

Guia Nutrológico da Gestação e Lactação

*Programming: Repercussões
das Condições de Vida Intrauterina*



Dr. Durval Ribas Filho

Presidente da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN). CRM-SP 40.093.

Dra. Isabela Machado Barbosa David

Diretora Científica da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN). CRM-SC 6.356.

Índice

■ Introdução	3
■ Programming	5
■ Abordagem prática: detalhando o ganho de peso durante a gestação	10
■ Conclusão	13
■ Referências	14

Esta é uma publicação médica científica produzida e editada pela Office Editora e Publicidade Ltda, com o apoio da Herbarium e distribuída exclusivamente à classe médica. *Diretor Responsável:* Nelson dos Santos Jr. – *Diretora Executiva:* Waléria Barnabá – *Diretor de Arte:* Roberto E. A. Issa – *Publicidade:* Adriana Pimentel Cruz, Rodolfo B. Faustino e Denise Gonçalves – *Jornalista Responsável:* Cynthia de Oliveira Araújo (MT 23.684) – *Redação:* Luciana Rodriguez, Flávia Lu Bello e Eduardo Ribeiro – *Gerente de Produção Gráfica:* Roberto Barnabá – *Departamento Jurídico:* Martha Maria de Carvalho Lissurdo (OAB/SP 154.283) – Office Editora e Publicidade Ltda. – Rua General Eloy Altar, 239 – Chácara Inglesa – CEP 04139-060 – São Paulo – SP – Brasil – Tels.: (11) 5594-5455/5594-1770/5078-6815/5587-5300 – Fax (11) 2275-6813 – e-mail: redacao.office@uol.com.br. Todos os artigos publicados têm seus direitos resguardados pela editora. É proibida a reprodução total ou parcial do artigo sem a autorização dos autores e da editora. Os conceitos aqui emitidos são de responsabilidade do autor e não refletem necessariamente a opinião da Herbarium. Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado nesta publicação, deve ser consultada a bula emitida pelo fabricante. (00611B)

Introdução

Este é um assunto complexo, porém fascinante. Neste segundo fascículo do Guia Nutrológico da Gestação e Lactação estamos disponibilizando informações sobre a relação entre as condições de vida intrauterina e o aparecimento de doenças ao longo da vida. Embora muitos estudos sejam ainda não conclusivos, o conteúdo, como um todo, não nos deixa dúvidas de sua relevância.

Para o seu verdadeiro entendimento, torna-se necessário conhecer o conceito de Genótipo, Fenótipo, Genoma, Epigenética e Epigenoma, para chegarmos, então, à compreensão do significado de **alterações epigenéticas**, onde se enraíza o conceito de **programming**.

O termo “**genótipo**” (do grego *genos* = originar, provir, e *typos* = característico) refere-se à constituição genética do indivíduo, ou seja, ao seu conjunto de genes.

O termo “**fenótipo**” (do grego *pheno* = evidente, brilhante e *typos* = característico) é empregado para designar as características morfológicas, fisiológicas e comportamentais apresentadas por um indivíduo. Também fazem parte do fenótipo as características microscópicas e de natureza bioquímica, as quais necessitam de testes especiais para a sua identificação.

O **genoma** é o conjunto de todas as

moléculas de DNA de um determinado ser vivo. Nessas moléculas encontram-se os genes, que guardam as informações para a produção de todas as proteínas que caracterizam os seres.

Epigenética é o estudo do processo pelo qual o genótipo dá origem ao fenótipo. Em outras palavras, é o estudo das mudanças na expressão dos genes que não envolvem mudanças na sequência de DNA. Estas mudanças estão relacionadas à interação do genoma com o meio envolvente.⁽¹⁾ Mecanismos epigenéticos - tais como a metilação do DNA e a acetilação das histonas, as principais proteínas que atuam como matriz na qual o DNA se enovelá - modelam a ativação e inativação dos genes, sendo poderosos reguladores da sua atividade.⁽²⁻³⁾

