas pela carga genética ou de maus hábitos de vida, mas que existe um período crítico, ainda no ambiente intrauterino, onde fatores como o uso de drogas de abuso, infecções congênitas, gestação múltipla, hipóxia, deficiências em vitaminas essenciais e minerais, restrição calórica e proteica, e excesso de glicocorticóides, instigam o crescimento intrauterino retardado (CIUR), (GIL, 2016 *apud* ERGAZ *et al.*, 2005; VO e HARDY, 2012).

NEEL (1962) descreveu e BARKER (1991) estabeleceu a hipótese do fenótipo econômico (ou fenótipo poupador), onde a restrição alimentar materna implica em uma resposta adaptativa do feto, ocasionando mudanças metabólicas, adaptando-se às condições intrauterinas. Essa adaptação para a sobrevivência *in utero* permanece na vida pós natal, sendo prejudicial e podendo facilitar o desenvolvimento de doenças crônicas desde obesidade, hipertensão, resistência à insulina; doenças cardiovasculares e até mesmo aumentar a chance de desenvolver transtornos psiquiátricos (AZEVEDO, 2016 *apud* BARKER *et al.*, 1993 ;KYLE e PICHARD, 2006).

O crescimento intrauterino retardado (CIUR) pode resultar em um feto com baixo peso ao nascer. Diversos mecanismos de adaptação atuam sob estes recém nascidos com baixo peso, tal qual o aumento no metabolismo de carboidratos,

aumento consequente da adiposidade e maior propensão a doenças crônicas, como obesidade, diabetes tipo 2 e resistência à insulina, entre outras (RIBEIRO, 2015)

Dito isso, ao realizar o levantamento bibliográfico, nota-se a extrema importância dos estudos realizados em relação às consequências fisiometabólicas da restrição alimentar em útero, e ainda sim, existem poucos trabalhos revisando este tipo de modelo de programação fetal, dado que, por exemplo, ao realizar a pesquisa bibliográfica, foram encontrados somente quatro artigos de revisão, sendo eles específicos, não um compilado de informações sobre as consequências fisiometabólicas de uma forma geral.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem o objetivo de revisar quais as consequências fisiometabólicas, cardiovasculares, neurológicas e comportamentais dos animais submetidos a programação fetal causada por restrição alimentar na gestação.

Com caráter exploratório e explicativo, esta revisão busca identificar e analisar de forma comparativa as informações sobre o modelo de programação fetal causado por restrição alimentar.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para fundamentar a base de dados teóricos neste trabalho, foi necessário consultar os descritores e as palavras-chave para descobrir qual se encaixaria melhor no objetivo do trabalho.

Foram utilizadas quatro palavras-chave, pesquisadas em conjunto na base de dados PubMed, “low birth weight”, “food restriction”, “fetal programming” e “rat”. Foram obtidos quarenta e nove artigos publicados no período de 1990 a 2023. Dentre estes, dois foram descartados por serem incompatíveis com o objetivo deste trabalho.

Sabendo que os descritores são termos padronizados definidos por especialistas para identificar assuntos nos artigos científicos, consultamos a biblioteca virtual em saúde DeCS/MeSH - Descritores em Ciências da Saúde, e ao pesquisar pelos termos que englobam as palavras-chave previamente escolhidas, foram encontrados, respectivamente, os seguintes termos: “Low Birth Weight”, nenhum resultado correspondente para “Food Restriction”, “Fetal Development” e “Rat”. Foram encontrados quarenta e seis artigos, publicados nos anos 1990 a 2023, muitos deles já inclusos na pesquisa com palavras-chave.

Por fim, percebeu-se que as palavras-chave foram a melhor forma de fomentar a base de dados deste trabalho.

Após este processo e a leitura dos artigos, foi realizado um fichamento, separando-os de acordo com a metodologia, a restrição alimentar e os parâmetros fisiológicos, cardiovasculares, neurológicos e comportamentais. A seguir, as tabelas apontando dos artigos encontrados ao pesquisar as palavras-chave no pubmed, sendo separadas em sete categorias para facilitar o entendimento, parâmetros fisiometabólicos (**tabela 1**), neurológicos (**tabela 2**), cardiovasculares (**tabela 3**), a relação com o metabolismo de carboidratos (**tabela 4**), puberdade (**tabela 5**), suplementação ou administração de substâncias (**tabela 6**) e a correlação com a obesidade (**tabela 7**) e dados imunológicos (**tabela 8**).

Tabela 1- Parâmetros fisiometabólicos

Parâmetros Fisiometabólicos	Ano	Autor
Glucose metabolism and beta-cell mass in adult offspring of rats protein and/or energy restricted during the last week of pregnancy	1999	Bertin <i>et al</i>
Effect of ageing on beta-cell mass and function in rats malnourished during the perinatal period	1999	Garofano <i>et al</i>
Programming of hepatic and peripheral tissue insulin sensitivity by maternal protein restriction	1999	Ozanne <i>et al</i>
Influence of intrauterine undernutrition on the development of hypercholesterolemia in an animal model	2000	Szitányi <i>et al</i>
Both food restriction and high-fat diet during gestation induce low birth weight and altered physical activity in adult rat offspring: the "Similarities in the Inequalities" model	2005	Cunha <i>et al</i>
The association between birthweight and longevity in the rat is complex and modulated by maternal protein intake during fetal life	2006	Langley-Evans <i>et al</i>
A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat	2006	Zambrano <i>et al</i>
Low birth weight in response to salt restriction during pregnancy is not due to alterations in uterine-placental blood flow or the placental and peripheral renin–angiotensin system	2008	Leandro <i>et al</i>
Effects of maternal dietary manipulation during different periods of pregnancy on hepatic glucogenic capacity in fetal and pregnant rats near term	2009	Franko <i>et al</i>
Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation	2009	Elmes <i>et al</i>

Moderate developmental undernutrition: Impact on growth and cognitive function in youth and old age	2010	Gilbert <i>et al</i>
Effect of Fetal Undernutrition and Postnatal Overfeeding on Rat Adipose Tissue and Organ Growth at Early Stages of Postnatal Development	2015	De munoz-valverde <i>et al</i>
Maternal undernutrition induces premature reproductive senescence in adult female rat offspring	2015	Khorram <i>et al</i>
A proteomics-metabolomics approach indicates changes in hypothalamic glutamate-GABA metabolism of adult female rats submitted to intrauterine growth restriction	2019	Pedroso <i>et al</i>

