



TERESA MATEUS VENTURA LICENCIOU-SE NA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA E ESPECIALIZOU-SE EM GINECOLOGIA/ OBSTETRÍCIA NOS HOSPITAIS CIVIS DE LISBOA. DOUTOROU-SE PELA NOVA MEDICAL SCHOOL-FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS (NMS-FCM) ONDE É DOCENTE E ONDE COORDENA A UNIDADE CURRICULAR DO 5º ANO DO MESTRADO INTEGRADO DE MEDICINA (MIM) — ESTÁGIO CLÍNICO DE GINECOLOGIA/OBSTETRÍCIA. INTEGRA ACTUALMENTE O CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA CENTRAL (CHLC) — CENTRO MÉDICO E UNIVERSITÁRIO DE LISBOA (CMUL) E EXERCE FUNÇÕES NA MATERNIDADE DR. ALFREDO DA COSTA (MAC). DESENVOLVEU TRABALHO DE INVESTIGAÇÃO DIRIGIDO À TEMÁTICA DO STRESS ANTENATAL, TENDO VÁRIOS ARTIGOS PUBLICADOS. SÃO ÁREAS DE INTERESSE CIENTÍFICO A NUTRIÇÃO E OS ESTADOS PSICOLÓGICOS DA GRÁVIDA — SUA INFLUÊNCIA NA ORIGEM E NO DESENVOLVIMENTO DA SAÚDE E DAS DOENÇAS NO INDIVÍDUO.



MANUEL CARMO GOMES LICENCIOU-SE EM BIOLOGIA NA FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DE LISBOA, É MESTRE EM PROBABILIDADES E ESTATÍSTICA PELA MESMA FACULDADE E DOUTOROU-SE EM BIOLOGIA NA MEMORIAL UNIVERSITY OF NEWFOUNDLAND, CANADÁ. INICIOU INVESTIGAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS EM 1995, SENDO UM DOS MEMBROS FUNDADORES DA COMISSÃO TÉCNICA DE VACINAÇÃO DA DGS. É CO-AUTOR DE UM LIVRO E DE MAIS DE 50 TRABALHOS EM REVISTAS INTERNACIONAIS, COM DESTAQUE PARA SARAMPO, TUBERCULOSE, CONTROLE DE DOENÇAS INFECCIOSAS POR VACINAÇÃO, E BIONOMONITORIZAÇÃO DE GENOTOXICIDADE. PRESENTEMENTE É TAMBÉM REGENTE DE UNIDADES CURRICULARES DE EPIDEMIOLOGIA NA FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UL,

NOVA
MEDICAL
SCHOOL
FACULDADE
DE CIÊNCIAS
MÉDICAS



**Ciências
ULisboa**

Faculdade
de Ciências
da Universidade
de Lisboa



**CENTRO
HOSPITALAR
DE LISBOA**
CENTRAL.EPE



9 789898 830173 >

 **CULTIVA LIVROS®**

 **CULTIVA LIVROS®**

OS PRIMEIROS 1000 DIAS

ACTUAR DESDE A CONCEPÇÃO
PARA MELHORAR A SAÚDE
DAS PRÓXIMAS GERAÇÕES

COORDENADORES
TERESA MATEUS VENTURA
MANUEL CARMO GOMES

Autores

José Carlos Ferreira

MD, PhD. Especialista em Ginecologia/Obstetrícia e Genética
Universidade de Medicina de Varsóvia, Polónia

Teresa M Ventura

MD, PhD. Especialista em Ginecologia/Obstetrícia
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa
Assistente Hospitalar Graduada, Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC)

Rute Neves

MD. Especialista em Pediatria
Consultora em nutrição infantil. Hospital de Dona Estefânia-CHLC

Maria Teresa Neto

MD, PhD. Especialista em pediatria neonatal
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa
Unidade Cuidados Intensivos Neonatais, Hospital de Dona Estefânia- CHLC.

Manuel Carmo Gomes

MSc, PhD. Epidemiologista.
Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa
Comissão Técnica de Vacinação, Direção Geral da Saúde.

Francisco Dionísio

MSc, PhD. Biologia da Evolução e Bioinformática
Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

Marina Fuertes

PhD. Intervenção Precoce
Escola Superior de Educação, Lisboa,
Investigadora externa de Harvard Medical School – Child Development Unit;

Ana Cristina Nércio

MD. Interna de Ginecologia/Obstetrícia
Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC)

Margarida Enes

MD. Interna de Ginecologia/Obstetrícia
Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC)

Ana Bernardo

MD. Especialista em Diagnóstico Pré-Natal
Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC)

Ana Maia Pita

MD. Especialista em Pediatria.

Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC)

Mónica Pitta Grós Dias

BSc.. Nutrição e Dietética

Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC)

Jorge Marques Silva

PhD. Fisiologia, Bioética

Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

Preâmbulo

A área científica habitualmente designada por *desenvolvimento e origem da saúde e das doenças* tem sido objecto de intensa investigação em modelos animais não humanos. Os resultados são consistentes, reprodutíveis, e têm alicerçado teorias e explicações que são relevantes também para a saúde dos humanos. Nestes, a investigação é mais demorada e limitada, devido aos obstáculos éticos com que se confronta. Não obstante, têm também sido efectuados estudos em humanos, quer retrospectivos (caso-controlo), quer prospectivos (longitudinais), os quais em larga medida corroboram o conhecimento reunido a partir de modelos animais. Os resultados desta investigação têm estado dispersos na literatura especializada, mas a sua relevância para a prática clínica é significativa, sendo por isso premente a sua síntese e divulgação a todos os que se preocupam com a saúde e bem estar das gerações futuras. Esta divulgação é o principal objectivo desta publicação.

O que já sabemos sobre o desenvolvimento e origem das doenças sugere fortemente ser necessário reformular o acompanhamento da grávida e a adopção de intervenções preventivas durante a gravidez e nos primeiros anos do período pós-natal. A implementação de novas formas de intervenção antes, durante e após a gravidez, é um desafio interessante para todos os profissionais (obstetras, clínicos gerais, pediatras, psicólogos e nutricionistas) que queiram contribuir para a melhoria da saúde das próximas gerações.

Os primeiros mil dias da vida de um indivíduo, a contar da sua concepção, parecem ser determinantes para a programação de doenças crónicas não transmissíveis, como a diabetes ou a hipertensão, de processos de saúde mental e de condicionamento do sistema imunitário, que vão ter tradução em diferentes etapas da vida do indivíduo. A epidemia da obesidade e das doenças crónicas a ela associadas, a situação imunológica subjacente à asma, alergias ou doenças autoimunes, desajustes comportamentais como a hiperactividade/défice de atenção, a agressividade ou mesmo a delinquência, são exemplos de situações que os estudos científicos sugerem poder ser programadas *in útero*. Também nos primeiros dois anos após o nascimento, os hábitos nutricionais, o contexto social, a ligação mãe-filho e a parentalidade, têm mostrado ser aspectos especialmente

relevantes para atenuar ou, pelo contrário, acentuar essa programação da vida intra uterina.

A origem destes processos tão diversos que se iniciam na vida precoce do indivíduo partilham o mesmo modelo de influência ambiental pelo que será necessária uma abordagem transdisciplinar, com diversas formas de intervenção que visem promover a saúde a longo prazo, após o nascimento.

Áreas pioneiras como as novas pesquisas sobre proteoma (conjunto das proteínas presentes no nosso corpo), microbioma (os microorganismos que habitam o nosso corpo), ou metaboloma (conjunto dos metabolitos), têm evidenciado influência em programação fetal. Essa programação resultará em parte de factores hereditários, mas também de factores ambientais, como a nutrição ou o perfil hormonal na mãe. Estes últimos têm-se mostrado relevantes nas variações epigenéticas adquiridas pelo feto, com tradução no fenótipo bio-comportamental após o nascimento.

Este livro procura transmitir de forma simples e acessível informação relevante actualizada sobre áreas fundamentais para o seguimento da grávida, do feto e do recém-nascido que até agora eram ignoradas ou pouco conhecidas.

Na Secção 1 “*Programação fetal: as hipóteses de Barker*” fala-se da epidemiologia e apresentam-se os estudos que levaram à formulação da teoria da programação fetal, da evolução e contextualização desse conceito e das limitações e dificuldades metodológicas neste domínio.

Na Secção 2 “*Influência para o feto do ambiente intra-uterino e a vida adulta*” fala-se da importância do ambiente hormonal (cortisol e testosterona) em que o feto se desenvolve e da modulação desse ambiente pelo *stress* materno; da influência do estado nutricional precoce na modulação de doenças do adulto; do papel do microbioma (a flora comensal) da mãe no seu descendente e possíveis mecanismos mediadores; da vacinação da grávida e resposta imunitária transmitida ao feto, seus fundamentos e mecanismos mediadores, vacinas que podem ou não ser dadas à grávida e quando; finalmente a influência do som no desenvolvimento do feto.

Na Secção 3 “*Efeito do ambiente intra-uterino nos mecanismos epigenéticos*” são apresentados conceitos como a epigenética, ou seja mecanismos de regulação da

expressão génica com modificação química dos nucleótidos e das histonas e sem alteração da sequência dos nucleótidos; ou genes imprinted, isto é, genes em que apenas um dos alelos parentais está activo. Fala-se ainda de como o ambiente intra-uterino pode interferir nestes aspectos.

Na Secção 4 “*Como podem os estados psicológicos da mãe influenciar o feto*” são apresentadas definições de termos utilizados, discutidos os estados emocionais da mãe e possíveis mecanismos na base das alterações epigenéticas resultantes de stress ou ansiedade, encontrados em diversas espécies. São ainda abordadas propostas de intervenção em situações psicológicas na grávida, quer no domicílio quer em ambientes clínicos.

Na Secção 5 “*Os novos paradigmas em Obstetrícia*” fala-se dos desafios actuais da obstetrícia, das novas tendências epidemiológicas, como a diabetes na gravidez, a hipertensão, pré-eclâmpsia e a obesidade; é feita uma reflexão sobre os principais factores actuais de prematuridade; descrevem-se sumariamente os mecanismos subjacentes aos desvios do crescimento fetal e desenvolve-se o papel da pediatria quer antes quer depois do nascimento.

Na Secção 6 “*Reformulando o seguimento Obstétrico*” é apresentada uma proposta de abordagem integrada dos cuidados a prestar à grávida desde a concepção até ao pós-parto, com destaque para aspectos nutricionais, psicológicos e laborais.

Na Secção 7 “*O feto, o cidadão*” faz-se uma reflexão sobre a responsabilidade parental ética e biológica perante o feto e são discutidas questões de bioética.

Na Secção 8 “*O que estamos a transmitir às futuras gerações?*” é feita uma reflexão sobre a transmissão transgeracional de aspectos epigenéticos que condicionam fenótipos variados e que representam novos desafios em saúde pública com início na vida *in útero*, reflecte-se sobre eventuais aspectos evolutivos sustentados em homologias em diferentes espécies que sugerem haver uma base biológica tanto para os aspectos morfológicos e fisiológicos, como para aspectos comportamentais, realçando a importância de mudanças de algoritmo no acompanhamento da grávida e do seu filho.

Índice

Preâmbulo -----	4
Índice -----	7
Secção 1- Programação fetal: as hipóteses de Barker -----	9
1. A epidemiologia, um instrumento para gerar hipóteses -----	9
2. Formulando a teoria da programação fetal -----	13
3. Outras hipóteses, abrangências e limitações nos métodos -----	14
4. Perspectivas que reforçam a teoria da programação fetal -----	20
Secção 2 - Influência para o feto do ambiente intra-uterino e a vida adulta -----	23
1. O ambiente hormonal - cortisol e testosterona na grávida e feto, modulação com o <i>stress</i> materno -----	23
2. A nutrição da mãe e a nutrição precoce - influência nas doenças crónicas não transmissíveis -----	37
3. Microbioma materno e Sistema Nervoso Central do feto -----	47
4. Vacinação da grávida e protecção do recém-nascido -----	54
5. O som no ambiente interage com o feto -----	67
Secção 3- Efeito do ambiente intra-uterino nos mecanismos epigenéticos -----	72
1. O que é a epigenética -----	72
2. O que são os genes imprinted e o conflito de parentalidade -----	75
Secção 4- Como podem os estados psicológicos da mãe influenciar o feto? -----	86
1. Grávida e situações de distress: definições e prevalência -----	86
2. Depressão, ansiedade, <i>stress</i> : fármacos ou terapia comportamental -----	88
3. Influência do estado psicológico da mãe na epigenética do feto/RN -----	96
4. Sugestões de abordagens comportamentais a implementar: domicílio e ambientes clínicos -----	98

Secção 5- Os novos paradigmas em Obstetrícia -----	103
1. Características da mulher grávida e risco clínico -----	103
Diabetes e gravidez -----	103
Hipertensão e pré-eclâmpsia -----	107
Obesidade -----	110
2. Será possível reduzir a prematuridade? -----	115
3. Desvios do crescimento no feto -----	117
4. A visão do pediatra: do feto à criança -----	120
Secção 6- Reformulando o seguimento obstétrico -----	135
Intervenção nutricional na gravidez -----	135
Uma proposta de vigilância integrada -----	140
Secção 7- O feto, o cidadão -----	144
Secção 8- O que estamos a transmitir às futuras gerações?	152
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	156

Secção 1

Programação fetal: as hipóteses de Barker

José Carlos Ferreira, MD, PhD.