Epigenoma é o conjunto de genes de uma espécie associado às **alterações epigenéticas**. O Projeto do Epigenoma Humano, lançado em outubro de 2004, estabeleceu como objetivos identificar, catalogar e interpretar os desenhos da metilação do DNA de todos os genes humanos nos principais tecidos do organismo. Esta metilação, como mencionado anteriormente, pode mudar o funcionamento do genoma e é influenciada por fatores “externos”, desempenhando um papel decisivo no aparecimento de

várias doenças em seres humanos e em outros animais.⁽¹⁾

Portanto, a **sequência primária** do DNA estabelece os limites da expressão genética, enquanto o **padrão de expressão genética** de uma célula é determinado por vários fatores, incluindo as alterações epigenéticas do genoma. Estas alterações contribuem para a plasticidade fenotípica na presença de um mesmo genótipo, ou seja, toda a variabilidade de características

observáveis de um indivíduo.

Isto tudo representa uma mudança de paradigma bastante recente. Até então, acreditava-se que a hereditariedade só se manifestava através da transmissão de genes de células de linhagem germinativa: nem se falava em “**herança epigenética**” entre gerações. Pois a epigenética é agora uma realidade, trazendo-nos um árduo trabalho para revelar todos os seus mistérios.

Saiba mais!

Todo organismo eucarionte apresenta um número de moléculas de DNA em suas células típico de sua espécie. Na espécie humana, o genoma é formado por 23 moléculas de DNA, que formam 23 tipos de cromossomos. Cada um desses 23 tipos de cromossomos está presente na célula “em dose dupla”, formando 23 pares de cromossomos homólogos.

Células diploides são aquelas que apresentam dois lotes cromossômicos, isto é, dois representantes de cada tipo de cromossomo. O ser humano tem 23 pares de cromossomos em suas células diploides.

Células haploides são aquelas que apresentam apenas um lote de cromossomos, todos diferentes entre si.

Cada célula humana diploide (a maior parte das células do corpo) apresenta dois genomas completos, representados pelos 46 cromossomos (23 pares de cromossomos homólogos). Apenas as células haploides (óvulos e espermatozoides) apresentam um único genoma.

Nas células diploides, em cada par de cromossomos, sempre um é proveniente do pai e o outro, da mãe. Durante a fecundação, unem-se dois gametas haploides (cada um com 23 cromossomos), dando origem a um zigoto diploide que tem dois cromossomos de cada tipo, reconstituindo assim os 23 pares de cromossomos de uma célula diploide. Assim, toda pessoa, ao ser gerada, recebe um genoma completo do pai e outro da mãe.

Finalmente estamos nos aproximando do nosso tema de hoje!

Programming

Entende-se por *programming* (ou programação) a modificação permanente na estrutura, fisiologia ou metabolismo de um órgão devido a estímulos ou agravos durante um período crítico de desenvolvimento.⁽⁴⁻⁵⁾ No nosso contexto, abordaremos como a **nutrição** da mãe e do feto influencia os genes do novo ser em formação, modificando o seu padrão de expressão genética, com repercussão sobre a sua saúde ao longo da vida.⁽³⁾

As primeiras referências à “*fetal programming*” encontradas no Pubmed (banco de dados para pesquisa bibliográfica da *US National Library of Medicine*) datam de 1975, quando Fish e colaboradores verificaram que os extremos de composição corporal ao nascimento – recém-nascidos com baixo peso ou obesidade – tendiam a permanecer magros ou obesos, respectivamente, até a idade de 4-7 anos, mas aos 7 anos já começava a ser mais evidente a correlação do peso do filho com o peso corporal e percentual de gordura da mãe, enquanto outras associações eram menos evidentes (hábito de fumar, condições socioeconômicas, paridade, idade dos pais, duração do período gestacional, entre outras).⁽⁶⁾ Um

editorial, publicado no *British Medical Journal*, em fevereiro de 1976, sugeria que as repercussões da vida intrauterina deveriam ser muito mais amplas do que se imaginava até então.⁽⁶⁾ Talvez ainda possamos dizer o mesmo, tantos anos depois, mas, embora não tenhamos ainda respostas definitivas, muito tem sido investigado e divulgado a respeito das implicações do *programming*.