Tabela 2- Parâmetros neurológicos

Parâmetros neurológicos	Ano	Autor
A low-protein isocaloric diet during gestation affects brain development and alters permanently cerebral cortex blood vessels in rat offspring	1999	Bennis-Taleb <i>et al</i>
Gestational Programming of Offspring Obesity: A Potential Contributor to Alzheimers Disease	2007	Ross <i>et al</i>
5-HT2A and 5-HT2C receptors as hypothalamic targets of developmental programming in male rats	2016	Martin-Gronert <i>et al</i>
The long-term effect of maternal dietary protein restriction on 5-HT 1A receptor function and behavioral responses to stress in adulthood	2023	Minabe <i>et al</i>
The timing of "catch-up growth" affects metabolism and appetite regulation in male rats born with intrauterine growth restriction	2009	Coupé <i>et al</i>
Prenatal food restriction induces neurobehavioral abnormalities in adult female offspring rats and alters intrauterine programming (revisão)	2022	Mendez <i>et al</i>

Tabela 3- Parâmetros cardiovasculares

Parâmetros Cardiovasculares	Ano	Autor
Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension?	1995	Mackenzie <i>et al</i>
Intrauterine programming of hypertension in the rat: nutrient interactions	1996	Langley Evans
Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats	2001	Woods <i>et al</i>
Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy	2009	Harrison; Langley-Evans
Maternal Protein Restriction Increases Respiratory and Sympathetic Activities and Sensitizes Peripheral Chemoreflex in Male Rat Offspring	2015	De Brito <i>et al</i>
Impact of Zinc Deficiency During Prenatal and/or Postnatal Life on Cardiovascular and Metabolic Diseases: Experimental and Clinical Evidence	2022	Abregú <i>et al</i>

Tabela 4- Relação com o metabolismo de carboidratos

Metabolismo de Carboidratos	Ano	Autor
Maternal protein restriction early or late in rat pregnancy has differential effects on fetal growth, plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) and liver IGF-I gene expression	1995	Muaku
Postnatal catch-up growth induced by growth hormone and insulin-like growth factor-I in rats with intrauterine growth retardation caused by maternal protein malnutrition	1997	Muaku <i>et al</i>
Postreceptor crosstalk on PI3K/Akt between GH and insulin in non-catch-up growth rats born small for gestational age	2008	Huang <i>et al</i>
Ingestion of Carbohydrate-Rich Supplements during Gestation Programs Insulin and Leptin Resistance but not Body Weight Gain in Adult Rat Offspring	2012	Beck <i>et al</i>

Tabela 5- Puberdade

Puberdade	Ano	Autor
The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats	2000	Engelbregt <i>et al</i>
Factors Affecting Onset of Puberty	2002	Delemarre- Van de Waale <i>et al</i>

Tabela 6- Suplementação ou administração de substâncias

Suplementação ou administração de substâncias	Ano	Autor
Excess and deficient omega-3 fatty acid during pregnancy and lactation cause impaired neural transmission in rat pups	2008	Church <i>et al</i>
Retinoic acid enhances nephron endowment in rats exposed to maternal protein restriction	2007	Makrakis <i>et al</i>
Calcium supplementation does not rescue the programmed adult bone deficits associated with perinatal growth restriction	2010	Romano <i>et al</i>
Effects of thiamine deficiency on food intake and body weight increment in adult female and growing rats	2012	Abdoulaye <i>et al</i>
Coenzyme Q10 prevents hepatic fibrosis, inflammation, and oxidative stress in a male rat model of poor maternal nutrition and accelerated postnatal growth	2016	Tarry- Adkins <i>et al</i>
Maternal supplementation with citrulline or arginine during gestation impacts fetal amino acid availability in a model of intrauterine growth restriction (IUGR)	2020	Bourdon <i>et al</i>

Tabela 7- Correlação com a obesidade

Obesidade	Ano	Autor
Association of disproportionate growth of fetal rats in late gestation with raised systolic blood pressure in later life	1996	Langley-Evans <i>et al</i>

Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat	1996	Langley-Evans
Adipose tissue gene expression profiling reveals distinct molecular pathways that define visceral adiposity in offspring of maternal protein-restricted rats	2005	Guan <i>et al</i>
Sex differences in sensitivity to beta-adrenergic agonist isoproterenol in the isolated adult rat heart following prenatal protein restriction	2009	Elmes <i>et al</i>
Protein restriction during pregnancy induces hypertension and impairs endothelium-dependent vascular function in adult female offspring	2009	Sathishkumar <i>et al</i>
Comparison of two models of intrauterine growth restriction for early catch-up growth and later development of glucose intolerance and obesity in rats	2010	Shahkhalili <i>et al</i>
Is the adipose tissue a key target of developmental programming of adult adiposity by maternal undernutrition?	2012	Lukaszewski <i>et al</i>

Tabela 8- Dados imunológicos

Dados Imunológicos	Ano	Autor
Intrauterine growth restriction leads to a high-corticosterone producing offspring: An implication for pulmonary infection susceptibility	2021	Gil et al

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.2 RESTRIÇÃO E OS PARÂMETROS FISIOMETABÓLICOS

A desnutrição em um período tão crítico como o intrauterino, promove uma adaptação do organismo para sobreviver nessas condições. Para investigar os mecanismos da restrição do crescimento intrauterino (CIUR) e a predisposição a doenças metabólicas crônicas na vida adulta, foram desenvolvidos diferentes modelos experimentais com animais nas últimas décadas, especialmente aqueles que envolvem a oclusão uterina, a alimentação pré natal, a restrição de proteínas e a exposição a diferentes hormônios, ou a hipóxia durante a gestação (SHAHKHALILI *et al.*, 2010). Há pesquisas que indicam que as consequências adversas do ambiente intrauterino ainda podem ser transmitidas transgeracionalmente de mãe para filha para a prole da segunda geração (ZAMBRANO *et al.*, 2005).

A restrição alimentar nas fêmeas prenhas Wistar resulta em uma severa perda de peso durante a gestação, e por consequência um baixo peso ao nascer devido a baixa disponibilidade de nutrientes transportados para a placenta (LANDGRAF *et al.*, 2005).

Segundo SHAHKHALILI *et al.* (2010), a escolha do modelo é baseada na experiência do pesquisador e aspectos práticos do desenvolvimento dos modelos experimentais, no entanto, o autor defende que não se sabe até que ponto os modelos CIUR replicam a restrição de crescimento fetal em humanos e suas consequências metabólicas posteriores. Shahkhalili e colaboradores compararam dois modelos de CIUR: a restrição alimentar materna e a exposição à dexametasona. As duas situações resultaram em filhotes com peso baixo ao nascer, porém, os resultados indicaram que a restrição é um modelo mais sensível do que a exposição à dexametasona para investigar as consequências do CIUR e do posterior crescimento acelerado, além

disso, o estudo demonstrou que a deficiência posterior na homeostase da glicose está associada com a rápida e precoce recuperação do crescimento durante o período de amamentação (SHAHKHALILI *et al.*, 2010).