1. A epidemiologia, um instrumento para gerar hipóteses

Desde há muito que muita gente acredita que comportamentos tidos pelas mulheres durante a gravidez terão consequências na criança. Em muitas culturas existem proibições e recomendações associadas à gravidez. Algumas bem estranhas! Como é que estas crenças aparecem?

Tudo começa, se calhar porque temos horror ao inexplicável. Sempre queremos perceber os porquês! Se acontece algo inexplicável, começamos logo a procurar uma razão. Normalmente começamos por pensar em qualquer fenómeno que tivesse ocorrido antes e que nos pareça ter alguma relação com a hipotética consequência. Quando encontramos um fenómeno que nos satisfaz como possível razão, porque nos parece racionalmente plausível, tendemos a assumi-lo, como um facto. E aí começamos a difundir esse “facto”. Este vai passando de uns para outros e, passado um tempo, acaba por ser assumido por um conjunto mais ou menos alargado de pessoas. Foi esse, provavelmente, o mecanismo de origem para várias dessas proibições e recomendações, muitas de âmbito popular, associadas à gravidez. Há uns anos, essa difusão era relativamente limitada aos que nos eram próximos. Hoje em dia, com a Internet, esse processo ainda é mais facilitado.

Mas, se é legítimo procurar uma justificação, uma causa para um evento, assumir algo que nos parece racionalmente lógico como sendo a dita causa, é um pouco abusivo. Essa alegada justificação deveria ser assumida apenas e meramente como uma hipótese que depois necessita ser testada.

E como se pode testar a hipótese? Há vários métodos que se podem utilizar. Podemos começar por ver se existem mais outras ocorrências semelhantes àquelas que experimentámos e verificar se a hipotética causa se verificou com uma frequência maior do que naquelas outras pessoas (chamado grupo de controlo) em que o dito evento não ocorreu.

A fase seguinte será fazer o contrário. Procurar pessoas em que a hipotética causa se tenha verificado e ver se a hipotética consequência foi mais frequente do que naquele grupo de pessoas (também aqui chamado grupo de controlo) em que a hipotética causa não ocorreu.

Finalmente, passadas essas duas fases, podemos tentar provocar o aparecimento da causa e tentar obter a mesma consequência de forma consistente. Mas nem sempre este passo é tecnicamente possível ou eticamente aceitável; nessas circunstâncias, uma alternativa, será tentar intervir para corrigir ou evitar a hipotética causa e verificar se conseguimos reduzir o número de consequências na população experimental, em comparação com a da população em que não intervimos, isto é, em comparação com a população de controlo!

Estes processos, aqui muito resumidos e muito simplificados, são os métodos usados em ciência para provar uma relação causa efeito. Nem sempre são necessários todos estes passos, mas alguns deles são imprescindíveis: 1) Tem de haver realmente uma associação entre os dois eventos, isto é, a ocorrência dos dois fenómenos na mesma população tem de ocorrer mais frequentemente do que aquilo que se esperaria apenas por acaso; 2) A hipotética causa deverá sempre anteceder a hipotética consequência e não o contrário; 3) Deveremos ser capazes de arranjar uma explicação plausível para a dita associação.

Se conseguirmos chegar a este ponto, poderemos assumir que muito provavelmente existe uma relação causa efeito entre os dois eventos mas ainda não poderemos assumir que a hipótese está provada! Na realidade, nunca poderemos afirmar que a nossa hipótese está demonstrada em definitivo. Podemos apenas dizer que todas as evidências encontradas até ao momento apoiam a hipótese e que ainda não conseguimos encontrar nenhuma evidência que demonstre que esta está errada. Mas será sempre nossa obrigação, não só procurar ou provocar evidências que demonstrem que a nossa hipótese está errada, como procurar explicações alternativas para a aparente associação que conseguimos provar. Por cada uma destas tentativas que falhemos, aumentamos as evidências favoráveis à nossa hipótese original.

Vamos agora ver como se aplica isto na prática! Para isso, o ideal é apresentar um exemplo. E como estamos a tratar da hipótese de eventos ocorridos na gravidez

poderem ter consequência futuras para o nascituro, é de um exemplo destes que falaremos.

Anders Forsdahl (1931-2006) era um médico Norueguês de cuidados primários que publicou, em 1977, um estudo em que reportava um interessante achado. Ele tinha notado que havia variações regionais, no seu país, nos níveis de mortalidade relacionada com doenças cardiovasculares. No entanto essas diferenças não eram explicáveis por diferenças na qualidade de vida entre essas regiões, à época em estudo. Tentando perceber a causa dessas diferenças regionais, lembrou-se de ir atrás no tempo e ver se havia diferenças equivalentes, entre essas regiões, que pudessem sugerir uma causa e um mecanismo biológico para essas diferenças que ele agora encontrava. Verificou assim que realmente existiam diferenças na qualidade de vida entre essas regiões, quando essa qualidade de vida era medida pelos índices de mortalidade infantil (mortalidade antes do ano de vida). Ele constatou haver uma forte correlação/associação entre as taxas de mortalidade infantil de cada região, a altura em que as pessoas cuja mortalidade ele estudava tinham nascido, e as taxas de mortalidade, em adultos, nessas mesmas regiões. (Forsdahl 1977) Na sequência desse estudo pôs a hipótese de más condições de vida na infância e adolescência poderem ser um factor de risco para doença cardiovascular na vida adulta.

Um ano depois publicou um outro estudo em que tentava perceber o mecanismo através do qual esta associação entre um fenómeno e o outro se poderia verificar. Ele pôs outra hipótese, a de que as causas da elevada mortalidade infantil, fossem elas quais fossem, pudessem, secundariamente, influenciar os chamados factores de risco conhecidos para as doenças cardiovasculares em adultos expostos a uma maior abundância de comida, no caso, os níveis de colesterol. Assim fez um estudo semelhante mas em que procurou ver se havia uma associação entre o mesmo hipotético factor de predisposição mais antigo – a tal mortalidade infantil algumas décadas antes, um possível marcador de baixos níveis de vida – e os níveis de colesterol da população adulta nas mesmas regiões. E, com efeito essa associação foi confirmada (Forsdahl 1978).

Mais tarde, em 1986, um outro investigador, desta vez um médico epidemiologista inglês, David Barker (1938-2013), notou uma associação semelhante, após um estudo com metodologia parecida, em Inglaterra (Barker et al 1986). Nos mapas de

mortalidade existentes na Unidade de Epidemiologia do Ambiente da Universidade de Southampton, de que ele era director à altura, Barker tinha notado a semelhança entre as distribuições regionais de mortalidade por doença cardiovascular e de mortalidade infantil. Esta observação fortuita levou-o a fazer um estudo formal deste tipo de associação. Só que neste estudo de Barker, a associação da mortalidade por doenças cardiovasculares era sobretudo com mortalidade neonatal (morte antes dos 28 dias de vida) e não tanto com mortalidade infantil pós-neonatal (mortalidade entre os 28 dias e o ano de vida). Pensou assim que os factores mais importantes nesta associação ocorressem sobretudo no período pré-natal.

Afortunadamente, o grupo de Barker veio a ter acesso aos registos neonatais de uma população de uma região de Inglaterra, hoje tornada famosa pelos referidos estudos, o Hertfordshire. Nessa região, desde 1911, que se registavam cuidadosamente, entre outros, o peso ao nascer, ao ano de idade, e o tipo de alimentação de qualquer criança nela nascida. Esses registos eram feitos por parteiras que visitavam as famílias das crianças, sob a direcção de Ethel Burnside. Usando esses registos e procurando as causas de morte de indivíduos nascidos entre 1911 e 1930 e que sobreviviam, pelo menos, até aos 20 anos de vida, lembrou-se Barker então de estudar a correlação entre peso ao nascer, um presumível indicador, junto com a mortalidade neonatal, da qualidade da gravidez, com as causas de mortalidade. Iria assim testar a hipótese de que compromissos no crescimento e desenvolvimento fetal e neonatal poderiam ser factores de riscos importantes para doenças cardiovasculares em adultos. No relatório desse estudo, publicado em 1989 e hoje famoso, Barker demonstra que os homens com o mais baixo peso ao nascer e ao ano de idade tinham as mais elevadas taxas de mortalidade por doença cardiovascular (Barker et al 1989). Note-se que esta associação só foi possível ser demonstrada em indivíduos do sexo masculino pois que, conforme Barker chama a atenção, eram essas as pessoas em que foi possível conseguir estabelecer a equivalência entre as informações sobre o princípio e o fim da vida, pois não mudavam de nome! Este é um bom exemplo das dificuldades metodológicas que se têm quando se fazem estudos epidemiológicos em que, como neste, se fazem análises prospectivas (do ponto A para o ponto B, da causa, para o efeito) com dados obtidos retrospectivamente (dados do passado obtidos no presente).

A combinação dos resultados deste estudo com os de outros estudos do mesmo grupo e os de outros grupos, publicados também por essa altura, levou Barker a concluir que “Processos relacionados com o crescimento, atuando na vida pré-natal e pós-natal precoce influenciam fortemente o risco para doença cardiovascular”.

2. Formulando a teoria da programação fetal

Para encurtar uma longa história, muitos mais estudos epidemiológicos de grande escala foram feitos, pelo grupo de Barker e não só, e em outros grupos populacionais, países e continentes. Nesses estudos, esta associação entre o peso ao nascer e o aparecimento de doença cardiovascular na vida adulta foi testada e confirmada. Barker, com os seus mais de 500 artigos científicos publicados e mais de 10 livros escritos, era, até há bem pouco tempo (2013, ano da sua morte), o líder, mentor, educador e exemplo de todos os investigadores que se têm dedicado a confirmar e a expandir os seus achados originais. Com efeito, outras doenças e respectivos factores de risco típicos da vida adulta também foram demonstrados como estando associadas a este marcador biológico que é o peso ao nascer. Exemplos de outras associações encontradas com o peso ao nascer são a hipertensão, doenças cerebrovasculares, a diabetes chamada de tipo 2, ou do adulto, e as perturbações a ela associadas – obesidade, aquilo que se chama resistência à insulina ou síndrome metabólico – e até a osteoporose (Hales et al 1991, Barker et al 1993, Osmond et al 1993, Lithell et al 1996, Forsen et al 1997, Leon et al 1998, Forsen et al 1999, Forsen et al 2000, Godfrey et al 2000, Roseboom et al 2000, Yarbrough et al 2000, Roseboom et al 2001, Antoniadis et al 2003, Dennison et al 2005).

Esta expansão contribuiu para que a conclusão do trabalho original de Barker em 1989 tenha sido mais tarde reformulada de forma ligeiramente diferente e apresentada como uma hipótese, modelo ou mesmo teoria. De acordo com essa hipótese (como eu lhe prefiro chamar) factores nutricionais e/ou outros factores ambientais, actuando no feto durante a gravidez e/ou na criança no início da vida, podem induzir alterações no crescimento e/ou desenvolvimento, secundariamente levando a adaptações e modificações duradouras (fenómeno, que mais tarde se veio a denominar programação), que alteram a forma como, em adulto, o organismo

poderá responder a outros estímulos, resultando em doença (Barker 2004, Barker 2006).

Essa hipótese é hoje muito famosa e é conhecida, entre uns, como “a hipótese de Barker” e, entre outros, incluindo Barker que não quis ficar com todos os créditos, como a “hipótese de Forsdahl e Barker”. É também, de forma mais genérica, conhecida como “hipótese de programação fetal” ou mesmo como uma teoria, ou conjunto de teorias - “teorias da origem da saúde e da doença no desenvolvimento fetal”. Esta hipótese foi relativamente revolucionária quando foi formulada. A hipótese prevalecente na altura e, de certa forma ainda defendida por muitos, é a de que essas doenças crónicas comuns dos adultos são consequência do património genético que cada um herda dos seus progenitores, e da forma como esse património responde ao estilo de vida que cada um adopta.