Sabe-se que a vida fetal e a neonatal são caracterizadas por uma grande plasticidade⁽⁷⁻⁸⁾ e habilidade de resposta a fatores ambientais (**nutrientes**, oxigênio, hormônios, entre outros), com alteração da expressão genética por meio de modificações epigenéticas.⁽⁷⁾

Um dos mais importantes tipos de *programming* consiste, de fato, naquele induzido pela **nutrição no início da vida**, sendo o baixo peso ao nascer, **associado a um crescimento intrauterino retardado**, um indicador de desnutrição fetal.⁽⁹⁻¹⁰⁾ Assim, bebês prematuros com peso adequado para idade gestacional estariam protegidos destes tipos de complicações.⁽¹¹⁾

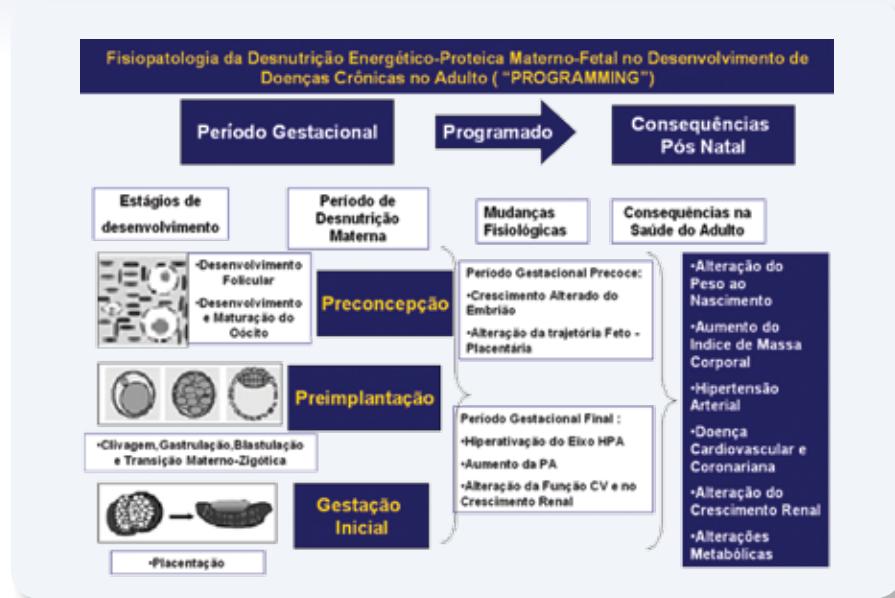
É interessante comentar que os primeiros achados epidemiológicos sobre a hipótese de que restrições

nutricionais durante o período gestacional acarretariam alterações irreversíveis no feto surgiram a partir de estudos sobre a “fome holandesa” durante o final da Segunda Guerra Mundial, quando o governo alemão passou a diminuir consideravelmente a oferta calórica aos residentes do nordeste daquele país. Anos depois, foi observada maior prevalência de obesidade aos 18 anos no grupo de rapazes cujas mães sofreram restrições alimentares nos primeiros trimestres da gestação - período em que o hipotálamo do feto começa a se organizar - enquanto aqueles que foram expostos indiretamente à “fome” no último trimestre não apresentaram a mesma tendência ao aumento de peso.⁽¹²⁾ Concluiu-se que uma **memória metabólica** era incorporada durante a exposição desfavorável intraútero, sendo capaz de prejudicar futuramente a saúde destes indivíduos.⁽¹³⁾

No caso da desnutrição intrauterina, o feto desenvolve mecanismos de adaptação (metabólicos e endócrinos) para a sua sobrevivência em situações de restrição nutricional. Após o nascimento, com a normalização da oferta de alimentos, esta adaptação pode acarretar efeitos deletérios a longo prazo, como obesidade,^(11,14) intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo 2,^(3,5,11,15) hipertensão arterial,⁽¹⁶⁾ doença arterial coronariana⁽¹⁵⁾

e síndrome metabólica,^(15,17-18) sugerindo a **hipótese de uma origem fetal para estas doenças**.⁽⁹⁾ Tanto o termo Hipótese das Origens Fetais (*Fetal Origins Hypothesis*) como Hipótese de Barker (*The Barker Hypothesis*) são usados, Barker tendo sido o primeiro (ou um dos primeiros) a questionar a relação entre baixo peso ao nascer e doença arterial coronariana.⁽¹⁶⁾ Parece provável que uma complexa interação entre os genes herdados e o meio intrauterino desfavorável faça com que o organismo do feto em desenvolvimento “programe” vias de adaptação que contribuem para o aparecimento destas doenças^(17,19) na idade adulta ou até mais precocemente, na infância ou na adolescência.⁽⁸⁾