ZAMBRANO (2006), em seu estudo comparativo, cita cinco tipos de restrições alimentar, (1) a exposição fetal à níveis de glicocorticóides elevados para o atual estágio de desenvolvimento (ZAMBRANO *apud* NYIRENDA *et al* 2001) (2) Restrição global de nutrientes (ZAMBRANO *apud* GAROFANO 1997, 1998), (3) Exposição materna a dietas, proteicas ou com alto teor de gordura (ZAMBRANO *apud* STEWART 1975; OZANNE 1996; REUSENS & REMACLE 2001),, (4) Restrição do fluxo sanguíneo uterino (ZAMBRANO *apud* SIMMONS 2001) e (5) diabetes gestacional experimental (ZAMBRANO *apud* HOLEMANS *et al.*, 1997; HOLEMANS *et al.*, 2003). O nível de nutrição disponível na gestação e lactação desempenha um papel importante na determinação do fenótipo metabólico da prole e os efeitos com maior probabilidade de serem prejudiciais a longo prazo ocorrem nos filhotes cujas mães foram restringidas durante a gravidez e receberam uma dieta abundante durante a lactação (ZAMBRANO, 2006).

No mesmo ano, Zambrano realizou um estudo comparativo induzindo o baixo peso ao nascer, onde as fêmeas eram divididas inicialmente em dois grupos, (i) controle - 20% proteína - e (ii) restritas - 10% de proteína. No pós natal, as genitoras foram divididas em quatro grupos: (i) Fêmeas que inicialmente receberam a dieta controle na prenhez, permanecem com a mesma alimentação na lactação; (ii) Fêmeas restritas, permanecem restritas; (iii) Fêmeas que na prenhez receberam dieta controle, na lactação passaram a receber a dieta restrita; e por fim, (iv) Fêmeas antes restritas, após o nascimento dos filhotes, passam a ter dieta controle até o desmame. Zambrano, concluiu que a restrição proteica durante a gestação e a lactação tem a capacidade de alterar o crescimento pós fetal, o apetite, colesterol, o metabolismo da glicose e a resistência à insulina.

O modelo comumente utilizado na programação fetal por restrição alimentar em útero consiste na alteração de cerca de 50% na quantidade calórica-proteica durante toda a gestação, e após o nascimento dos filhotes restabelecer a dieta *ad libitum* (LANDGRAF *et al.*, 2008; LANDGRAF *et al.*, 2012; GIL *et al.*, 2021). Contudo, existem

outros modelos de restrição, elas podem ser comparativas em mais de um tipo de dieta exceto controle (*ad libitum*), por exemplo, a análise de ambos extremos nutricionais, onde um grupo recebe 50% da dieta padrão do grupo controle e outro recebe uma dieta com alto teor de gordura e proteína, permanecendo desta forma desde o décimo dia de prenhez até o desmame dos filhotes (CUNHA *et al.*, 2015). Podemos citar o modelo do estudo de GIL *et al.*, publicado em 2021 onde a metodologia é administrar a dieta citada anteriormente, junto da mimetização de uma infecção pulmonar nestes ratos, já na vida adulta, para avaliar a qualidade da resposta imune destes indivíduos que sofreram a desnutrição intrauterina, e mensurar sua suscetibilidade a infecções pulmonares.

O conceito de programação metabólica defende que existe um período chave do desenvolvimento onde é capaz de determinar o controle de energia por programar o comportamento alimentar e o gasto energético (COUPÉ *et al.*, 2009). Coupé B indica que o desenvolvimento intrauterino restrito não necessariamente precisa do crescimento pós natal acelerado para gerar alterações metabólicas por programação fetal, mas que a programação metabólica ocorreu no útero e esta foi responsável por alterações do comportamento alimentar quanto pelo maior nível de insulina em adultos.

O modelo utilizado por CUNHA (2015) foi baseado no modelo de restrição descrito por DESAI *et al.*, onde foram elaborados três grupos, representando os extremos nutricionais durante a gestação: (i) controle (ii) 50% de restrição alimentar (iii) dieta com alto teor de gordura e proteína. Após o nascimento dos filhotes, foram selecionados oito deles, sendo quatro fêmeas e quatro machos, e reatribuído as dietas (gestação/ lactação): Controle/ Controle; Restrição/Restrição; Alto teor/ Alto teor; Controle/Restrição; Restrição/ Controle; Controle/ Alto teor; Alto teor/ Controle. Nos grupos que obtiveram a restrição alimentar durante a gestação, foi observado um aumento do consumo de alimento e conseqüentemente o crescimento acelerado destes animais, resultando em distúrbios metabólicos, como obesidade, aumento da massa de gordura corporal e resistência à insulina (DESAI, 2005). CUNHA *et al.*, ao analisar o grupo alimentado com a dieta de alto teor de gordura, obteve o resultado de que esta forma de alimentação durante a gestação pode acarretar em uma pequena redução do peso dos filhotes ao nascer e obteve resultados que corroboram sua

hipótese de que a programação fetal por ambos os modelos que representam os dois extremos nutricionais, a desnutrição e a alimentação com altos níveis de gordura induzem a restrição no crescimento intrauterino. Além disso, o grupo que recebeu a dieta com alto teor de gordura e proteína teve uma maior taxa de mortalidade neonatal.

MUNOZ-VALVERDE *et al.*, (2014), ao investigar sobre os efeitos da desnutrição fetal e da superalimentação no pós natal em ratos e suas consequências no tecido adiposo e no amadurecimento dos órgãos no primeiros estágios do desenvolvimento pós natal, utilizou o modelo de restrição alimentar reduzindo em 50% a dieta padrão até a lactação (grupo denominado MUN) e a superalimentação no pós natal (POF) foi induzida reduzindo o número da ninhada. Seus resultados indicaram que os animais, independentemente do sexo, que foram alimentados com a dieta MUN, apresentaram baixo peso ao nascer juntamente com crescimento acelerado para alcançar o tamanho considerado normal para a idade do animal, maiores níveis de glicemia, maior peso do fígado, maiores níveis de gordura branca, aumento do peso ventricular e nos machos, redução do peso dos rins. Enquanto, no grupo POF, crescimento acelerado, maiores níveis de glicemia, maior peso do fígado e gordura branca, e nenhuma alteração no peso do coração e dos rins. O autor concluiu que o crescimento acelerado, com ou sem a desnutrição fetal, induz a programação de alterações metabólicas significativas e que a desnutrição é um fator decisivo para o desenvolvimento de anomalias cardíacas.

PEDROSO *et al.*, (2019), investigou a CIUR e a sua relação com distúrbios metabólicos, obesidade e distúrbios do hipotálamo. Em seu estudo, a programação fetal, como já visto anteriormente em outros trabalhos, foi dada pela redução de 50% da ingestão de proteína durante a gestação e *ad libitum* na lactação. Após os quatro meses de idade a prole feminina foi eutanasiada e os hipotálamos passaram por espectrometria de massa direcionada. O resultado dos experimentos foi que as fêmeas submetidas ao CIUR possuíam maior adiposidade corpórea e maiores níveis de glicemia, no entanto, peso corporal e ingestão de alimentos normais para a idade e espécie. Ademais, o CIUR modulou significativamente 28 proteínas hipotalâmicas e 7 metabólitos hipotalâmicos, intervindo no ciclo glutamato-glutamina, podendo estar relacionados com a programação da obesidade e da hiperglicemia em ratas (PEDROSO *et al.*, 2019)

O glucagon está entre principais hormônios envolvidos no metabolismo da glicose e a tiamina (vitamina B1) é uma coenzima precursora para o metabolismo da glicose pois é capaz de influenciar a função pancreática e a produção de inulina (GODFREY *et al.*, 2000), contudo o papel fisiológico de fato desempenhado pela vitamina B1 não foi propriamente investigado.