Claro que esta nova hipótese não é antagónica da outra. O património genético de cada um pode resultar em susceptibilidade e respostas diferente aos factores ambientais, nutricionais ou outros, quer estes atuem durante a vida pré-natal, intra-uterina, fetal, quer actuem, através do estilo de vida adoptado por cada um, mais tarde na vida.

3. Outras hipóteses, abrangências e limitações nos métodos

Mas, apesar da muita evidência acumulada nestes quase 30 anos, apoiando a associação entre o peso ao nascer e muitas das doenças do adulto, não se pode ainda dizer que esta associação esteja completamente demonstrada.

Há 4 aspectos que merecem ser referidos que complicam a demonstração, não tanto da hipótese ou teoria de Barker, mas especificamente da relação causa-efeito entre o baixo peso ao nascer e doenças do adulto.

Um problema na hipótese da relação causa-efeito entre baixo peso ao nascer e doenças do adulto, que interfere com a teoria ou hipótese de Baker como explicação para estas associações, é o facto de existirem outras hipóteses, teorias, alternativas que podem igualmente explicar a referida associação. A hipótese de Barker pressupõe que uma dada causa ou conjunto de causas pode resultar em crescimento fetal anormal e este poderia causar alterações na forma como o indivíduo responde à doença e, por isso torná-lo mais sensível e susceptível ao desenvolvimento dessas doenças. Isto é, teríamos um padrão que se pode resumir

em A implica B e B implica C. Alternativamente, pode ser que factores, por exemplo genéticos, hereditários, que predisponham uma mulher a ter filhos com baixo crescimento, por exemplo causando problemas na placenta, podem ser os mesmos factores genéticos que predispõem o indivíduo, que os herda da mãe, a ser mais tarde mais susceptíveis às causas das doenças cardiovasculares quando atinge a idade adulta. Este mecanismo poderia ser resumido como A implica B e implica C (Hattersley et al 1999, Stern et al 2000, Wilcox 2001). Realmente mulheres que têm filhos de baixo peso têm risco aumentado para doenças cardiovasculares e diabetes. Esses riscos poderiam ser transmitidos à descendência como informação genética. Mas o facto de haver uma explicação alternativa possível para explicar as associações encontradas por Barker não excluem que a hipótese de Barker possa ser a correcta. Pode até dar-se o caso de nuns indivíduos existir um mecanismo predominante e noutros o mecanismo alternativo.

Outra explicação possível para estas associações defende que factores sociais e ambientais que estão na base do baixo peso ao nascer possam também ser factores estimulantes de comportamentos de risco, como por exemplo, a dependência do tabaco. Mas os dados epidemiológicos não parecem ser compatíveis com esta outra explicação (Barker 2006).

Outros problemas na relação causa-efeito em análise são problemas metodológicos. Um desses problemas metodológicos é o uso do peso ao nascer como marcador de substituição da qualidade da gravidez, em que um baixo peso seria tradução de uma gravidez de baixa qualidade. O baixo peso ao nascer pode ter origem em vários mecanismos etiopatogénicos relativamente complexos. Por exemplo, um recém-nascido pode ter baixo peso por ter nascido prematuro, antes do tempo, e não por ter havido qualquer compromisso no seu crescimento. Se não for possível distinguir o baixo peso da prematuridade das outras causas possíveis podem-se obter resultados diferentes em populações com diferenças nos níveis de prematuridade. Com efeito estudos mais recentes sugerem que o factor de risco para doenças do adulto é o baixo peso ao nascer relacionado com o compromisso do crescimento, e não aquele que resulta do nascimento prematuro (Hallan et al 2008, Kaijser et al 2008). Para esta distinção básica é necessário não só o peso ao nascer como a idade gestacional à data do parto. Se bem que o peso ao nascer seja registado de forma frequente e haja um nível razoável de confiança na

qualidade dos registos, o mesmo não se verifica para a idade gestacional. Este é mais um exemplo das limitações dos estudos prospectivos baseados em dados obtidos retrospectivamente. Mas mesmo quando se consegue fazer esta distinção, um baixo peso, mesmo corrigido para a idade gestacional, tem causas relativamente complexas com efeitos a longo prazo possivelmente diversos (Ferreira et al 2010). Não faz parte do âmbito deste trabalho uma explicação detalhada desta questão. Será suficiente perceber que este é um aspecto que complica a formulação de hipóteses explicativas da associação que estamos a discutir.

Um outro problema metodológico ainda por resolver é a demonstração conclusiva do(s) mecanismo(s) biológico(s) que poderiam explicar a associação entre o peso ao nascer e as doenças do adulto, à luz da hipótese de Barker. O mecanismo que poderia servir “como uma luva” são os chamados mecanismos epigenéticos. Haverá um capítulo todo ele dedicado à explicação destes mecanismos, e nele se encontrarão as referências científicas adequadas. Mas, por agora, é importante referi-los pois que sendo tão plausíveis na explicação da hipótese de Barker de programação fetal, tornam-na realmente muito atraente. Os mecanismos epigenéticos, grosso modo, são um tipo de mecanismos de regulação da expressão dos genes, isto é, mecanismos que fazem com que, num dado momento, numa dada célula, alguns genes estejam a ser transcritos e traduzidos em proteínas e, portanto, a ser expressos, a ter efeitos, e outros não. Estes mecanismos são o processo que determina que uma célula seja uma célula da pele ou uma célula do fígado ou uma célula do cérebro, por exemplo. Há centenas de tipos de células. Todas as células do mesmo indivíduo têm o mesmo DNA, o mesmo genoma, são, em geral, geneticamente idênticas. Para se poderem distinguir em termos de funções tem de haver algum mecanismo que faça com que elas se distingam e que mantenham essa distinção mesmo quando o seu genoma se replica antes da divisão de uma dada célula em duas. Este processo, conhecido pelo nome de Mitose, é o processo através do qual os órgãos podem crescer ou, nalguns casos, reparar lesões. Esses mecanismos são modificações químicas externas à sequência das bases de DNA, sequência essa que determina as características genómicas, hereditárias do indivíduo. Essas modificações têm como efeito activar algumas das sequências do genoma, pondo-as a funcionar, e desactivar outras. E

estas modificações, como se disse, têm de ser replicadas quando as células se dividem, se não, com o crescimento, os órgãos perderiam as suas características específicas individuais identificadoras e as suas funções também específicas. Finalmente essas modificações químicas são susceptíveis de se alterar por agentes ambientais. Ora se acontecer que um agente ambiental, durante a gravidez, altere algum ou mais destes sinais de código, suplementar ao código genético, essa alteração será perpetuada. Se, por ventura, essa alteração for uma resposta de adaptação às condições que ocorrem durante a gravidez, por exemplo falta de nutrientes, porque a placenta está doente, por exemplo, ou porque a alimentação da mãe não é adequada pode, mais tarde, em relação aos estímulos diferentes que ocorram na vida extrauterina, após o nascimento, serem desadaptados e causarem doença. Com efeito existem vários exemplos de alterações de alguns desses sinais químicos epigenéticos em indivíduos recém-nascidos com crescimento anormal, quer na placenta humana (Ferreira et al 2011), quer em tecidos do feto propriamente dito, em modelos animais (Fu et al 2004, MacLennan et al 2004, Fu et al 2006, Ke et al 2006, Aagaard-Tillery et al 2008, Park et al 2008, Raychaudhuri et al 2008, Fu et al 2009, Ke et al 2010). É também interessante que essas alterações, geralmente, e como esperado, de acordo com a hipótese da mediação epigenética, só se observam, nalguns tipos de células, mas não em outras.

Mas realmente existem alguns problemas para a hipótese da mediação epigenética entre o compromisso do crescimento fetal e as doenças do adulto. Por um lado os vários tipos de achados epigenéticos em associação com compromisso do crescimento fetal (Ferreira et al 2010) têm sido verificados de forma algo inconsistente e só por vezes replicada. Por outro é experimentalmente complicado confirmar que uma dada alteração epigenética pode levar, só por si à doença que se pensa poder ser atribuída a um dado estímulo ocorrendo na gravidez. Alterações epigenéticas específicas, ao contrário das genéticas, são difíceis de induzir nos modelos biológicos usados para testar estas hipóteses. Isto dificulta seriamente as possibilidades de confirmar este tipo de mecanismos hipotéticos, pelo menos enquanto não se desenvolverem instrumentos experimentais que o permitam vir a fazer, no futuro, por exemplo. Não é impossível que isso possa vir a acontecer. Mas, por agora, essa é uma limitação à confirmação da hipótese de que mecanismos

epigenéticos possam constituir o mecanismo biológico subjacente à hipótese de Barker.

Finalmente, um quarto problema ainda por resolver, também este metodológico, se bem que de natureza um pouco diferente dos anteriores, tem que ver com a hipótese de intervenções preventivas. Com efeito, associada à hipótese de Barker há a esperança de que se venham a conhecer melhor os factores indutores ou causadores de alterações na vida fetal, de forma a poder intervir para os evitar e assim reduzir a frequência dessas doenças na vida adulta. Realmente toda a investigação epidemiológica feita em associação com a hipótese de Barker tem sido promovida como demonstradora da importância da promoção de intervenções favorecedoras de um desenvolvimento fetal normal. Estar-se-ia assim, defendem os seus promotores, a melhorar a saúde na vida adulta. Apesar dessa promoção, a realidade é que ainda é relativamente limitada, se bem que, nalguns casos, promissora, a evidência desse efeito a longo prazo para algumas intervenções propostas para melhorar o crescimento e desenvolvimento fetal. Por exemplo, pensa-se que uma nutrição adequada da grávida será benéfica. Mas, o facto é que só anomalias nutricionais extremas nas grávidas estão provadas como causa de baixo peso ao nascer. Quer subnutrição extrema (Lumey 1992, Roseboom et al 2000, Roseboom et al 2001), quer obesidade e excessiva aquisição de peso são factores de risco para baixo peso ao nascer (Gaillard et al 2014, Poston & Patel 2014). Para além disso, estes dois últimos factores maternos, paradoxalmente, são também factores de risco para crescimento pré-natal excessivo, com consequências potencialmente graves para o parto. Por sua vez este crescimento fetal excessivo parece ser, também ele, um factor de risco para obesidade e diabetes tipo 2, quer na criança quer no adulto (Gaillard et al 2014, Poston & Patel 2014). Está demonstrado que um bom controlo dos níveis de açúcar no sangue, para o que é imprescindível uma alimentação equilibrada e bem controlada do ponto de vista calórico, tem efeitos benéficos na prevenção de complicações do parto relacionadas com excesso de peso fetal (Gaillard et al 2014, Poston & Patel 2014). Contudo estas mesmas intervenções ainda não foram demonstradas como tendo efeitos benéficos equivalentes nas consequências a longo prazo. Essa é, apenas, e de momento, uma hipótese.

Há ainda outros exemplos de intervenções do âmbito nutricional, não especificamente relacionadas com o controlo calórico, que são propostos como sendo possivelmente mediados por mecanismos de regulação epigenética da expressão génica e, como tal, com possíveis efeitos benéficos a longo prazo. Um desses exemplos é a corrente recomendação de suplementação nutricional da grávida com ácido fólico. Há efeitos benéficos demonstrados desta intervenção - redução na frequência de alguns tipos de anomalias que podem afectar o feto durante o seu desenvolvimento (De-Regil et al 2010). De acordo com a proposta destes efeitos benéficos dessa suplementação serem mediados por mecanismos de regulação epigenética, outros efeitos, ainda hipotéticos, quer a curto quer a longo prazo, seriam possíveis (Kim et al 2014). Realmente o ácido fólico é uma vitamina, um factor nutricional, cujo papel nos mecanismos de regulação epigenéticas está relativamente demonstrado em modelos experimentais (Chen et al 2001) e não só (Park et al 2005). Não se sabe ainda é se a sua suplementação previne disfunções reconhecíveis clinicamente, de forma significativa.

Também se tem esperança que as modificações induzidas pelas exposições pré-natais nocivas, mesmo sendo duradouras e com efeitos a longo prazo, não sejam irreversíveis e permanentes. Assim também se poderia intervir secundariamente para poder reverter os efeitos desencadeados durante a vida fetal, sendo esta uma segunda maneira de poder intervir de forma benéfica. Com efeito, à luz desta esperança, pensou-se, de início, que corrigindo o défice de peso ao nascer com um reforço nutricional pós-natal, se poderiam evitar os efeitos a longo prazo. Isso mesmo foi formulado na discussão dos resultados do estudo original publicado por Barker em 1989 (Barker et al 1989). Dizia-se, logo no sumário do artigo, que “Medidas que promovam o crescimento pré-natal e pós-natal podem reduzir as mortes por doença cardiovascular.” E dizia-se ainda mais “A promoção de crescimento pós-natal pode ser especialmente importante nas crianças que pesam menos do que 3.4 Kg ao nascer”. Infelizmente, mais tarde veio demonstrar-se, e ao contrário do que os primeiros estudos sugeriam, que os efeitos piores (maior frequência doença cardiovascular e, mais logicamente, diabetes tipo 2) ocorrem nas crianças com pouco crescimento ocorrido no período pré-natal e pós-natal precoce, que recuperam rapidamente o peso durante a infância (Forsen et al 2000, Barker et al 2009). Este facto é, ainda e também, um exemplo da complexidade dos

mecanismos subjacentes a estas doenças, que, por esse motivo, não só são conhecidas como doenças comuns, mas também como doenças complexas.