Nos pacientes com baixo peso ao nascer e crescimento intrauterino retardado devido à insuficiência placentária, acredita-se que o processo de aterosclerose seja favorecido pelo stress oxidativo e inflamação crônica ao qual estão expostos, com consequente disfunção endotelial arterial - considerada um passo fundamental no desenvolvimento e progressão da aterosclerose.⁽¹⁵⁾ Alguns dos principais fatores de risco a ela relacionados - tabagismo, obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia - também estão associados ao stress oxidativo.⁽¹⁵⁾



Inúmeros outros aspectos nutricionais são relacionados ao *programming* além do baixo peso ao nascer com crescimento intrauterino retardado - este sendo o mais estudado. Citaremos alguns, para lhe despertar o interesse pelo assunto.

Em estudos realizados com roedores, verificou-se que a restrição alimentar materna, repercutindo na oferta de nutrientes para o feto, pode afetar a homeostase da glicose por alteração do metabolismo dos hormônios corticosteroides.⁽²⁰⁾ Isto por que ela diminui os níveis de glicose da mãe e aumenta seus níveis de corticosterona (hormônio diabetogênico), de modo que o feto também passa a apresentar níveis de

corticosterona elevados.⁽²⁰⁾ Estes, por sua vez, provocam acentuada redução da expressão genética do pâncreas endócrino, com importante diminuição da massa de células beta pancreáticas, produtoras de insulina. Nestas condições, o filho tende a apresentar baixo peso ao nascer, retardo do crescimento após o nascimento e, quando adulto, intolerância à glicose.⁽²⁰⁾

A dieta materna com restrição de proteínas⁽²¹⁻²²⁾ pode repercutir no feto, com prejuízo do seu sistema renina-angiotensina,⁽²²⁾ provocando alterações epigenéticas relacionadas à expressão de genes que contribuem na regulação da pressão arterial, além de possivelmente diminuir o número

de néfrons,⁽²¹⁾ alterações estas que favorecerão o aparecimento da hipertensão arterial na idade adulta.^(8,21-22)

Resultados de um estudo longitudinal conduzido nas Filipinas sugerem a predisposição a um perfil lipídico com maior potencial aterogênico entre adolescentes do sexo masculino que sofreram restrições nutricionais em consequência da desnutrição materna no final da gestação, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.⁽²³⁾

Outro estudo sugere que a deficiência de ingestão dietética de substâncias que participam da metilação⁽²⁴⁻²⁵⁾ - como a metionina,⁽²⁵⁾ a vitamina B6,⁽²⁴⁻²⁵⁾ o ácido fólico⁽²⁴⁻²⁵⁾ e a vitamina B12⁽²⁴⁻²⁵⁾ - durante a gestação e lactação tenha correlação com níveis plasmáticos de grelina diminuídos - hormônio orexígeno (que aumenta a fome) produzido no estômago - diminuindo a ingestão alimentar após o nascimento e provocando baixo peso e atraso do crescimento.⁽²⁴⁾

Por outro lado, a obesidade materna durante a gestação, cuja ocorrência tem sido cada vez maior, mantendo a correlação com o aumento da prevalência desta doença em todo o mundo,^(7,17) também é proposta como capaz de provocar alterações metabólicas no feto e risco aumentado de várias doenças na fase adulta,⁽¹⁷⁾ tendendo a um maior percentual de gordura corporal e a apresentarem resistência à insulina, alteração relacionada à manifestação da síndrome metabólica,

que aumenta consideravelmente o risco de doenças cardiovasculares, vasculares periféricas e diabetes *mellitus*. Segundo um artigo publicado em junho de 2010 no periódico *International Journal of Obesity*, o rápido aumento da incidência da obesidade ao longo das últimas duas décadas não pode ser justificado somente por fatores genéticos e aqueles relacionados ao estilo de vida; existe considerável evidência de que o ambiente fetal e logo após o nascimento também influenciam fortemente o risco de se desenvolver obesidade através da regulação epigenética alterada de genes específicos, levando a alterações fenotípicas⁽²⁷⁾. Questionaram, inclusive, a possibilidade de intervenções terapêuticas precoces para modificar o risco de obesidade ao longo da vida⁽²⁷⁾.