Sabendo disso, BÂ (2012) comparou os efeitos da deficiência em tiamina nas ratas Wistar. Seus resultados foram uma acentuada redução na ingestão de alimentos e no peso corporal destes animais, podendo ter este perfil revertido rapidamente com a reversão da dieta. Já os ratos expostos a esta dieta de restrição à tiamina durante as diferentes janelas de tempo, pré natal, perinatal e pós natal, resultaram em baixo peso ao nascer e crescimento retardado.

Nadia, em 1999 submeteu os animais à dieta isocalórica para avaliar se ocorriam mudanças na vascularização nas Ilhotas de Langerhans. Este tipo de desnutrição ocasionou o baixo peso ao nascer e menos vascularização no cérebro e no pâncreas. A autora, então, avaliou a possibilidade de reversão do quadro dos animais ao retornar a alimentação padrão e seus resultados foram positivos, todas as mudanças exceto a vascularização cerebral foram revertidas para os padrões normais para a espécie.

Um modelo de programação fetal de alimentação pobre em proteínas, é capaz de ocasionar a hipertensão arterial através de um mecanismo dependente de glicocorticóides, e ainda, esta dieta pode expor o feto aos efeitos de corticosteróides maternos (LANGLEY-EVANS, 1996). DE BRITO ALVES *et al.* (2015), ao investigar os efeitos de uma dieta com baixo teor de proteína durante a gravidez e lactação e suas implicações nas atividades simpáticas, respiratórias e na sensibilidade quimiorreflexa na prole, obteve os resultados que indicam uma hiperatividade simpática-respiratória e respostas periféricas amplificadas através de mecanismos dependentes de HIF-1a, que precedem o início da hipertensão em ratos jovens expostos à desnutrição proteica (DE BRITO ALVES *et al.*, 2015). Este modelo de restrição pode programar a atividade simpática cardíaca, explicando a maior susceptibilidade à lesão de isquemia-reperfusão em homens sujeitos a desnutrição fetal.

Langley- Evans, possui diversos artigos publicados na área, especialmente sobre o modelo de restrição fetal com restrição em proteína. Em um estudo, publicado pelo mesmo em 2006, junto de Sculley , teve o objetivo de investigar a correlação entre a programação em diferentes estágios do desenvolvimento e a expectativa de vida. Seus resultados afirmaram que a restrição na dieta em proteínas, reduziu a expectativa de vida de fêmeas e machos. O baixo peso ao nascer, aumentou a longevidade, enquanto por outro lado, o crescimento rápido pós natal, apresentou um efeito prejudicial. Desta forma, os autores afirmam que a programação fetal é importante para o entendimento do processo de envelhecimento.

BERTIN *et al.* (1999) analisou os efeitos da dieta restrita em proteínas durante a última semana de gestação. Bertin e seus colaboradores chegaram à conclusão que a dieta hipoproteica ocasionou o baixo peso ao nascer, e observou uma diminuição de células B, podendo indicar uma menor tolerância à glicose. Também em 1999, Garofano, Czernichow e Brénant , investigaram a desnutrição precoce e as funções das células-beta, e obtiveram resultados semelhantes a BERTIN *et al.*, chegando a conclusão que a desnutrição fetal programa o desenvolvimento das células-beta, de forma negativa, diminuindo sua quantidade, podendo gerar a intolerância a glicose.

FRANKO *et al.* investigou se estes distúrbios no metabolismo de glicose devido ao baixo peso ao nascer estão presentes antes do nascimento. Para isto, os ratos foram divididos em dois grupos experimentais, os que receberam a dieta ad libitum e os que receberam a dieta isocalórica, pobre em proteínas e rica em carboidratos, em diferentes períodos da gestação. Somente os fetos das fêmeas alimentadas com a dieta isocalórica, no final ou durante a gestação, apresentaram menor peso corporal e placentários, e maior atividade das enzimas gliconeogênicas, glicose-6-fosfatase e fosfoenolpiruvato carboxicinase. Portanto, os autores concluíram que uma dieta isocalórica pobre em proteínas e rica em carboidratos, durante o final da gravidez, pode regular positivamente a capacidade glicogênica hepática fetal e materna.

Os néfrons, unidades funcionais dos rins e responsáveis pela remoção de resíduos metabólicos e excesso de água do sangue, também são afetados pela programação fetal. MACKENZIE (1995), em sua revisão, relaciona o número de néfrons com o risco de desenvolver hipertensão arterial. A dieta restrita em proteína

diminui o número de néfrons, e ao realizar um mecanismo compensatório para manter as funções renais, a pressão sanguínea dentro dos néfrons é aumentada para manter a perfusão glomerular desencadeando um ciclo, onde a perda progressiva de néfrons, aumenta a pressão arterial, resultando na perda de mais néfrons e eventualmente resultando em hipertensão(HARRISON; LANGLEY-EVANS, 2008).

WOODS (2001) teve como objetivo verificar se a hipertensão na fase adulta pode ter se iniciado durante o desenvolvimento, através de uma supressão do sistema renina-angiotensina (SRA) fetal e neonatal, ocasionando em uma diminuição no número de néfrons. Para responder sua hipótese, o autor aplicou o modelo de restrição proteica e seus resultados apontaram que ocorre supressão no SRA intrarenal do recém nascido, por conta de restrição proteica perinatal e conseqüentemente levam a uma baixa de glomérulos, aumento glomerular e hipertensão na fase adulta.

MAKRAKIS et. al., em 2007 publicou um estudo onde administra o ácido retinóico no meio da gestação em ratas expostas ao modelo de restrição de proteínas. Os filhotes nascidos de ratas com restrição de proteínas, apresentaram um número de néfrons muito reduzido quando comparado ao controle, já animais nascidos de mães nas mesmas condições, porém sendo expostos ao ácido retinóico, não apresentaram alterações no número de néfrons, ou seja, podemos afirmar que uma única dose de ácido retinóico, restaurou o número de néfrons ao normal.