Em suma, existe evidência epidemiológica associando sintomas de que algo de errado se passou durante a gravidez, crescimento anormal, por exemplo, com doenças que se desenvolverão mais tarde no adulto. Existem hipóteses plausíveis que atribuem a essas consequências desses problemas da gravidez um papel intermediário no desenvolvimento ulterior, de doença na vida adulta. Existe um mecanismo biológico plausível para esse mecanismo de intermediação. Esse mecanismo é sensível aos agentes externos indutores de anomalias. Por essa razão será também plausível pensar que se possam restaurar os problemas criados ou que se possam prevenir, mediante intervenções a fazer durante a gravidez. Não há ainda intervenções em que se tenha demonstrado que essa prevenção ou reversão possa ser possível. Mas existem intervenções, nomeadamente na promoção de uma alimentação saudável da grávida em que estão demonstrados os efeitos benéficos a curto prazo (menos complicações no parto). Essas intervenções ou comprovadamente não têm efeitos secundários nocivos, ou estes são altamente improváveis. É possível, se bem que não demonstrado, que algumas dessas intervenções possam vir a ter efeitos benéficos a longo prazo, com impacto na vida adulta do recém-nascido. Assim sendo, dadas as vantagens comprovadas e as hipotéticas, não havendo riscos ou efeitos secundários associados a essas intervenções, é legítimo promover o seu uso. Dever-se-á entretanto aproveitar para estudar essas intervenções e os seus efeitos com estudos a longo prazo.

4. Perspectivas que reforçam a teoria da programação fetal

As dificuldades e problemas com a associação entre baixo peso ao nascer e doenças do adulto poderiam pôr em causa a hipótese ou teoria de programação fetal de Barker. Mas, por muito inverosímil que esta hipótese de Barker possa parecer, as suas ideias têm uma grande importância histórica, foram seminais quando sugeriram. Fizeram com que se visse a vida fetal numa perspectiva totalmente diferente; e a verdade é que a evidência coligida pelo seu grupo de investigadores, e muitos outros que o seguiram, tiveram o mérito de estimular muito a investigação nessa área.

Por exemplo, foi suficiente para que se começasse a investir em estudos baseados em dados colhidos prospectivamente e a longo prazo. Aludiu-se acima às limitações criadas pela análise prospectiva de dados obtidos retrospectivamente. Realmente, várias das dificuldades e problemas referidos acima poderiam ser ultrapassadas se este tipo de estudos epidemiológicos fosse baseado em dados colhidos prospectivamente e não retrospectivamente. Não se pretende com isto retirar o valor a estes últimos. Eles são imprescindíveis para justificar a realização de estudos prospectivos a longo prazo. Estes são muito mais complexos, demorados (neste caso demoram uma geração) e caros. Mas, muito provavelmente estimulados por estes achados de Barker, já existem estudos prospectivos em curso tentando investigar factores ocorridos na gravidez com efeitos a longo prazo (Hofman et al 2004).

Mas é claro que existirão sempre outros problemas e limitações metodológicos. Não só os que acima foram referidos em relação ao estudo dos mecanismos epigenéticos de doença, como também outros que estão relacionadas com o objecto de estudo aqui discutido - as causas das doenças humanas. Isto só por si impõe limitações a uma das bases do método científico – a experimentação. Por exemplo, não se pode injectar um vírus num organismo humano para provar a hipótese de que aquele é o causador de uma determinada doença!

Por outro lado, também estimulados pela teoria de Barker, iniciaram-se várias linhas de investigação que ainda hoje estão muito activas. Cada uma estuda diferentes associações entre um dado evento pré-natal e respectivos efeitos pós-natais. Muitos dos resultados desses estudos têm apoiado e dado consistência à teoria da programação fetal. Nos capítulos seguintes serão apresentados múltiplos exemplos nesse sentido. Resultados de alguns estudos até só se conseguem explicar pela existência de efeitos trans-generacionais de estímulos externos (Dias & Ressler 2014, Hughes 2014). E se existirem efeitos através de gerações, porque é que é tão estranha a hipótese de Barker?

Se bem que existam sempre algumas visões diferentes, mais cépticas, considerando que outras hipóteses podem ser colocadas para explicar os mesmos resultados e que muito mais é necessário para provar que a hipótese da programação fetal está correcta, este é um problema de todas as teorias/hipóteses científicas e não se aplica apenas à hipótese de Barker e Forsdahl. A ciência é

precisamente uma forma de conhecimento em que se colocam e testam hipóteses, se postulam teorias e se renovam conceitos. Como defendeu Popper (Thornton 2014) só é possível provar que uma hipótese científica está errada. Cada experiência ou estudo com um resultado favorável a uma teoria apenas pode aumentar a sua plausibilidade. Mas nunca se poderá provar que uma teoria está correcta, pois a qualquer momento um resultado que seja incompatível com a teoria pode destruí-la!

Pontos a reter:

1. A epidemiologia é um dos instrumentos usados em ciência para gerar hipóteses
2. As hipóteses de Barker abriram caminho à teoria da programação fetal
3. A epigenética parece ser o mecanismo na base dessa programação
4. Uma teoria em ciência é sempre alvo de estudos e de auto-reformulações
5. Há muitos estudos actuais que dão consistência à teoria da programação fetal

Secção 2

Influência para o feto do ambiente intra-uterino e a vida adulta

1. O ambiente hormonal - cortisol e testosterona na grávida e feto, modulação com o stress materno

Teresa Ventura, MD, PhD

Os factores ambientais, quer no mundo à nossa volta, quer no mundo que rodeia o feto, são muito importantes para o equilíbrio dinâmico entre sistemas, que caracteriza a vida. Esse ambiente em que o feto se desenvolve tem papel determinante no reajustamento dos seus sistemas fisiológicos (Phillips 2007). O som, os nutrientes, as hormonas, a microbiota e a temperatura serão condicionantes desse ambiente intra-uterino.

Na verdade, tudo parece começar mesmo antes disso, ou seja, nos progenitores. Nos últimos anos, através de uma grande sequência de artigos seminais, um investigador, William James, tem chamado a atenção para a possibilidade do sexo do embrião ser condicionado não por factores genéticos, mas pelo ambiente hormonal nos progenitores na altura da periconcepção, nomeadamente pelo rácio testosterona/estradiol na mãe (James 1996). James (2001, 2004) apresenta quer investigação própria quer compilação de dados de outras investigações tanto em animais como em humanos que corroboram a sua teoria, ou seja, o que determina a formação de um zigoto XX ou XY é o rácio hormonal, principalmente na mãe (James 2001), na altura em que o espermatozóide fecunda o óvulo. Será esse rácio que determina se vai ser um espermatozóide X ou um Y a concretizar a penetração do óvulo. James proporciona abundantes exemplos nos seus artigos de revisão que corroboram esta teoria. As mães com níveis mais elevados de testosterona terão tendência a ter mais filhos do que filhas. Esta hipótese tem sido postulada para todos os mamíferos e, aparentemente, sucessivamente confirmada por outros autores (cf. James 1996, 2004 para um sumário). Um estudo recente em humanos e em Portugal também corrobora esta hipótese. Ventura et al (2013) constataram que as mães com um menor rácio digital entre o indicador e o anelar (2D:4D), situação associada a níveis de androgénios mais elevados durante a vida intrauterina, tiveram significativamente mais filhos do que filhas. O rácio 2D:4D é um biomarcador dimórfico bem conhecido na antropologia física. Dimórfico significa

ser diferente em homens e em mulheres, neste caso é habitualmente menor nos indivíduos masculinos. Estes dados sugerem que os níveis hormonais nos progenitores poderão condicionar a composição de género das futuras sociedades.

Durante a gravidez, o ambiente hormonal é muito relevante. Os níveis de cortisol influenciam diversos parâmetros como o peso ao nascer, a circunferência cerebral, ou a altura do parto. Níveis de cortisol mais elevados têm sido associados a partos mais cedo e a menor peso ao nascer (Goedhart et al 2010, Ventura 2013). A testosterona, por seu lado, tem um efeito organizacional sobre diversos órgãos, destacando-se o Sistema Nervoso Central (SNC). Já o seu papel após o nascimento é essencialmente de activação dos receptores de androgénios (Finegan et al 1989).

Cortisol

O cortisol é produzido principalmente na zona fasciculada do córtex supra-renal (SR) (90%); cerca de 10% periféricamente. A sua circulação exhibe uma oscilação circadiana regular ao longo das 24 horas (de Weerth et al 2003). A concentração do cortisol ao acordar (conhecida pela sigla CAR, de *cortisol awakening response*) em indivíduos normais caracteriza-se por uma subida rápida (50-75%) 30 a 60 min após o acordar (Pruessner et al 1997). Correlaciona-se com a resposta hormonal induzida pela hormona adrenocorticotrópica (ACTH) na SR, o que sugere ser um marcador dessa actividade (Schmidt-Reinwald et al 1999), mas é independente da secreção diária de cortisol (Wilhelm et al 2007) e da secreção em resposta ao *stress* (Engert et al 2011). Ao CAR segue-se um declínio gradual nos valores de cortisol ao longo do dia, até ao seu valor mínimo 2-3 h após o início do sono noturno (Doman et al 1986). Diariamente produzem-se 10-20 mg de cortisol e apenas menos de 4% circula livre, o restante liga-se à globulina específica circulante (CBG) e, por isso, não tem capacidade para actuar nos respectivos receptores distribuídos por muitos órgãos e tecidos. O conhecido padrão circadiano traduz-se por valores mais elevados de manhã, descida abrupta até às 12h e gradual até às 24h, sendo os níveis mais baixos a meio da noite ou 2-3h após o início do sono, e recomeçando a subir desde essa altura até às 8h da manhã (Knutsson et al 1997). A informação sobre o ciclo luz-escurecimento, subjacente a este processo, é transmitida a partir da retina aos núcleos supra-quiasmáticos do hipotálamo (Weitzman et al 1971). O padrão descrito não está estabelecido à nascença, estima-se que se desenvolva

entre as 2 semanas e os 9 meses após o nascimento (de Weerth et al 2003). A concentração normal de cortisol às 9h da manhã localiza-se no intervalo 180-620 nmol/l. Nas grávidas, porém, a concentração é maior e aumenta com o tempo de gestação (Ventura et al 2012). A libertação habitualmente é controlada pelo hipotálamo, através da produção de *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) que vai desencadear na parte anterior da hipófise a secreção de ACTH, a qual por via sanguínea atinge o córtex da SR, onde desencadeia a produção de glucocorticóides (GC) e de mineralocorticóides (MC) (Bernardi et al 1991). Na espécie humana, durante a gravidez a placenta chama a si o comando de diversas funções. Por exemplo, a produção de CRH na placenta humana, como já se disse, leva ao aumento progressivo de cortisol, o que introduz características únicas à função do eixo hipotálamo-hipófise-suprarenal (HHSR), condiciona interferência na função das gónadas, e estes aspectos diferem da maioria dos modelos animais (Petraglia et al 1987). O cortisol é uma molécula muito parecida com um MC, a aldosterona, produzido na zona glomerular da SR também em resposta à ACTH, pelo que o cortisol também se liga aos receptores dos MCs. A enzima 11 β hidroxisteroide-desidrogenase tipo 2 (11 β HSD 2) controla a sua acção nos receptores de MCs e o sistema enzimático da 11 β HSD, abundante na placenta, regula a sua produção. Também as redutases (5 β e 5 α) estão envolvidas no controlo dos níveis plasmáticos na grávida, pois participam na sua metabolização em tetrahydrocortisol (Bernardi et al 1991). O cortisol é a mais lipofílica das hormonas, e tem por isso capacidade para atravessar rapidamente a placenta e alcançar o feto. Participa no controlo da actividade de muitos sistemas metabólicos, bem como no sistema reprodutivo. Controla a gliconeogénese hepática (conducente a aumento da glicemia), o aumento da resistência à insulina, interfere no sistema imunitário e na formação óssea, aumentando a reabsorção (Chrousos & Kino 2005). Condiciona ainda o aumento da tensão arterial por induzir maior sensibilidade vascular à acção da adrenalina (AD) e noradrenalina (NA) libertadas via sistema nervoso autónomo (SNA) em resposta ao *stress*, e reduz a fertilidade (Tsigos & Chrousos 2002, de Quervain et al 1998). A sua função principal é a de assegurar a manutenção dos níveis adequados de glucose no sangue, pelo que interfere no metabolismo dos carboidratos, de gorduras e de proteínas. A libertação é mediada pelo eixo HHSR. As grávidas têm mais complicações associadas a situações infecciosas em parte

pelos altos níveis de cortisol que, já se disse, interferem na imunidade (Charmandari et al 2005). Na verdade, ao longo da gravidez normal há um estado de hipercortisolismo fisiológico. O eixo HHSR apresenta-se lento na sua mediação, mesmo refractário, permitindo o aumento progressivo dos níveis de cortisol, os quais atingem o máximo no terceiro trimestre (Challis et al 2001). A placenta começa desde cedo a ter produção autónoma de CRH e esta produção hormonal extra-hipotalâmica é um dos mecanismos que leva ao já referido aumento progressivo do cortisol plasmático na mãe. Esse normal aumento do cortisol vai estimular a formação de receptores para a CRH em algumas regiões do cérebro, entre as quais zonas do sistema límbico (Carr et al 1981) e também na placenta e no miométrio (Hillhouse et al 1993). A produção de cortisol apresenta-se duas a quatro vezes aumentada no final da gravidez e desencadeia no feto o início da produção de surfactante a partir das 30-32 semanas, promovendo a maturação pulmonar. Aliás, formas sintéticas de cortisol são por vezes utilizadas na clínica obstétrica visando este objectivo.