Filhos de mães obesas, com sobrepeso ou diabéticas (mesmo com peso dentro da normalidade) têm adiposidade aumentada e maior risco de doenças metabólicas futuras. Tanto níveis séricos elevados de glicose, como hiperlipidemia e estado inflamatório das mães com excesso de peso e/ou diabetes mellitus contribuem para o “programming” metabólico do feto que lhe predispõe à obesidade.⁽⁷⁾

Com os novos recursos terapêuticos disponíveis, a sobrevida de filhos de mães diabéticas foi aprimorada, mas continuam apresentando maior risco para diabetes e obesidade.⁽³⁾ A pandemia de

diabetes mellitus que vem ocorrendo, inclusive em mulheres jovens, tende a aumentar a prevalência do diabetes mellitus gestacional,⁽³⁾ com as suas consequências a curto e a longo prazo para o filho.

Sabe-se que a exposição fetal a níveis elevados de ácidos graxos (especialmente saturados) do sangue materno pode ativar vias inflamatórias, com prejuízo para o desenvolvimento de órgãos e influenciando as suas vias metabólicas após o nascimento.⁽⁷⁾

São citadas fortes correlações entre a nutrição materna e doenças ósseas,⁽¹⁶⁾ processos alérgicos^(16,27) e alguns aspectos do funcionamento cerebral.⁽¹⁶⁾ Tanto modificações qualitativas como quantitativas da dieta materna - como a variação da oferta de carboidratos, proteínas e micronutrientes - foram capazes de provocar alterações metabólicas em seus descendentes após o nascimento.⁽¹⁶⁾

O uso de bebidas alcoólicas durante a gestação pode causar as Desordens de Espectro Alcoólico Fetal (*Fetal Al-*

cohol Spectrum Disorders ou FASDs) em crianças, que passam a apresentar problemas comportamentais, cognitivos e neuropsicológicos e maior vulnerabilidade a quadros de ansiedade e depressão.⁽²⁸⁾ Isto por que a exposição pré-natal ao álcool aumenta o tônus do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, resultando em uma desregulação metabólica que pode se estender durante toda a vida do indivíduo.⁽²⁸⁾

Enfim, a busca de artigos com o termo “*fetal programming*” no título no mesmo banco de dados citado anteriormente (*Pubmed*) disponibilizou 189 artigos. Já com o termo “*fetal programming*” não somente no título, mas em qualquer parte dos artigos, mostrou a relação de 1.316 artigos. Isto para ressaltar que é um assunto amplo, a respeito do qual a Ciência, especialmente a Genômica, muito tem se dedicado, com o intuito de desvendar os seus mistérios, ou seja, aprofundar o conhecimento sobre como as condições de vida intrauterina influenciam o aparecimento de doenças ao longo da vida.

Em alerta!

Todas estas informações vêm apenas ressaltar que “**todo cuidado é pouco**” quando consideramos as condições de fecundação e amadurecimento do feto em sua vida intraútero, para que possamos lhe proporcionar mais saúde a curto e a longo prazo.

Abordagem prática: detalhando o ganho de peso durante a gestação

Uma vez que o tema deste fascículo tem estreita relação com o **ganho de peso gestacional**, enfatizaremos a sua importância, detalhando alguns aspectos de interesse.

O primeiro ponto a ser considerado é:

Todo acompanhamento gestacional deve ser individualizado

Ou seja, embora estejamos disponibilizando algumas informações generalizadas, toda gestante deve ser avaliada e acompanhada por médicos (ginecologistas-obstetras,

nutrólogos, dermatologistas, entre outros) e profissionais de áreas afins, como nutricionistas, fisioterapeutas e psicólogos.