Para analisar a resposta metabólica em relação a restrição do sal durante a prenhez e alterações no fluxo sanguíneo útero-placentário ou no espaço placentário e no sistema renina-angiotensina periférico, SANDRA (2008) iniciou o experimento com a dieta contendo maiores níveis de sal após as fêmeas completarem oito semanas de idade e durante este período todas elas receberam a dieta padrão, e após este período foram divididas em três grupos: (i) dieta com baixo consumo de sal (0,15% NaCl), (ii) Consumo padrão de sal (1,3% NaCl) e por fim, (iii) Alto consumo de sal (8%NaCl). No dia 14 de gestação, foram coletadas amostras de urina e sangue para determinar os níveis de sódio, potássio e creatinina. Após 19 dias de gestação, foram aferidos a pressão arterial, o fluxo sanguíneo e o peso, depois, amostra sanguínea foi coletada, os fetos pesados e a placenta, foi armazenada para posteriormente passar por RT-PCR para quantificação e determinação das enzimas conversoras de angiotensina.

Os autores, por fim, associaram a dieta com baixo teor de sal e o baixo peso ao nascer com um baixo peso da placenta.

SZITÁNYI (2000) afirma que a programação fetal pode predispor a aterosclerose prematura, doença a qual ocorre a deposição de material gorduroso nas paredes das artérias, ocasionando um espessamento que as torna menos elásticas. Para testar a relação da desnutrição intrauterina com o desenvolvimento de hipercolesterolemia, a autora e colaboradores utilizaram ratos fruto de cruzamento seletivo com altos níveis de colesterol (SZITÁNYI, 2000 apud POLEDNE 1986). Os animais foram separados em dois grupos, o controle e o grupo chamado “hipertrófica”. No grupo submetido a programação fetal, houve a redução da quantidade calórico-proteica em 30% durante a segunda e terceira semana de gestação. A dieta de colesterol era composta de 2% de colesterol cristalino dissolvido e 5% de gordura de boi. Este modelo demonstrou a correlação da desnutrição intrauterina e o desenvolvimento de hipercolesterolemia e desencadear uma sensibilidade a uma dieta com alto níveis de colesterol, podendo favorecer o desenvolvimento desta doença.

Levando em consideração que ácidos graxos durante a gravidez pode trazer diversos benefícios ao feto e diminuir a gravidade de partos prematuros, CHURCH (2008) analisou os malefícios do excesso e a falta do ômega-3 durante a prenhez e lactação. Seus estudos apontaram que os efeitos colaterais da falta de ômega 3 são menos danosos do que o excesso de seu consumo, que leva a um retardo na transmissão neural e uma restrição de crescimento pós natal. Concluindo que o uso sem supervisão médica, inadequada, ou em excesso é comprovadamente desaconselhada.

A nutrição materna no desenvolvimento fetal têm um papel na determinação de sua resistência ao estresse e também as condições psiquiátricas causadas pelo estresse, como depressão e ansiedade. WENRUI *et al.*, em 2018, experimentou a correlação da síntese do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT), um dos responsáveis por controlar o apetite e a influência da dieta materna sobre este. Os autores obtiveram resultados que corroboram suas hipóteses, pois o grupo experimental exibiram níveis séricos elevados de 5-HT associado a níveis reduzidos de 5-HT 2 CR, receptor primário do 5-HT, podendo agir no hipotálamo fetal, neonatal e

adulto, influenciando no apetite, diminuindo a sensibilidade à supressão do apetite na idade adulta, aumentando a propensão de desenvolver doenças como a obesidade.

GUAN *et al.* (2005) investigou a expressão gênica do tecido adiposo, mais precisamente, se a desnutrição precoce levou ao desenvolvimento de adiposidade visceral. Os autores utilizaram o modelo de restrição de proteína e seus resultados corroboram sua hipótese, esta restrição é capaz de programar a suscetibilidade à adiposidade visceral na prole de ratos adultos.

4.3 RESTRIÇÃO ALIMENTAR E O SISTEMA IMUNE

A desnutrição está intimamente ligada a um sistema imune comprometido, podendo aumentar a suscetibilidade a doenças infecciosas. Deficiência em piridoxina, ácido fólico e nas vitaminas A, C e E, diminuem as respostas de anticorpos e dos linfócitos (LANDGRAF *et al.*, 2008 *apud* STEINMAN, 2002; AKBAR *et al.*, 1999). Pensando nisso, Landgraf *et al.* associou a desnutrição intrauterina, seguida de baixo peso ao nascer, com a resposta imune e o desenvolvimento de inflamação alérgica pulmonar. Posteriormente, os autores investigaram os efeitos da desnutrição sobre um modelo de inflamação alérgica pulmonar em ratos. A desnutrição foi programada seguindo o modelo de restrição alimentar com redução de 50% da quantidade proteica calórica padrão da dieta dos animais de laboratório, e após nove semanas de idade, foi administrado 50 µg de ovalbumina e nos dias 14 e 21 após a injeção, os animais foram expostos ao aerossol de ovoalbumina. A desnutrição intrauterina reduziu as células inflamatórias das vias aéreas nos ratos imunizados.

4.4 RESTRIÇÃO ALIMENTAR E PARÂMETROS NEUROLÓGICOS

O estudo realizado por GILBERT *et al.* (2010), por outro lado, indicou que uma desnutrição em níveis moderados em fetos, seguido por uma nutrição adequada nos

neonatais, não leva à obesidade na idade adulta. Contudo, sua pesquisa indica redução na habilidade locomotora e déficits no aprendizado.

MARTIN-GRONET (2016), realizou um estudo onde mostrou que a restrição alimentar proteica aumenta os níveis de serotonina no sangue das gestantes, na placenta e no cérebro do feto, levando a uma redução na sensibilidade a serotonina, prejudicando a regulação do apetite na vida adulta, gerando um aumento no consumo de alimentos.

BO, em 2018 investigou se a restrição alimentar pré-natal induz alterações neurocomportamentais, aumentando o risco de doenças neuropsiquiátricas em fêmeas devido à possíveis alterações na via de sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O modelo experimental utilizado nesta metodologia foi a redução de 50% da quantidade proteico-calórica em fêmeas Wistar a partir do dia de gestação (GD)11 ao 20, em relação ao grupo controle. Algumas fêmeas foram sacrificadas no GD20 e as restantes tiveram um parto natural e receberam uma dieta com alto teor de gordura (HFD) e metade do grupo foi exposto ao estresse crônico imprevisível(UCS) na semana pós natal. Todas as fêmeas adultas foram eutanasiadas. Após o dia 24 pós parto, o grupo restrito apresentou indícios comportamentais semelhantes à depressão em ratos adultos alimentados com a dieta alta em gordura, e alterações na morfologia do hipocampo. Ratos expostos a ambos (HFD/UCS) apresentaram alterações comportamentais de depressão e ansiedade e ainda mais danos no hipocampo. Por fim, os autores concluíram que a restrição alimentar intrauterina pode induzir anormalidades neurocomportamentais na prole adulta, ainda mais grave com a exposição ao estresse crônico, aumentando os níveis de glicocorticóides e consequentemente a diminuição da expressão de BDNF.