Stress

Nos humanos, a resposta do eixo HHSR pode ainda ser mais refractária em situações de *stress*. Por exemplo, em grávidas encontrou-se redução progressiva na resposta do eixo HHSR em situações de *stress* provocado por exposição prolongada ao frio durante acidentes naturais (Kammerer et al 2002). No último trimestre a associação entre ansiedade/*stress* materno e níveis plasmáticos de cortisol não foi sequer encontrada (Sarkar et al 2007), ou foi fraca e apenas detectada à noite, quando os níveis de cortisol deveriam ser mais baixos (Obel et al 2005). Tanto os níveis de cortisol como os de testosterona na mãe parecem ainda estar envolvidos na programação fetal. A título exemplificativo, uma experiência em que se utilizaram amostras de fragmentos de cérebros fetais humanos incubados num soluto com elevados níveis de cortisol (análise *in vitro*), mostrou alteração na expressão de mais de mil genes, principalmente os envolvidos no crescimento celular e no metabolismo (Salaria et al 2006). Estes resultados evidenciam a relevância do cortisol em possíveis alterações no neurodesenvolvimento fetal. Experiências em animais, em que se aplicaram estímulos indutores de *stress* ou de ansiedade em ratos durante a gravidez, mostraram elevação de níveis de GC no

sangue materno, que desde cedo chegaram ao ambiente fetal através da placenta (Mairesse et al 2007).

Outras experiências em modelos animais têm mostrado que as alterações nos padrões de cortisol sérico resultam da produção inibida ou aumentada de ACTH, que está alterada em situações de depressão, *stress* psicológico, hipoglicemia, febre, cirurgia, medo, dor, exaustão física, temperaturas extremas, entre outras, e que se associam em humanos a níveis alterados de cortisol (Charmandari et al 2005). A variação na produção do ACTH é, por sua vez, e pelo menos parcialmente, mediada por níveis elevados de GC (Seckl & Holmes 2007). Estas conclusões resultaram de trabalhos como o que se segue: a administração de ACTH a fêmeas macacus Rhesus num período da gravidez, levou a produção de cortisol aumentada nas mães e nas crias e estes animais apresentaram alterações no neurodesenvolvimento semelhantes às observadas em resposta ao *stress* antenatal (Schneider et al 1992). Num outro estudo, a ablação das glândulas supra-renais (SR) em ratos foi capaz de prevenir os efeitos do *stress* aplicado às mães, e a administração de corticosterona (equivalente ao cortisol em humanos) nesses ratos sem SR reintroduziu esses efeitos (Barbazanges et al 1996, Weinstock 2008).

Como facilmente se compreende, na gravidez o eixo HHSR é simultaneamente um mediador e um alvo dos efeitos do *stress* e da ansiedade (O'Donnell et al 2012). Vários estudos evidenciaram o papel de mediador, pois a exposição do feto a quantidades excessivas de GC produzidos pela mãe levou à reprogramação da função do eixo HHSR no próprio feto, modificando-o de forma permanente (Harris & Seckl 2011). Por outro lado, este eixo é um dos dois principais sistemas de resposta ao *stress* quer na mãe, quer no feto. É hoje consensual que o tipo e o grau de *stress* experimentado pela grávida tem acção reprogramadora na função basal deste eixo no seu filho (Glover 2011). Há como que um reajuste no funcionamento do eixo fetal e esse mecanismo está subjacente à associação entre o *stress*/ansiedade antenatal e consequências, eventualmente adversas, para a vida futura do indivíduo (Charil et al 2010).

A função gonadal também faz parte do eixo (HHSR-G), pois a produção de testosterona e de estradiol desde a vida in útero também é influenciada pela função do eixo HHSR e pelo *stress*, tanto em animais (Lilley et al 2010) como em humanos

(Bergman et al 2010). A exposição pré-natal ao *stress* e a níveis elevados de testosterona mostrou ter consequências similares no neurodesenvolvimento do indivíduo, sugerindo interação recíproca entre hipotálamo-hipófise-supra-renal e gónadas (Viau 2002). Alguns dos resultados da exposição à testosterona podem ser previstos a partir da exposição ao *stress* pré-natal, sugerindo também que existe uma ligação entre os dois (Claessens et al 2011). A correlação positiva entre cortisol e testosterona que foi encontrada no plasma fetal por Gitau et al (2005) levanta a possibilidade de haver actuação conjunta na resposta ao *stress* desde uma fase precoce. Tanto a testosterona como os GC, representados habitualmente pelo cortisol, a principal hormona mediadora do *stress*, têm sido associados a programação do eixo HHSR-G com repercussões no desenvolvimento e comportamento do feto, com posterior tradução na vida pós natal e em adulto (Harris & Seckel 2011).

Idade gestacional no parto e peso ao nascer

A vida fetal conclui-se no dia do parto e a idade gestacional nesse dia, bem como o peso, têm mostrado associação ao *stress* na mãe, em muitos trabalhos realizados em humanos (Wadhwa et al 1993, O'Connor et al 2002, Obel 2003, Huizink 2007). A CRH de origem placentar, tem produção aumentada em situações de *stress*, estimulando todo o sistema cortico-adrenal do feto, e acelerando a maturação dos seus órgãos, principalmente os que asseguram a sobrevivência pós-natal – cérebro e pulmão (Challis et al 2001), no entanto isto acontece muitas vezes à custa de redução do crescimento global do indivíduo em consequência da maturação acelerada (Crespi & Denver 2005). Há evidência clínica e laboratorial crescente que sustentam esta teoria do grupo de Challis, e muitos partos pré-termo (PPT) associam-se a diversas formas de *stress* materno ou fetal. Os níveis elevados de cortisol na mãe actuam sobre a placenta onde induzem a produção de CRH local. Secundariamente há também aumento da produção de prostaglandinas (PGs) nos tecidos, levando ao aumento da contractilidade do músculo miométrial e ao parto (Lockwood 1999). A teoria do relógio placentar (McLean et al 1995) estabelece que são os níveis de CRH de origem placentar a ditarem a altura do parto. Sabe-se que há um aumento exponencial desses níveis durante as 6 semanas que o antecedem, podendo o aumento da CRH de origem placentar no final da gravidez ser antecipado

por situações de *distress* na mãe (vêr Secção 4), na placenta ou no feto. Nestas situações, os níveis de cortisol estão quase sempre mais elevados (Kalantaridou et al 2010), o que corrobora a teoria. Os níveis elevados de CRH em grávidas com partos prematuros foram encontrados a partir das 18-20 semanas. O *stress* da grávida correlacionou-se significativamente com os valores de CRH e com a duração da gestação (Hobel et al 1999b). Noutro estudo, o *stress* materno avaliado às 18-20 e às 28-30 semanas, também se associou a níveis mais elevados de cortisol e de CRH e a parto prematuro (Copper et al 1996, Dole et al 2003).

O tempo de gestação em que ocorre o *stress* é importante para os resultados. No primeiro ou segundo trimestre conduz em geral à antecipação da altura do parto e menor peso médio ao nascer, mas quando ocorre apenas no terceiro trimestre, parece interferir mais no crescimento e maturação do feto associando-se a bebés com menor peso médio ao nascer mas sem interferência significativa no tempo de gestação (Zhu et al 2010, Wadhwa et al 2004). Este tema continua a suscitar muito interesse em investigação clínica, e nem todos os trabalhos são concordantes, embora a maioria aponte na mesma direcção. Os mecanismos subjacentes à restrição do crescimento in útero são complexos, possivelmente multifactoriais e ainda com muito por esclarecer. Alguns trabalhos apontam também a possível influência dos fluxos sanguíneos a partir das artérias uterinas da mãe. Teixeira et al (1999) encontraram maior comprometimento do fluxo dessas artérias em mulheres mais ansiosas, do que nas que apresentaram resultados mais baixos nos *scores* de ansiedade, podendo ser este um dos mecanismos envolvidos.

A restrição do crescimento fetal (RCF) é uma consequência transversal a todas as situações de *stress* antenatal e, ao contrário do *timing* do parto, é independente da altura em que ocorre na gravidez. Parece resultar de uma preparação acelerada para a chegada precoce ao ambiente pós-natal em boas condições de sobrevivência (Morken et al 2006, Zhu et al 2010). Os biólogos do desenvolvimento verificaram que este processo ocorre de maneira idêntica em todas as espécies de vertebrados (Crespi & Denver 2005) e a acção hormonal de cada espécie influencia sinergicamente a remodelação dos tecidos e a maturação dos órgãos. Outras situações obstétricas como a pré-eclâmpsia, que se associa a comprometimento dos fluxos placentares, bem como situações infecciosas ou

inflamatórias na gravidez, ou ainda alterações nutricionais importantes na mãe, podem associar-se a baixo peso ou a PPT por mecanismos interligados, tendo também o potencial de estimular a produção placentar de CRH, inibir a degradação ou estimular a produção de PGs, levando ao desencademaneto do parto ou favorecendo-o (Majzoub et al 1999). Em fetos sujeitos a condições anóxicas, como acontece na patologia hipertensiva e na pré-eclâmpsia, em que há vasoconstrição materna (e menor oxigénio disponível para o feto), e em alterações na placentação encontra-se aumento da CRH de origem placentar (Chrousos et al 1998), potenciando, como já vimos, a possibilidade de evolução espontânea para PPT (Lockwood 1999). Filhos de mães fumadoras também têm menor oxigenação e estarão sujeitos a este processo. Curiosamente um estudo recente mostrou que a implementação de medidas antitabágicas no local de trabalho e/ou em locais públicos se associou a uma redução significativa de partos prematuros nos hospitais dessas áreas (Been et al 2014). Outra situação que pode levar a PPT são as infecções (eg infecção por *Ureaplasma urealyticum* ou por *Mycoplasma hominis*). Nestes casos é inibida a enzima responsável pela degradação das PGs, levando à sua acumulação local e aumentando o risco de PPT (Rich-Edwards et al 2005). Por estes exemplos, vemos que o *stress* materno antenatal em sentido lato, isto é, por razões psicológicas ou físicas, interfere com o funcionamento do eixo HHSR e com a produção hormonal placentar, promovendo níveis mais elevados de cortisol e de CRH, com implicações na ocorrência do parto e no peso do feto.

A associação entre a idade gestacional no parto e o *stress* nas mães também tem sido investigada em estudos populacionais: mulheres com *stress* psicossocial acumulado desde a infância até à vida adulta tiveram maior incidência de partos prematuros (Rich-Edwards et al 2005) e noutra população encontraram-se diferenças significativas na percentagem de partos pré-termo e de RN leves para a idade de gestação (LIG) entre as diferentes etnias avaliadas, evidenciando diferenças de vulnerabilidade resultantes, possivelmente, de factores socioculturais e de *stress* (Ventura & Gomes 2010).