No fascículo I deste Guia Nutrológico, abordamos o Ganho de Peso Gestacional (Gestational Weight Gain ou GWG) total recomendado, baseando-nos no Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional, segundo o *Institute of Medicine (IOM)* e o *National Research Council* dos Estados Unidos⁽²⁹⁾ (tabela 1).

Também podemos ter um ganho médio **semanal** a partir do 2º trimestre, que também tem relação com o IMC pré-gestacional (tabela 2).

De maneira geral, a gestante ape-

IMC antes do início da gravidez	Ganho de peso total recomendado
IMC menor que 18,5 kg/m ²	12,5 a 18 kg
IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m ²	11,5 a 16 kg
IMC entre 25 e 29,9 kg/m ²	7 a 11,5 kg
IMC maior ou igual a 30 kg/m ²	5 a 9 kg

Tabela 1. Relação IMC e ganho de peso.

IMC antes do início da gravidez	Ganho de peso semanal máximo recomendado
IMC menor que 18,5 kg/m ²	500 g
IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m ²	400 g
IMC entre 25 e 29,9 kg/m ²	300 g
IMC maior ou igual a 30 kg/m ²	300 g

Tabela 2. Relação IMC e ganho de peso semanal.

senta um ganho de peso menor no primeiro trimestre, de 900 g a 1,8 kg, e o aumento máximo de peso deve ocorrer entre 12 e 24 semanas, ou seja, entre o 4º e o 6º mês.

Um ganho de peso maior do que 500 g por semana é associado a hipertensão gestacional, rompimento prematuro de membranas e

macrossomia fetal.⁽²⁹⁾ Um ganho de peso maior do que 590 g por semana aumenta consideravelmente o risco de pré-eclâmpsia.⁽³⁰⁾

Para onde vão os quilos extras durante a gravidez?

Podemos dar apenas **valores médios**, distribuídos conforme a tabela 3.

Bebê	2,9 kg
Placenta	900 g a 1,3 kg
Líquido amniótico	900 g a 1,3 kg
Tecido mamário (aumento das mamas)	900 g a 1,3 kg
Suprimento sanguíneo	1,8 kg
Estoque de gordura (energia) para o parto e amamentação	2,2 a 3,0 kg
Aumento da camada muscular do útero	900 g a 2,2 kg

Tabela 3. Distribuição de quilos durante a gravidez.

Ganhar a quantidade certa de peso durante a gestação por meio de uma alimentação saudável e balanceada contribui para o bebê crescer forte e saudável.

O segundo ponto a ser considerado é:

Não se deve perder peso durante a gestação

No entanto, perda de até 2 kg pode ocorrer nos dois primeiros meses, período em que émese gravídica, ou seja, as características náuseas e vômitos, mais comuns na primeira gestação, podem vir associadas a uma pequena redução do peso. Uma minoria de gestantes pode apresentar um quadro de “enjoo” mais grave, denominado hiperêmese gravídica, com repercussões mais acentuadas, necessitando de acompanhamento médico sistemático.

Depois da fase inicial, as alterações metabólicas associadas ao processo de perda de peso podem prejudicar o feto. Ou seja, após os primeiros meses gestacionais, o ganho de peso se torna essencial para o desenvolvimento fetal, variando de acordo com o estado nutricional de cada gestante.

O terceiro ponto a ser considerado é:

Devemos ficar atentos à desmistificação de colocações como a frase “comer por dois”⁽³¹⁻³²⁾

É verdade que a grávida necessita de calorias extras, que devem ser distribuídas entre os diferentes grupos de alimentos para atender às suas necessidades nutricionais, mas geralmente um acréscimo de apenas 100 a 300 calorias a mais do que se ingeria antes da gravidez é suficiente, ou seja, “comer por dois” soa como calorias em excesso e risco aumentado de doenças!

Assim, a valorização das informações sobre as condições maternas antes e durante a gestação, em particular sobre o estado nutricional e a oferta de nutrientes, torna-se essencial para favorecermos a saúde do novo ser em formação.