O crescimento é dado pela nossa herança genética e componentes do eixo Gh-IGF estão diretamente ligados com este processo. A restrição de proteína durante vários estágios da gravidez alteram o funcionamento do hormônio GH produzido pela hipófise ocasionando mudanças paralelas na expressão do fator de crescimento (IGF)-I e II nos fetos (MUAKU et. al.,1995; MARTINELLI *et al.*, 2008). Muaku (1997), demonstrou que a restrição alimentar de proteína durante a gestação pode causar um retardo de crescimento e mortalidade pós natal.

Com uma abordagem um pouco distinta das anteriormente citadas nesta revisão, DELEMARRE-VAN DE WAAL *et al.* (2002), analisa a desnutrição no período da puberdade, como visto em pacientes humanos anoréxicos ou pacientes com condições que prejudicam a absorção dos nutrientes e suas implicações na maturação dos órgãos e no crescimento propriamente dito. Neste estudo os autores ainda relacionam o baixo peso ao nascer com o adiantamento da puberdade em meninas, incluindo a idade da menarca. Já nos meninos o baixo peso ao nascer se relaciona a um desenvolvimento posterior. No modelo em ratos, as fêmeas pertencentes ao grupo do Crescimento Intrauterino Retardado davam início a puberdade mais tarde e tinham menor número de folículos, e nos machos também foi observado o início tardio da puberdade juntamente com função testicular prejudicada e níveis menores de testosterona, comparados ao modelo controle. Este estudo indica que a desnutrição precoce durante uma janela crítica de desenvolvimento pode ter efeitos duradouros sobre o desenvolvimento puberal, incluindo desenvolvimento gonadal em humanos e em ratos (DELEMARRE-VAN DE WAAL, 2002).

4.5 RESTRIÇÃO ALIMENTAR E SUPLEMENTAÇÃO

Para analisar os benefícios da coenzima Q10, TARRY-ADKINS (2016) utilizou um modelo semelhante ao utilizado por ZAMBRANO (2006). Levando em consideração que a desnutrição e o crescimento pós natal acelerado aumentariam a chance de desenvolver fibrose hepática, Tarry-Adkins apresentou a hipótese da reversão do quadro administrando o antioxidante coenzima Q10 (ubiquinona). Em seu modelo, a dieta das fêmeas restritas recebiam somente 8% de proteína e durante o pós natal, dois filhotes machos foram alimentados com pallets(controle), e dois outros machos, receberam a mesma dieta porém suplementada com Co Q10. Seus resultados sustentaram a hipótese descrita, a qual a restrição alimentar *in utero*, e o crescimento acelerado no pós natal, resultou em mais fibrose hepática na vida adulta, associada a estresse oxidativo, inflamação e hiperinsulinemia. A suplementação com a coenzima

Q10 resultou em uma resposta positiva, diminuindo o estresse oxidativo, inflamação e hiperinsulinemia, e prevenindo a fibrose hepática.

A suplementação da dieta materna com citrulina e/ou arginina durante a gestação aumenta o crescimento fetal em um modelo de CIUR induzido por restrição de proteína dietética materna no rato (BOURDON *et al.*, 2020). Posteriormente, Bourdon, tentou determinar se este mesmo modelo aumentaria a concentração de citrulina e arginina na circulação fetal, a expressão dos transportadores de aminoácidos placentários e a disponibilidade fetal de aminoácidos essenciais. Para obter as respostas para estas hipóteses, foi utilizado o modelo de dieta isocalórica ou isoproteica suplementada com arginina na água de beber durante a gestação. Os resultados apontam que a dieta com baixa ingestão de proteína diminuiu o peso fetal e placentário. Por outro lado, a suplementação com arginina e citrulina resultou em um aumento do peso fetal ao nascer. A partir disto os pesquisadores concluíram que esta suplementação melhora o desempenho fetal e sugerem ainda que a suplementação via oral em gestantes pode atingir a circulação fetal, a citrulina aumenta efetivamente a disponibilidade de arginina e que esta suplementação pode ser capaz de regular positivamente a expressão gênica de vários aminoácidos placentários (BOURDON *et al.*, 2020).

Mendes realizou um estudo recentemente, em 2022, onde, ao investigar o impacto da deficiência de zinco durante o pré natal e o pós natal em relação às doenças metabólicas e cardiovasculares, concluiu que a suplementação com zinco durante estes períodos críticos do desenvolvimento pode agir como prevenção e tratamento de distúrbios cardiovasculares, renais e metabólicos.

Já a suplementação com cálcio, estudada por ROMANO (2010) pode aumentar a densidade óssea em homens e mulheres com baixo peso ao nascer, porém, este aumento não é o suficiente para recuperar o tamanho e a força óssea que foram programados in utero, realçando que o ambiente intrauterino é crítico para a programação óssea.

5. CONCLUSÃO

Após a análise dos quarenta e sete artigos selecionados, conclui-se que a programação fetal possui diversas consequências metabólicas, neurológicas e comportamentais, dependendo do modelo experimental utilizado.

Na grande maioria dos artigos lidos, a restrição proteica materna, induz o baixo peso ao nascer e aparece como grande precursora de diversos distúrbios para o feto, incluindo hipertensão, obesidade, intolerância à glicose, retardo do crescimento, maior chance de morte neonatal, diminuição da expectativa de vida, dificuldade de aprendizado, menor regulação na percepção do apetite etc. Este modelo experimental é capaz auxiliar no entendimento do processo de desenvolvimento das doenças crônicas, auxiliando no entendimento do processo de surgimento das mesmas e até mesmo como evitar esta propensão.

Por outro lado,destaco a contribuição dos modelos experimentais de restrição alimentar para a medicina, mais especificamente a obstetrícia, pois os modelos de desnutrição seguidos de suplementação podem reverter e até mesmo prevenir o surgimento das doenças crônicas. Ressalto a importância destes estudos para o auxílio no entendimento do processo de surgimento de uma doença crônica, podendo ajudar a identificar o que aumenta a chance de desenvolver estas doenças a partir de atitudes cotidianas na vida das gestantes que podem influenciar na saúde e bem estar do feto após o nascimento e durante a vida adulta.

Este modelo experimental é a chave para descobrir formas de reverter estas doenças crônicas que atingem grande parte da população.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, G. **Ratos com baixo peso ao nascer apresentam maior suscetibilidade à infecções em modelo de sepse**. 2019. 62 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Diadema, 2019.

AZEVEDO, G. **Participação da corticosterona na inflamação aguda pulmonar em ratos de baixo peso ao nascer**. 2016 41 f. Trabalho de conclusão de curso - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Diadema, 2016.

BÂ, Abdoulaye. **Effects of thiamine deficiency on food intake and body weight increment in adult female and growing rats**. Behavioural pharmacology, v. 23, n. 5 and 6, p. 575-581, 2012.

BARKER, David J.P; OSMOND, Clive. **Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales**. The Lancet, v. 327, n. 8489, p. 1077-1081, 1986.