Enzimas na placenta

Vários estudos em animais mostram que, tanto a restrição do crescimento fetal (RCF) como o parto prematuro (PPT) parecem associar-se a reduzida expressão

genética placentar da enzima 11 β HSD 2 (McTernan et al 2001, Schoof et al 2001, Causevic et Mohaupt 2007, Wachter et al 2009), o que foi também observado em placentas de mulheres ansiosas e com cortisol mais elevado (O'Donnell et al 2012). Esta enzima faz parte de um conjunto de enzimas que regulam as trocas entre mãe e feto, a chamada “barreira enzimática” da placenta. A 11 β HSD tipos 1 e 2, que fazem parte desta barreira, regulam a conversão de cortisona em cortisol e de cortisol em cortisona, respectivamente (Brown et al 1993, O'Donnell et al 2009). A 11 β HSD tipo 2 tem expressão essencialmente no sinciotrofoblasto (Sun et al 1997), prevenindo a passagem da maior parte do cortisol materno para o feto. As concentrações de cortisol na mãe são cerca de 13 vezes superiores às do plasma fetal (Gitau et al 1998) e cerca de 30 vezes superiores às concentrações no líquido amniótico (LA) (Sarkar et al 2007a, Ventura et al 2012). Tendo em conta estas diferenças de concentração, é fácil perceber, que mesmo quando os níveis hormonais na mãe são normais, alterações na função desta enzima, podem associar-se ao aumento da exposição fetal ao cortisol, já que é reduzida a sua conversão em cortisona, que é biologicamente inactiva. Em ratos, o *stress* na última semana de gestação associou-se à redução da actividade e expressão genética da 11 β HSD tipo 2 (Mairesse et al 2007). Noutra experiência, em que foi administrada a ratos carbenoxolona, que é um inibidor da enzima, verificou-se expressão aumentada de mRNA nos receptores de GC. Isto interferiu na programação do sistema nervoso central (SNC), em especial na amígdala, considerada o centro das emoções e que é rica em receptores de GC, verificando-se aumento da ansiedade pós-natal e comportamentos idênticos aos encontrados em animais sujeitos a *stress* durante a gestação (Welberg et al 2000). Também ratos produzidos por mutação heterozigótica e com ausência da enzima mostraram resultados idênticos (Holmes et al 2006). Estes estudos em animais evidenciam o papel mediador da enzima na programação de estruturas com influência no comportamento.

Em humanos, O'Donnell et al (2012), em grávidas com traço de ansiedade elevado submetidas a cesariana electiva, encontraram reduzida expressão genética de 11 β HSD 2 na placenta. A placenta nos fetos femininos, mas não nos masculinos, tinha reduzida expressão genética, mas actividade enzimática aumentada, o que sugere diferenças entre géneros no seu funcionamento. Embora não se conheçam as

bases moleculares que medeiam a ansiedade e a expressão reduzida da enzima, é possível que seja o Sistema Nervoso Autónomo (SNA) através do ramo Simpático (SNS), pelo menos parcialmente, o mediador deste processo (Charmandari et al 2005, Bornstein & Chrousos 1999) e que, durante a gravidez, o SNS seja mais reactivo à ansiedade/*stress* do que o eixo HHSR-G que, como vimos, se vai tornando refractário (Charmandari et al 2005, O'Donnell et al 2012). Esta hipótese tem sido corroborada por alguns estudos. Sarkar et al (2001) num estudo com células do trofoblasto humano verificaram que a NA inibia a expressão genética da 11 β HSD 2. Noutro estudo (Chisaka et al 2005) as citocinas inflamatórias mostraram também reduzir a actividade e expressão genética da enzima. Também os níveis de NA na mãe mostraram associação negativa com a idade gestacional no parto, corroborando um possível envolvimento relevante do SNA na mediação do *stress* na grávida (Teixeira et al 2011). O SNA é activado com a exposição ao *stress*, respondendo com secreção e libertação de AD e NA, que estimulam os receptores adrenérgicos nos tecidos-alvo espalhados pelo corpo (Gerra et al 2001), traduzindo a resposta momento a momento e alterando as actividades biológicas na maioria dos órgãos e tecidos. E já vimos atrás que o cortisol induz nos tecidos, principalmente no endotélio (paredes dos vasos) maior sensibilidade para a AD e a NA, aumentando a vasoconstrição e a pressão arterial, principalmente a tensão sistólica. Estes aspectos ajudam a compreender a interacção entre *stress*, ansiedade, redução do peso fetal e antecipação do parto.

A aromatase é outra enzima da “barreira placentar” que existe em todos os tecidos, neste caso regula a conversão de testosterona em estradiol, duas hormonas esteroides (Speroff & Fritz 2005). Em situações de fluxo placentar comprometido parece ter uma actividade alterada. Em grávidas com pré-eclâmpsia encontrou-se associação positiva entre a gravidade da patologia e os níveis de 17 β -estradiol no plasma, sugerindo aumento da actividade da enzima (Hertig et al 2010). Estes e outros estudos, levam-nos a pensar que a regulação da actividade enzimática na placenta, especialmente a que envolve o metabolismo do cortisol e da testosterona, poderá ser um mecanismo mediador da programação fetal resultante da ansiedade ou do *stress* da mãe na gravidez (O'Donnell et al 2012), apresentando diferenças de funcionalidade que variam também com o sexo do feto.

Sistema Nervoso Central

Tanto o cortisol como a testosterona parecem intervir nos efeitos do *stress* sobre o SNC com possíveis repercussões na vida adulta (para uma revisão, Ventura et al 2009). Na grávida, a activação do eixo HHSR em resposta ao *stress* poderá ter um papel importante na indução de alterações na morfologia do hipocampo do feto e na regulação da memória e da linguagem verbal (Kim et al 2006). Um estudo mostrou que filhas adultas de mulheres expostas a um evento grave durante a gravidez, após administração de hidrocortisona (cortisol), mostraram memória associativa deficiente, o que não aconteceu nas filhas de mulheres não expostas a *stress* (Entringer et al 2009). Este resultado reforça a hipótese de associação entre exposição a *stress* pré-natal e efeitos moduladores do cortisol na memória, podendo reflectir também um desenvolvimento comprometido do córtex pré-frontal. O cortisol também tem um efeito regulador na síntese de proteínas dos microtúbulos, que promovem a adesão das células neuronais, e de factores neurotróficos, importantes na maturação dos neurónios e na estabilização das sinapses (Newell-Morris et al 1989). As quantidades excessivas de CRH segregadas na placenta (face fetal e face materna) durante *stress* gestacional subagudo e crónico (Kalantaridou et al 2010), podem penetrar a barreira hemato-encefálica do feto (Kastin et al 2002) e influenciar a função e integridade dos neurónios no hipocampo, região que, tal como a amígdala, é rica em receptores de GC. A exposição prolongada ao cortisol danifica células do hipocampo e prejudica a memória e a aprendizagem (Mc Auley et al 2009). É, no entanto, relevante salientar que estudos em animais mostram que estes processos, mediados pela CRH e pelo cortisol, podem ser alvo de estratégias preventivas (Weinstock 2005).

Testosterona

A produção de testosterona (T), também é regulada pelo eixo HHSR-G, diminuindo com o *stress* prolongado no homem, onde é produzida nos testículos. Na mulher, a diminuição pode ser menor que no homem, devido à produção na supra-renal (James 1996), embora a produção nos ovários, onde ocorre a maior produção, também fique reduzida. A acção da aromatase e as concentrações de T no plasma tendem a diminuir com a idade e a aumentar com a perda de peso (Hiipakka et Liao 1998, McPhaul et Young 2001, Ventura et al 2013). Os efeitos da testosterona

fazem-se sentir de várias formas: directamente através da activação dos receptores de androgénios, através da passagem a dihidrotestosterona (DHT) e posterior activação dos receptores, ou após conversão em estradiol seguido-se a activação de alguns receptores de estrogénios (Hiipakka et Liao 1998, McPhaul & Young 2001).

Aparentemente é mesmo o estradiol que atravessa a barreira hemato-encefálica do feto e promove a masculinização do cérebro masculino, pois no feto feminino há um mecanismo preventivo dessa acção, que resulta da ligação do estradiol a uma alfafetoproteína o que impede a sua actuação sobre os receptores (Nugent et al 2011, Kanaya et al 2012). Como é no segundo trimestre que ocorre o conhecido pico de testosterona pré-natal, poderá ser então nessa altura que se estabelece a identidade de género (Swaab & Falgueras 2009). Um segundo pico de produção de T acontece após o nascimento entre os dois e os quatro a seis meses de idade, não se conhecendo bem a importância desta subida (Forest et al 1973, Corbier et al 1992), pensando-se que poderá actuar essencialmente no cérebro, pois não foram detectadas modificações evidentes noutras partes do corpo (Dakin et al 2008). O terceiro pico de produção começa na puberdade e mantém-se pela vida fora.

Já vimos que na mulher, a testosterona é secretada maioritariamente nas células da teca no ovário, mas também nas supra-renais. Há ainda produção na pele, envolvendo a conversão periférica de androstenodiona e dihidroepiandrosterona (DHEA), sendo depois reduzida localmente (cerca de 7%) pela 5α redutase em dihidrotestosterona (Mooradian et al 1987). A hormona luteinizante (LH) e a ACTH regulam, respectivamente, a produção de androgénios pelo ovário (testosterona e androstenodiona) e pelas supra-renais (essencialmente DHEA). A testosterona circulante está quase toda ligada a uma proteína conhecida por Sex Hormone Binding Globuline (SHBG), sendo biologicamente activa apenas a porção que se encontra livre (cerca de 1%) (Speroff & Fritz 2005). A metabolização da testosterona é predominantemente hepática, sendo depois excretada na urina (90%) e nas fezes; a sua semivida é de 2-4 horas e, como se viu, tem baixa biodisponibilidade (~1%). Na grávida, é metabolizada também na placenta, onde existe grande capacidade de produção de 17β -estradiol a partir da testosterona, regulada pela acção da enzima aromatase. Este processo é tão eficiente que poucos androgénios escapam

à regulação, mesmo na presença de tumores produtores de androgénios (Speroff & Fritz 2005). Assim, mesmo quando existem altos níveis de testosterona na mãe, estes têm uma capacidade limitada de influenciar os níveis de testosterona no feto, que estará possivelmente mais exposto a níveis mais elevados de 17β -estradiol (Cohen-Bendahan et al 2005). A conversão de testosterona em estradiol pela aromatase também ocorre noutros órgãos além da placenta, como o cérebro, fígado e tecido adiposo, embora em muito pequena percentagem (cerca de 0,3%) (Meinhardt & Mullis 2002, Mooradian et al 1987).

Os valores normais da concentração de testosterona no plasma da mulher variam no intervalo 0.5-2.6 nmol/l (Turner & Was 2009). Através de um mecanismo de feedback negativo sobre o hipotálamo e a hipófise, níveis de testosterona elevados inibem, respectivamente, a libertação de hormona libertadora de gonadotropinas (GRH) e de hormona Luteinizante (LH), conduzindo à redução da sua própria produção nas gónadas (Swerdloff et al 1992). A produção de testosterona nas gónadas é reduzida na sequência da activação prolongada do eixo HHSR-G. Este efeito nos adultos está bem estabelecido e foi corroborado por estudos em atletas envolvidos em exercício físico prolongado, como corredores de maratona e bailarinos, que mostraram presença de níveis plasmáticos elevados de cortisol, aumento da sua excreção na urina, baixos níveis de testosterona no plasma e níveis baixos de GRH de origem hipotalâmica (Mac Connie et al 1986, Luger et al 1987).

Os receptores de androgénios (e de estrogénios) encontram-se distribuídos por muitos órgãos e tecidos. As respostas de indivíduos masculinos e femininos aos diferentes níveis circulantes desde a fase pré-natal, na puberdade e pela vida fora, explicam o conhecido dimorfismo sexual de certos caracteres fenotípicos. Apesar do pico de testosterona no plasma do feto ter lugar entre as 14 e as 18 semanas (Finegan et al 1989, Prince 2001), no LA não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de T ao longo dos trimestres de gestação. Tão pouco foram encontradas diferenças significativas nos níveis de T no plasma de grávidas com fetos masculinos ou femininos (Sarkar et al 2007b, Ventura et al 2013). Pensa-se que a testosterona fetal chega ao LA desde cedo, por difusão através da pele do feto e mais tarde através da urina (Nagami et al 1979, Klopper 1970, Robinson et al 1977). Ao contrário do que é observado em adultos sujeitos a *stress*, Sarkar et al

(2008) encontraram uma correlação positiva entre cortisol e testosterona no LA de fetos masculinos e femininos, independente da ansiedade materna, da testosterona plasmática na mãe, da idade gestacional e da hora de colheita, o que também foi encontrado por Baron-Cohen et al (2014), e ainda Gitau et al (2005) que encontraram o mesmo no plasma de fetos. Ventura et al (2012), no entanto, não encontraram esta correlação, talvez por uma menor potência da amostra, mas também podendo esta associação entre as duas hormonas ser não linear, antes mais complexa. Os níveis de testosterona, na verdade, parecem ser limitados superiormente pelos níveis de cortisol, o que vai ao encontro da fisiologia do adulto (Ventura 2013). Este assunto, porém, necessita de mais investigação.