Finalmente, não devemos nos esquecer da **prática de atividade física** durante o período gestacional. Numerosos estudos têm mostrado que ela pode contribuir para um ganho de peso gestacional adequado⁽³³⁾, proporcionar sensação de bem-estar, proteger contra o parto prematuro, além de outros benefícios. Portanto, ela deve ser estimulada e devidamente prescrita por um profissional capacitado. Caminhadas leves, hidroginástica e natação são geralmente atividades que a gestante pode exercer com segurança.

Conclusão

Não se sabe o quanto as alterações no metabolismo fetal seriam reversíveis após o nascimento, nem mesmo as implicações para o organismo desta necessidade de “recuperação de um dano”,⁽¹⁶⁾ partindo-se do princípio de que o *programming* ocorre em condições adversas. Seus mecanismos não são totalmente bem compreendidos,⁽⁷⁾ de modo que muitas de nossas colocações necessitam ser detalhadas e confirmadas pela Ciência. No entanto, é evidente que a composição corporal materna, suas reservas orgânicas e a dieta materna durante a gestação são

de fundamental importância⁽⁵⁾ para a saúde do filho a curto e a longo prazo.

A Associação Brasileira de Nutriologia e a Herbarium Laboratórios Botânicos Ltda esperam estar contribuindo para a divulgação deste importante tema para o bem das gerações ainda por vir, enfatizando a importância da manutenção de um bom estado nutricional da mãe antes e durante a gestação, favorecendo as condições para o novo ser em formação crescer saudavelmente, já que alterações da expressão genética neste período podem ter repercussões indesejadas ao longo de toda a sua vida.

Referências

1. Novik KL, Nimmrich I, Genc B, Maier S, Piepenbrock C, Olek A et al. Epigenomics: genome-wide study of methylation phenomena. *Curr Issues Mol Biol.* 2002 Oct;4(4):111-28.
2. Armandola E. Conference report - highlights of the 4th EMBO/EMBL joint conference on genetics, determinism and human freedom, November 14-15, 2003; Heidelberg, Germany. *MedGenMed* 2004;6(1):27.
3. Yajnik CS. Fetal programming of diabetes: still so much to learn! *Diabetes Care.* 2010 May;33(5):1146-8.
4. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child.* 1994 Oct;71(4):288-90.
5. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr* 2001 Apr;4(2B):611-24.
6. Editorial: Programming in human growth. *Br Med J* 1976 Feb 14;1(6006):359-60.
7. Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010 Sep;299(3):R711-22.
8. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002 Nov;13(9):364-8.
9. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ* 1999 Jul 24;319(7204):245-9.
10. Nissen PM, Nebel C, Oksbjerg N, Bertram HC. Metabolomics reveals relationship between plasma inositol and birth weight: possible markers for fetal programming of type 2 diabetes. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011.
11. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000 May;71(5 Suppl):1344S-52S.
12. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976 Aug 12;295(7):349-53.
13. Dietz WH. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity--what do we need to learn? *J Nutr* 1997 Sep;127(9):1884S-6S.
14. Robinson R. The fetal origins of adult disease. *BMJ* 2001 Feb 17;322(7283):375-6.
15. Leduc L, Levy E, Bouity-Voubou M, Delvin E. Fetal programming of atherosclerosis: possible role of the mitochondria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Apr;149(2):127-30.
16. Balci MM, Acikel S, Akdemir R. Low birth weight and increased cardiovascular risk: fetal programming. *Int J Cardiol* 2010 Sep 24;144(1):110-1.
17. Freeman DJ. Effects of maternal obesity on fetal growth and body composition: implications for programming and future health. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 Apr;15(2):113-8.
18. Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Car-