BARKER, David J.P *et al.* **Weight in infancy and death from ischaemic heart disease**. The Lancet, v. 334, n. 8663, p. 577-580, 1989

BARKER, D. J. *et al.* **The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life.** British Medical Journal, v. 306, n. 6875, p. 422-426, 1993.

BARKER, David J.P. **Fetal origins of coronary heart disease.** Bmj, v. 311, n. 6998, p. 171-174, 1995

BARKER, David J.P. **The origins of the developmental origins theory.** Journal of internal medicine, v. 261, n. 5, p. 412-417, 2007.

BECK, Bernard *et al.* **Ingestion of carbohydrate-rich supplements during gestation programs insulin and leptin resistance but not body weight gain in adult rat offspring.** Frontiers in Physiology, v. 3, p. 224, 2012.

BELTRAME, Diana; LONGO, Monica; MAZUÉ, Guy. **Reproductive toxicity of cabergoline in mice, rats, and rabbits.** Reproductive Toxicology, v. 10, n. 6, p. 471-483, 1996.

BENNIS-TALEB, Nadia *et al.* **A low-protein isocaloric diet during gestation affects brain development and alters permanently cerebral cortex blood vessels in rat offspring.** The Journal of nutrition, v. 129, n. 8, p. 1613-1619, 1999.

BERTIN, Eric *et al.* **Glucose metabolism and β -cell mass in adult offspring of rats protein and/or energy restricted during the last week of pregnancy.**

American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, v. 277, n. 1, p. E11-E17, 1999.

BOURDON, Aurúlie *et al.* **Maternal supplementation with citrulline or arginine during gestation impacts fetal amino acid availability in a model of intrauterine growth restriction (IUGR).** Clinical Nutrition, v. 39, n. 12, p. 3736-3743, 2020.

CHURCH, M. W. *et al.* **Excess and deficient omega-3 fatty acid during pregnancy and lactation cause impaired neural transmission in rat pups.** Neurotoxicology and teratology, v. 30, n. 2, p. 107-117, 2008.

COUPÉ, Bérengère *et al.* **The timing of “catch-up growth” affects metabolism and appetite regulation in male rats born with intrauterine growth restriction.** American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, v. 297, n. 3, p. R813-R824, 2009.

CUNHA, Fábio da Silva *et al.* **Both food restriction and high-fat diet during gestation induce low birth weight and altered physical activity in adult rat offspring: the “Similarities in the Inequalities” model.** PLoS One, v. 10, n. 3, p. e0118586, 2015.

DA SILVA, V. A. *et al.* **Developmental toxicity of in utero exposure to toluene on malnourished and well nourished rats.** Toxicology, v. 64, n. 2, p. 155-168, 1990

DE BRITO ALVES, José L. *et al.* **Maternal protein restriction increases respiratory and sympathetic activities and sensitizes peripheral chemoreflex in male rat offspring.** The Journal of nutrition, v. 145, n. 5, p. 907-914, 2015.

DELEMARRE-VAN DE WAAL, Henriette A.; VAN COEVERDEN, Silvia C. C. M.; ENGELBREGT, Mia J.T. **Factors affecting onset of puberty.** Hormone research, v. 57, n. Suppl. 2, p. 15-18, 2002.

DESAI, Mina *et al.* **Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition.** American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, v. 288, n. 1, p. R91-R96, 2005.

Descritores em Ciências da Saúde: DeCS. *. ed. rev. e ampl. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2017. Disponível em: < <http://decs.bvsalud.org> >..Acesso em: 20 maio. 2023.

ELMES, Matthew J. *et al.* **Sex differences in sensitivity to β -adrenergic agonist isoproterenol in the isolated adult rat heart following prenatal protein restriction.** British journal of nutrition, v. 101, n. 5, p. 725-734, 2008.

ENGELBREGT, Mia J.T. *et al.* **The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats.** Pediatric research, v. 48, n. 6, p. 803-807, 2000.

FRANKO, K. L.; FORHEAD, A. J.; FOWDEN, A. L. **Effects of maternal dietary manipulation during different periods of pregnancy on hepatic glucogenic capacity in fetal and pregnant rats near term.** Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, v. 19, n. 8, p. 555-562, 2009.

GAROFANO, A.; CZERNICHOW, P.; BREANT, B. **Effect of ageing on beta-cell mass and function in rats malnourished during the perinatal period.** Diabetologia, v. 42, p. 711-718, 1999.

GIL, Noemi. L. **Participação da corticosterona na inflamação aguda pulmonar de ratos com baixo peso ao nascer.** 2017. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, São Paulo.

GIL, Noemi L. *et al.* **Intrauterine growth restriction leads to a high-corticosterone producing offspring: an implication for pulmonary infection susceptibility.** Life Sciences, v. 281, p. 119764, 2021.

GILBERT, M. E. *et al.* **Moderate developmental undernutrition: Impact on growth and cognitive function in youth and old age.** Neurotoxicology and teratology, v. 32, n. 3, p. 362-372, 2010.

GODFREY, Keith M.; BARKER, David J.P. **Fetal nutrition and adult disease.** The American journal of clinical nutrition, v. 71, n. 5, p. 1344S-1352S, 2000.

GUAN, Haiyan *et al.* **Adipose tissue gene expression profiling reveals distinct molecular pathways that define visceral adiposity in offspring of maternal protein-restricted rats.** American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, v. 288, n. 4, p. E663-E673, 2005.

HALES, C. Nicholas; BARKER, David J.P. **The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes.** British medical bulletin, v. 60, n. 1, p. 5-20, 2001. bulletin, v. 60, n. 1, p. 5-20, 2001.

HARRISON, Matthew; LANGLEY-EVANS, Simon C. **Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy.** British Journal of Nutrition, v. 101, n. 7, p. 1020-1030, 2008

HE, Bo *et al.* **Prenatal food restriction induces neurobehavioral abnormalities in adult female offspring rats and alters intrauterine programming.** Toxicology Research, v. 7, n. 2, p. 293-306, 2018.

HUANG, Ting-Ting *et al.* **Postreceptor crosstalk on PI3K/Akt between GH and insulin in non-catch-up growth rats born small for gestational age.** Hormone research, v. 70, n. 1, p. 29-35, 2008..

KHORRAM, Omid *et al.* **Maternal undernutrition induces premature reproductive senescence in adult female rat offspring.** Fertility and sterility, v. 103, n. 1, p. 291-298. e2, 2015

LANDGRAF, Maristella A. V. *et al.* **Intrauterine undernutrition in rats interferes with leukocyte migration, decreasing adhesion molecule expression in leukocytes and endothelial cells.** *The Journal of nutrition*, v. 135, n. 6, p. 1480-1485, 2005.

LANDGRAF, Maristella A.V. *et al.* **Modulation of lung allergic inflammation and malnutrition.** *Neuroimmunomodulation*, v. 15, n. 3, p. 194-206, 2008.