Pontos a reter:

1. O cortisol aumenta progressivamente ao longo da gravidez
2. A testosterona influencia a organização de estruturas chave no feto
3. A função hormonal da placenta interfere no controlo do eixo HHSR-G
4. O stress na grávida modifica os padrões de funcionamento do eixo HHSR-G
5. Os efeitos do *stress* na gravidez podem ser alvo de estratégias preventivas

2. A nutrição da mãe e a nutrição precoce - influência nas doenças crônicas não transmissíveis

Rute Neves, MD

De acordo com a Organização Mundial de Saúde 63 % da mortalidade em 2008, a nível mundial, foi devida a doenças crônicas não transmissíveis, incluindo doença cardiovascular, diabetes, neoplasias e doença respiratória crônica (WHO 2010). A doença cardiovascular foi responsável por 48% destas mortes e 80 % ocorreram em países não desenvolvidos ou em vias de desenvolvimento (WHO 2010).

A prevenção da doença cardiovascular tem-se baseado quase exclusivamente em medidas de prevenção primária e secundária na vida adulta. No entanto, a investigação levada a cabo na última década veio salientar a influência da vida fetal e dos primeiros anos de vida em fatores de risco de doença cardiovascular, como a obesidade, diabetes, hipertensão e dislipidémia (WHO 2011, Miranda et al 2008). É, hoje, considerado que a vida fetal e primeiros anos de vida constituem um período crítico, em que a nutrição e a alimentação têm um papel fulcral, tanto na programação de um estado de saúde a longo prazo, como na aquisição de hábitos alimentares saudáveis.

Princípios de Programação Biológica

Estudos epidemiológicos e em modelos animais sugerem fortemente que, para além do papel do genoma no desenvolvimento morfológico e funcional de cada indivíduo, a interação com o ambiente, e, em particular, a sua nutrição, têm, durante o período fetal e pós-natal precoce, um efeito de programação do estado de saúde a longo prazo (Guilloteau et al 2009). A alteração do ambiente nutricional precoce altera processos moleculares, celulares, metabólicos, neuroendócrinos e de adaptação fisiológica que parecem resultar numa permanente alteração dos padrões de proliferação e diferenciação celular de tecidos e órgãos chave, com muito prováveis consequências para a vida adulta (McMillen & Robinson 2005). Os mecanismos pelos quais alterações nutricionais precoces podem afetar permanentemente determinados tecidos e funções podem incluir mecanismos epigenéticos, alterações da estrutura de órgão, alteração do número de células,

seleção clonal, remodelação apoptótica, diferenciação metabólica e sinais endócrinos (Waterland & Garza 1999, Waterland & Jirtle 2004, Csaba 1980).

O Papel da nutrição fetal

Muitos estudos sugerem fortemente que o período fetal é um dos períodos críticos de programação do risco de doença cardiovascular, tendo David Barker sido um dos primeiros epidemiologistas a estudar este fenômeno.

A doença cardiovascular é, tradicionalmente, associada a estilos de vida ocidentais pouco saudáveis. No entanto, paradoxalmente, no Reino Unido foi encontrada uma incidência de doença cardiovascular mais elevada nas regiões mais pobres e grupos populacionais mais desfavorecidos, levantando a hipótese de que o ambiente intra-uterino poderia contribuir para o risco de doença cardiovascular na vida adulta (Barker 2007).

David Barker e seus colegas encontraram em Inglaterra e País de Gales uma associação geográfica entre a mortalidade infantil e a mortalidade por acidente vascular cerebral e doença cardiovascular, postulando que fatores ambientais que prejudicassem o crescimento e desenvolvimento precoces resultariam num aumento do risco de doença cardiovascular na vida adulta (Barker & Osmond 1986, Barker et al 1989). Para mais detalhes ver Secção 1.

Existe uma associação em forma de U ou J entre o peso ao nascer e o índice de massa corporal na idade adulta (Remacle et al 2011). Ou seja, são os extremos, os pequenos e os grandes para a idade gestacional ao nascer que, na vida adulta, apresentam maior risco de obesidade.

É importante estudarmos os dois extremos dos desvios nutricionais durante a vida fetal. Modelos animais que induzem excessos nutricionais durante a gravidez e período neonatal mimetizam a realidade dos hábitos alimentares no mundo ocidental, enquanto os modelos de restrição nutricional fetal, seguido de excesso de aporte no período pós-natal, mimetizam a realidade de alguns países em desenvolvimento, de populações emigrantes ou as consequências da restrição de crescimento intra-uterino resultante de insuficiência placentária (Guilloteau et al 2009).

Estudos realizados em ratos revelam que uma restrição energético-proteica durante a vida fetal resulta num baixo peso ao nascer, com diminuição desproporcional de alguns órgãos específicos importantes para o metabolismo e risco de hipertensão, como o pâncreas, o fígado e o rim (Chmurzynska 2010). A nível epigenético ocorrem alterações da metilação de genes com atividade metabólica, como o receptor ativado de proliferação dos peroxissomas alfa e recetor de glicocorticoides hepáticos e da expressão hepática da Acetyl coA carboxilase e sintetase dos ácidos gordos. É, também, evidente a alteração do sistema regulador do apetite. Os animais submetidos a restrição proteica durante a vida fetal demonstraram uma preferência por dietas ricas em lípidos (Chmurzynska 2010). Em conjunto estas alterações podem resultar num aumento do risco de obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes na vida adulta.

O Inverno da fome na Holanda, durante a 2ª Guerra Mundial, em que algumas regiões foram expostas, de forma transitória, a uma importante restrição energético-proteica, constituiu uma oportunidade de estudar estes mecanismos no ser humano. Os indivíduos submetidos a restrição energético-proteica fetal neste período sofreram, na idade adulta, de um aumento da incidência de doenças crónicas como a hipertensão, a obesidade e doença cardiovascular (Stein et al 2006, Ravelli et al 1999, Painter et al 2006). Os estudos epigenéticos nesta população revelaram redução persistente da metilação do DNA em regiões determinantes na expressão do *Insulin Growth Factor-type 2 (IGF2)* nos genes imprinted, em comparação com irmãos não expostos a restrição, sendo a associação apenas consistente para a exposição periconcepcional (Heijmans et al 2008, Tobi et al 2012) (ver Secção 3), reforçando a importância crucial do período precoce de desenvolvimento.

Curiosamente, numa situação histórica algo semelhante, o cerco de Leningrado, não ocorreu um aumento da obesidade ou doença cardiovascular na vida adulta, o que pode ser explicado pelo facto da restrição energético-proteica ter ocorrido de forma menos transitória, ou seja, as crianças de muito baixo peso ao nascer continuaram a ter fraco acesso a recursos nutricionais diversos após o nascimento, ao contrário dos Holandeses (Remacle et al 2011).

Estes factos realçam a importância da rápida recuperação de peso nos primeiros anos de vida para o aumento do risco de obesidade e doença cardiovascular na

vida adulta. Efetivamente, o risco de doença cardiovascular é mais elevado nos casos em que ocorre baixo peso ao nascer seguido de um rápido aumento ponderal nos primeiros anos de vida (Remacle et al 2011). O organismo é programado para um ambiente de restrição mas, exposto a um ambiente de excesso nutricional para o qual não está preparado, reage com um fenótipo poupador perante um ambiente de abundância.

Howie e colaboradores estudaram o outro extremo, o modelo de excesso nutricional durante a gravidez. Observaram que, quando comparados com ratos com uma nutrição equilibrada durante a vida fetal, os ratos descendentes de mães com uma dieta com excesso de aporte de lípidos, antes e durante a gravidez, tinham menor peso ao nascer mas maior consumo calórico e, independentemente da sua dieta ao longo da vida, peso mais elevado e maior percentagem de massa gorda na vida adulta (Howie et al 2009).

Igualmente relevantes foram as diferenças encontradas nos níveis de insulina e leptina. Os níveis de insulina e leptina em jejum foram significativamente mais elevados nos ratos com excesso de aporte de lípidos durante a vida fetal, o que denota uma resistência a estas hormonas (Howie et al 2009). Neste grupo deverá ocorrer uma maior propensão para o desenvolvimento de diabetes tipo II e aumento da deposição de gordura, pela resistência à insulina, e, ainda, uma tendência para uma maior ingestão calórica e aumento do anabolismo, pela resistência à leptina.

Porém, a gravidez é não só um momento determinante como também um momento de oportunidade. O grupo de Gallou-Kabani (2007) estudou a possibilidade de quebrar o ciclo vicioso da transmissão transgeracional do risco de obesidade através da otimização da dieta durante a gravidez e lactação. Após induzirem obesidade numa população de ratos, alimentaram, durante a gravidez e lactação, um subgrupo dos ratos fêmeas com uma dieta equilibrada. Quando avaliados os descendentes do sexo feminino do subgrupo cuja nutrição foi otimizada durante a vida fetal, existia uma maior percentagem de resistentes a uma dieta com excesso de lípidos. Ou seja, havia uma maior percentagem de descendentes fêmeas que, apesar de lhes ser oferecida uma dieta com excesso calórico e lipídico, não a consumiam, tendo um consumo semelhante aos ratos descendentes de mães não obesas (Gallou-Kabani et al 2007).

Em conjunto, estes estudos epidemiológicos em humanos e experimentais no modelo animal evidenciam que desvios nutricionais na vida fetal, tanto no sentido da restrição como no sentido do excesso, independentemente do estilo de vida no período adulto, podem ser determinantes para o risco de obesidade e outras doenças crónicas não transmissíveis. Mostram ainda que, independentemente do índice de massa corporal da mãe, uma dieta equilibrada durante a vida fetal, pode ser um fator protetor para a obesidade no sexo feminino, quebrando-se, assim, parcialmente, o risco de obesidade transgeracional.

O papel do leite humano

O leite humano é o alimento ideal para o lactente, devendo ser mantido de forma exclusiva até aos seis meses de idade e complementado enquanto desejado pela diáde mãe-filho (Gartner et al 2005, WHO 2009, ESPGHAN 2009).

Relativamente aos benefícios do leite humano a longo prazo, a aquisição de evidência científica é prejudicada pela impossibilidade de realização de estudos clínicos randomizados. Estando dependentes de estudos observacionais, os resultados sofrem de múltiplos viés e factores de confundimento. Apesar de alguma controvérsia e resultados por vezes contraditórios, existe uma evidência clínica limitada, mas crescente, quanto aos benefícios do aleitamento materno na prevenção de várias doenças crónicas não transmissíveis, nomeadamente obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidémia (Kelishadi & Farajian 2014).

Os mecanismos pelos quais o leite humano previne algumas doenças a longo prazo é ainda parcialmente desconhecido e, será multifatorial, dependendo de aspetos nutricionais e comportamentais. Relativamente à diminuição do risco de obesidade, o mamar, quando comparado à alimentação por biberão, afeta comportamentos alimentares, tendo provavelmente os lactentes que mamam maior capacidade de auto-regularem o seu aporte calórico, o que se poderá manter na vida adulta (Kelishadi & Farajian 2014, Singhal & Lanigan 2007).

O leite humano com o seu elevado teor em gordura e baixo teor proteico, em comparação com as fórmulas infantis, resulta numa menor secreção de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1) e insulina, com uma conseqüente menor estimulação de adipocitos (Jeanne MS 2011). Por fim a presença de

hormonas como a leptina poderá ter um papel, a longo prazo, no controlo do apetite (Singhal & Lanigan 2007).

O papel da proteína

De acordo com a Organização Mundial de Saúde e Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (OMS/FAO), em média, as necessidades proteicas são de 5,6% do aporte energético total aos 6 meses (FAO/WHO/UNU 2007). O conteúdo proteico típico do leite humano é de 5% do conteúdo energético total, enquanto esta percentagem atinge 7-8% nas fórmulas infantis, 20% no leite de vaca em natureza gordo e 40% no leite de vaca em natureza magro (Michaelsen et al 2012).