- reira E, Armoogum P, Chevenne D et al. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia* 2010 May;53(5):907-13.
19. McMillen IC, Adams MB, Ross JT, Coulter CL, Simonetta G, Owens JA, et al. Fetal growth restriction: adaptations and consequences. *Reproduction* 2001 Aug;122(2):195-204.
20. Valtat B, Dupuis C, Zenaty D, Singh-Estivalet A, Tronche F, Breant B et al. Genetic evidence of the programming of beta cell mass and function by glucocorticoids in mice. *Diabetologia* 2010 Sep 21.
21. Habib S, Gattineni J, Twombly K, Baum M. Evidence That Prenatal Programming of Hypertension by Dietary Protein Deprivation Is Mediated by Fetal Glucocorticoid Exposure. *Am J Hypertens* 2010 Aug 19.
22. Goyal R, Goyal D, Leitzke A, Gheorghe CP, Longo LD. Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy. *Reprod Sci* 2010 Mar;17(3):227-38.
23. Kuzawa CW, Adair LS. A supply-demand model of fetal energy sufficiency predicts lipid profiles in male but not female Filipino adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2004 Mar;58(3):438-48.
24. Bossenmeyer-Pourie C, Blaise S, Pourie G, Tomasetto C, Audonnet S, Ortou S et al. Methyl donor deficiency affects fetal programming of gastric ghrelin cell organization and function in the rat. *Am J Pathol* 2010 Jan;176(1):270-7.
25. Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr Rev* 2010 Feb;68(2):87-98.
26. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jun 15.
27. Drever N, Saade GR, Bytautiene E. Fetal programming: Early-life modulations that affect adult outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010 Nov;10(6):453-9.
28. Hellemans KG, Sliwowska JH, Verma P, Weinberg J. Prenatal alcohol exposure: fetal programming and later life vulnerability to stress, depression and anxiety disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2010 May;34(6):791-807.
29. Rasmussen KM, Abrams B, Bodnar LM, Butte NF, Catalano PM, Maria Siega-Riz A. Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. *Obstet Gynecol* 2010 Nov;116(5):1191-5.
30. Chen Z, Du J, Shao L, Zheng L, Wu M, Ai M et al. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and pregnancy outcomes in China. *Int J Gynaecol Obstet* 2010 Apr;109(1):41-4.
31. Van Horn L. "Eating for two" takes on new meaning. *J Am Diet Assoc* 2007 Oct;107(10):1701.
32. King A. Risk factors: Eating for two? Maternal weight gain and offspring cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol* 2010 Sep;7(9):477.
33. Streuling I, Beyerlein A, Rosenfeld E, Hofmann H, Schulz T, Von Kries R. Physical activity and gestational weight gain: a meta-analysis of intervention trials. *BJOG* 2010 Dec 7.

Ômega Mater

DHA 100 mg
EPA 200 mg

★ Melhor desenvolvimento neurológico e visual do bebê.¹

★ Melhores coeficientes intelectual e de acuidade visual.²

★ O depósito de DHA na retina e no córtex cerebral ocorre principalmente no último trimestre de gestação e nos primeiros seis meses de vida.³



- ★ Apresentação:
caixa com 60 cápsulas.
- ★ Recomenda-se ingerir cerca de 200 mg a 300 mg por dia de DHA para suprir as necessidades da mãe e da criança.⁴

Cód.: 17211 – ABRIL/2011

O consumo de ácidos graxos ômega 3 auxilia na manutenção de níveis saudáveis de triglicerídeos, desde que associado a uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudáveis.

- Pessoas que apresentem doenças ou alterações fisiológicas, mulheres grávidas ou amamentando (nutrizes) deverão consultar o médico antes de usar o produto.

Recomendação de uso: até 4 cápsulas ao dia. • NÃO CONTÉM GLÚTEN

Material destinado exclusivamente à classe médica.

Referências: **1.** Jacobson JL, Jacobson SW, Cuckle G, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly E. Beneficial Effects of a Polyunsaturated Fatty Acid on Infant Development: Evidence from the Inuit of Arctic Quebec. *J Pediatr*, 152(1): 356-64, 2008. **2.** Silva DRB, Miranda Jr PF, Soares EA. A importância dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa na gestação e lactação. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 7(2):123-133, 2007. **3.** Stephen JG. To sea or not to sea. Benefits and risks of gestational fish consumption. *Rep Toxicol*. 26(2):81-85, 2008. **4.** Grigoriadis S, Barret J, Pittini R, Herer E *et al.* Omega-3 supplements in pregnancy: are we too late to identify the possible benefits? *JOGC*. 32(3):209-16, 2010.



herbarium
FITO MEDICINA