LANDGRAF, Maristella A.V. *et al.* **Influence of age on the development of immunological lung response in intrauterine undernourishment.** *Nutrition*, v. 24, n. 3, p. 262-269, 2008.

LANDGRAF, Maristella AV *et al.* **Intrauterine undernourishment alters TH1/TH2 cytokine balance and attenuates lung allergic inflammation in Wistar rats.** *Cellular Physiology and Biochemistry*, v. 30, n. 3, p. 552-562, 2012.

LANGLEY-EVANS, Simon C. **Intrauterine programming of hypertension in the rat: nutrient interactions.** *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, v. 114, n. 4, p. 327-333, 1996.

LANGLEY-EVANS, S. C. *et al.* **Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat.** *Placenta*, v. 17, n. 2-3, p. 169-172, 1996.

LANGLEY-EVANS, S. C.; GARDNER, D. S.; JACKSON, A. A. **Association of disproportionate growth of fetal rats in late gestation with raised systolic blood pressure in later life.** *Reproduction*, v. 106, n. 2, p. 307-312, 1996.

LANGLEY-EVANS, Simon C.; SCULLEY, Dean V. **The association between birthweight and longevity in the rat is complex and modulated by maternal protein intake during fetal life.** *FEBS letters*, v. 580, n. 17, p. 4150-4153, 2006.

LEANDRO, Sandra Márcia *et al.* **Low birth weight in response to salt restriction during pregnancy is not due to alterations in uterine-placental blood flow or the placental and peripheral renin–angiotensin system.** *Physiology & behavior*, v. 95, n. 1-2, p. 145-151, 2008.

LUKASZEWSKI, Marie-Amélie *et al.* **Is the adipose tissue a key target of developmental programming of adult adiposity by maternal undernutrition?** *Adipocyte*, v. 1, n. 1, p. 64-67, 2012.

MACKENZIE, Harald S.; BRENNER, Barry M. **Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension?** *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 26, n. 1, p. 91-98, 1995.

MAKRAKIS, John; ZIMANYI, Monika A.; BLACK, M. Jane. **Retinoic acid enhances nephron endowment in rats exposed to maternal protein restriction.** *Pediatric Nephrology*, v. 22, p. 1861-1867, 2007.

MARTINELLI JR, Carlos Eduardo; CUSTÓDIO, Rodrigo José; AGUIAR-OLIVEIRA, Manuel Hermínio. **Physiology of the GH-IGF axis**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, p. 717-725, 2008.

MARTIN-GRONERT, Malgorzata S. *et al.* **5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors as hypothalamic targets of developmental programming in male rats**. Disease models & mechanisms, v. 9, n. 4, p. 401-412, 2016.

MENDES GARRIDO ABREGÚ, Facundo *et al.* **Impact of zinc deficiency during prenatal and/or postnatal life on cardiovascular and metabolic diseases: experimental and clinical evidence**. Advances in Nutrition, v. 13, n. 3, p. 833-845, 2022.

MINABE, Shiori *et al.* **Long-term effects of prenatal undernutrition on female rat hypothalamic KNDy neurons**. Endocrine Connections, v. 12, n. 1, 2023.

MUAKU, S. M. *et al.* **Maternal protein restriction early or late in rat pregnancy has differential effects on fetal growth, plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) and liver IGF-I gene expression**. Growth regulation, v. 5, n. 3, p. 125-132, 1995.

MUAKU, Séverin M. *et al.* **Postnatal catch-up growth induced by growth hormone and insulin-like growth factor-I in rats with intrauterine growth**

retardation caused by maternal protein malnutrition. *Pediatric research*, v. 42, n. 3, p. 370-377, 1997.

MUNOZ-VALVERDE, D. *et al.* **Effect of fetal undernutrition and postnatal overfeeding on rat adipose tissue and organ growth at early stages of postnatal development.** *Physiological research*, v. 64, n. 4, 2015.

OZANNE, S. E. **Programming of hepatic and peripheral tissue insulin sensitivity by maternal protein restriction.** *Biochemical society transactions*, v. 27, n. 2, p. 94-97, 1999.

PEDROSO, Amanda P. *et al.* **A proteomics–metabolomics approach indicates changes in hypothalamic glutamate–GABA metabolism of adult female rats submitted to intrauterine growth restriction.** *European journal of nutrition*, v. 58, p. 3059-3068, 2019.

RAGONESI, S. M.; BERTINI, A. M.; CAMANO, L. **Delayed intra-uterine growth: current aspects.** *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992), v. 43, n. 2, p. 173-178, 1997.

RIBEIRO, Adolfo Monteiro *et al.* **Low birth weight and obesity: causal or casual casual association?.** *Revista Paulista de Pediatria*, v. 33, p. 340-348, 2015.

ROMANO, Tania; WARK, John D.; WLODEK, Mary E. **Calcium supplementation does not rescue the programmed adult bone deficits associated with perinatal growth restriction.** *Bone*, v. 47, n. 6, p. 1054-1063, 2010.

ROSS, Michael G. *et al.* **Gestational programming of offspring obesity: a potential contributor to Alzheimer's disease.** *Current Alzheimer Research*, v. 4, n. 2, p. 213-217, 2007.

SATHISHKUMAR, Kunju *et al.* **Protein restriction during pregnancy induces hypertension and impairs endothelium-dependent vascular function in adult female offspring.** *Journal of vascular research*, v. 46, n. 3, p. 229-239, 2009.

SHAHKHALILI, Yasaman *et al.* **Comparison of two models of intrauterine growth restriction for early catch-up growth and later development of glucose intolerance and obesity in rats.** *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 298, n. 1, p. R141-R146, 2010.

SZITANYI, P.; HANZLOVA, J.; POLEDNE, R. **Influence of intrauterine undernutrition on the development of hypercholesterolemia in an animal model.** *Physiological Research*, v. 49, n. 6, p. 721-724, 2000.

TARRY-ADKINS, Jane L. *et al.* **Coenzyme Q10 prevents hepatic fibrosis, inflammation, and oxidative stress in a male rat model of poor maternal nutrition and accelerated postnatal growth.** *The American journal of clinical nutrition*, v. 103, n. 2, p. 579-588, 2016.

WOODS, Lori L. *et al.* **Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats.** *Pediatric research*, v. 49, n. 4, p. 460-467, 2001.

YE, Wenrui *et al.* **The long-term effect of maternal dietary protein restriction on 5-HT1A receptor function and behavioral responses to stress in adulthood.** *Behavioural Brain Research*, v. 349, p. 116-124, 2018.

ZAMBRANO, E. *et al.* **Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation.** *The Journal of physiology*, v. 566, n. 1, p. 225-236, 2005.

ZAMBRANO, E. *et al.* **A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat.** *The Journal of physiology*, v. 571, n. 1, p. 221-230, 2006.