Num estudo clínico randomizado e controlado realizado por Koletzko e colaboradores (2009), lactentes foram alimentados com fórmulas com alto e baixo teor proteico até aos 12 meses de vida (aporte proteico de 7,1 versus 8,8% do total energético até aos 4 meses e 11,7 versus 17,6% entre os 4 e 12 meses). Aos 2 anos de idade o grupo de crianças alimentado com fórmulas com baixo teor proteico apresentou z scores de índice de massa corporal e relação peso-comprimento significativamente mais baixos (Koletzko et al 2009). Quando avaliados aos 6 anos, a diferença no z score de índice de massa corporal entre estes dois grupos manteve-se significativa, sendo o risco de obesidade 2,87 vezes superior no grupo alimentado com fórmulas com mais elevado teor proteico (Weber et al 2014). Esta associação entre o elevado consumo de proteína nos primeiros anos de vida e o risco de obesidade é suportada por vários estudos observacionais e pode ser explicada por alterações do eixo do IGF-1 (Ohlund et al 2010, Gunther et al 2007a, 2007b). Um elevado consumo de proteína está associado a uma maior produção de IGF1 e menores níveis de IGF-BP2, enquanto a presença de aminoácidos de cadeia ramificada, nomeadamente a leucina, estimula a secreção de insulina (Socha et al 2011).

O papel da diversificação alimentar

O processo de diversificação alimentar pode influenciar o risco de doenças crónicas não transmissíveis por diferentes vias. A via mais direta poderá ser o efeito da dieta da criança na sua composição corporal, mas é também de extrema importância

nesta fase o desenvolvimento de comportamentos e padrões alimentares (Adair 2012)

Uma das questões importantes é a relação entre a idade de início da diversificação alimentar e o risco de obesidade. Uma revisão sistemática publicada em 2013 que avaliou 23 estudos, sendo que apenas 7 destes avaliaram a composição corporal e não apenas o índice de massa corporal, conclui não existir uma associação clara entre o momento de introdução da diversificação alimentar e o risco de obesidade, desde que esta ocorra após os 4 meses de idade (Pearce et al 2013). A Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), tal como outras sociedades, recomenda que a diversificação alimentar tenha início entre as 17 e 26 semanas (Agostoni et al 2008).

Diversos estudos apontam para que o consumo de proteínas em excesso nos primeiros dois anos de vida, com conseqüente aumento da secreção de IGF-1 e insulina, esteve associado a um aumento do índice de massa corporal e percentagem de massa gorda (Koletzko et al 2009, Weber et al 2014, Gunther et al 2010). Aos dois anos e meio de idade as necessidades proteicas são de 3,6% para os rapazes e 3,9% do conteúdo energético total para as raparigas (FAO/WHO/UNU 2007). Na Europa, estudos demonstram que, durante a diversificação alimentar, a percentagem de energia fornecida por proteínas varia, em média, entre 15 a 15,7%, atingido na Itália 19,5% (Rolland-Cachera et al 1999). No entanto, o tipo de proteína é também importante, já que os estudos realizados não comprovam que as proteínas da carne promovam o mesmo aumento da secreção de IGF-1 e o mesmo efeito no crescimento que as proteínas lácteas (Hoppe et al 2004, Dube et al 2010).

As necessidades de lípidos nos primeiros anos de vida são elevadas e superiores à dos adultos. Numa criança em aleitamento materno a percentagem de calorias fornecida por lípidos é de 50 a 55% (Agostoni 2012). Durante a diversificação alimentar esta percentagem deverá diminuir mas manter-se entre os 30 a 40% no primeiro ano de vida, com uma redução gradual até aos 20-30% aos 2 anos (Young & Krebs 2013). O reconhecimento da epidemia de obesidade infantil em conjunto com a associação conhecida nos adultos entre a obesidade e o excesso de consumo de lípidos pode resultar numa excessiva restrição de lípidos nos primeiros anos de vida. Esta restrição pode originar, não só, um défice de ácidos gordos

essenciais, como também, uma substituição não desejável de calorias lipídicas por proteicas.

Efetivamente a maioria dos estudos epidemiológicos não demonstram nenhuma associação entre o aumento de consumo de lípidos nos primeiros anos de vida e o peso ou composição corporal futuros, não devendo estes ser restringidos nos primeiros anos de vida (Macé et al 2006).

O consumo de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (LC PUFAS) poderá ser importante, já que foi encontrada uma relação entre o aumento do consumo de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (LC PUFAS) aos 14 meses e uma diminuição do risco de excesso de peso em idade escolar (Heppe et al 2013). Segundo o estudo STRIP (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project), intervenções educativas que visaram a diminuição do consumo de colesterol, aumento da relação de ácidos gordos insaturados versus saturados e aumento do consumo de LC PUFAS, desde os 7 meses de idade, tiveram um efeito positivo nos níveis de colesterol, resistência à insulina e função endotelial na vida adulta (Niinikoski et al 2007, Kaitosaari et al 2006, Raitakari et al 2005). No entanto, é impossível saber se estes resultados se deveram às alterações alimentares nos primeiros anos de vida ou à persistência destes padrões na vida adulta. Por outro lado, é importante salientar que o leite materno é rico em colesterol, que os lactentes amamentados têm níveis mais elevados de colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade enquanto se amamentam, mas níveis mais elevados de lipoproteínas de alta densidade na vida adulta (Agostoni et al 1994, Parikh et al 2009). É assim evidente que as crianças não são adultos pequenos, que o seu metabolismo é diferente e que as medidas eficazes no controle de peso dos adultos podem não ser eficazes e tornarem-se prejudiciais se aplicadas a crianças.

Desenvolvimento dos gostos e hábitos alimentares

Durante os primeiros dois anos de vida a criança passa de uma alimentação baseada num único alimento líquido, o leite, para uma alimentação com uma enorme diversidade de sabores e texturas. Neste período, de acordo com os alimentos que lhe são fornecidos e o contexto da alimentação, a criança desenvolve padrões individuais de comportamentos e preferências alimentares (Birch & Doub 2014). Estes hábitos alimentares tendem a manter-se estáveis a partir dos 3-4 anos

até à vida adulta e poderão ter um papel tão ou mais importante que a programação metabólica (Singer et al 1995, Lioret et al 2013).

Os lactentes apresentam uma preferência inata pelos sabores doces e salgados e tendem a rejeitar o sabor amargo (Mennella 2014). Estas apetências não surgiram por acaso, mas sim por constituírem uma vantagem evolutiva. O doce é associado a calorias rapidamente disponíveis, encontradas no leite materno e frutas, o salgado à necessidade de minerais e o amargo a alimentos tóxicos e venenos (Mennella & Ventura 2011).

O sabor doce promove, desde o período neonatal, expressões de satisfação e é eficaz na redução da dor durante procedimentos dolorosos (Mennella 2014, Harrison et al 2010). Na verdade, esta apetência pelo doce e a aversão ao amargo existe já na vida fetal. Os movimentos de deglutição fetais aumentam em resposta à introdução de soluções doces no líquido amniótico e diminuem com a introdução de soluções amargas (Mennella & Ventura 2011).

A apetência para o sabor salgado surge mais tarde, por volta dos 2-6 meses, e é afectado por experiências pré e pós natais. Crianças cujas mães sofreram de êmese gravídica ou elas próprias sofreram de vômitos e diarreia, tendem a ter maior avidez pelo sal (Mennella 2014). A aversão pelo sabor amargo surge pouco após o nascimento e depende de fatores genéticos, nomeadamente da sensibilidade à feniltiocarbamida definida por polimorfismos do receptor TASR38 (Mennella 2014).

Apesar do gosto inato por certos sabores, as preferências alimentares podem ser alteradas durante o período fetal e os primeiros anos de vida. Lactentes expostos a alimentos e bebidas doces e salgadas durante o primeiro ano de vida tendem a desenvolver maior afinidade por estes alimentos ao longo da infância (Liem & de Graaf 2004, Stein et al 2012). Por outro lado, a exposição precoce a sabores mais amargos, como os vegetais, aumentam a aceitação destes alimentos. Um estudo realizado com mães que ingeriram sumo de cenoura durante a gravidez e lactação demonstrou que a aceitação deste alimento pelos seus filhos durante a diversificação alimentar era superior ao dos controlos (Mennella et al 2001).

Durante a diversificação alimentar, a exposição repetida a uma fruta ou um vegetal durante 9 a 20 dias aumenta a preferência do lactente para esse alimento (Forestell

& Mennella 2007). A diversidade é igualmente importante. Após serem expostos a diferentes tipos de vegetais durante alguns dias, os lactentes aceitaram a cenoura tão facilmente como os que nesse período tinham sido expostos repetidamente à cenoura (Gerrish & Mennella 2001).

Tendo em conta os actuais conhecimentos científicos consistentes relativamente às influências nutricionais da grávida e dos hábitos alimentares no período precoce neonatal, a prevenção das doenças crónicas não transmissíveis não deveria continuar a basear-se apenas no controlo dos factores de risco na idade adulta. A optimização do estado nutricional das mulheres em idade fértil, da nutrição durante a gravidez, o incentivo ao aleitamento materno e uma correcta diversificação alimentar, tanto do ponto de vista nutricional como dos hábitos criados, são muito provavelmente essenciais. Trata-se de medidas importantes tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento e com uma potencial relação custo-benefício muito superior às medidas levadas a cabo na população adulta.

É ainda importante implementar a noção de que as crianças não são adultos pequenos, podendo algumas estratégias nutricionais benéficas na vida adulta serem prejudiciais nos primeiros anos de vida. Será necessário investir ainda mais na investigação nesta área de forma a criar estratégias eficazes e adequadas às diferentes fases da vida. Mudanças estruturais na nutrição da grávida e nos hábitos alimentares precoces do lactente e criança até cerca dos dois anos de vida poderão vir a mudar os actuais paradigmas de epidemias em curso no mundo, como a obesidade, a diabetes ou as doenças cardiovasculares.

Pontos a reter:

1. A alimentação dos primeiros anos de vida condiciona as preferências alimentares
2. O estado nutricional da grávida é importante para modular doenças no adulto
3. As crianças têm necessidades nutricionais específicas, diferentes do adulto
4. Consumo excessivo de proteína nos primeiros dois anos de vida é prejudicial
5. Nesses dois primeiros anos há maior necessidade de ácidos gordos de cadeia longa polinsaturados (LC PUFAS) do que de proteínas

3. Microbioma materno e Sistema Nervoso Central (SNC) do feto

Maria Teresa Neto MD, PhD.

Introdução

A modulação do cérebro fetal é influenciada pela microbiota e pela infecção materna. É possível que infecções na mãe durante a gestação condicionem a gênese de doenças neurológicas do futuro adulto. A hipótese de Barker, formulada há mais de 20 anos, começou por ser desconsiderada entre os pares e foi declarada inverosímil, mas tem hoje suporte científico consistente resultante de intensa investigação quer no modelo animal quer no ser humano. A “programação do desenvolvimento” é um conceito que descreve as adaptações fisiológicas do feto às características do ambiente intra-uterino em que se desenvolve. Essas adaptações afectam principalmente os pontos de ajustamento dos sistemas fisiológicos onde estão a decorrer as mais rápidas mudanças estruturais e funcionais. Os factores ambientais actuam com maior relevância nos períodos sensíveis ou vulneráveis do desenvolvimento fetal, com impacto na estrutura e função de órgãos, que podem persistir por toda a vida. As manifestações dessa alteração estrutural podem ou não tornar-se evidentes dependendo de condições específicas, o que explica que “agressões” semelhantes possam resultar em efeitos diferentes. Determinada agressão pode encontrar a condição estrutural em estado de “ligada” ou “desligada” (ver Secção 3: epigenética e genes imprinted) e assim produzir determinado efeito ou não (Al-Asmakh et al 2012).

O desenvolvimento humano entre a concepção e o fim da gestação, com duração de cerca de 40 semanas, é um processo muito complexo. Múltiplos factores ambientais exógenos ao feto podem modelar o seu cérebro e influenciar toda a sua vida. A flora comensal intestinal materna, a chamada *microbiota*, é um desses factores. Hoje sabe-se que, em situações de não infecção, agentes microbiológicos – comensais ou patogénicos - podem interferir na estruturação cerebral e estar na gênese de doenças mentais, até há pouco tempo consideradas apenas geneticamente determinadas (Al-Asmakh et al 2012). Quando uma criança tem problemas no neuro-desenvolvimento é habitual culpar as últimas 3h que rodeiam

o nascimento e esquecer as quase 7000 horas de gestação que as precederam (Tan 2014).

Efeito da microbiota intestinal da mãe no desenvolvimento cerebral do feto

A microbiota intestinal (flora comensal) protege o hospedeiro contra agentes patogénicos, participa directamente na absorção dos nutrientes da dieta, metaboliza algumas drogas e agentes carcinogénicos e influencia a absorção e distribuição da gordura (Al-Asmakh et al 2012). A sua acção, porém, ultrapassa o tracto gastrointestinal, pois contribui também para a percepção da dor na pele, para a deposição de gordura no fígado e tem efeitos no SNC. A este respeito, Sven Pettersson diz que só 10% das nossas células e 1% dos genes que transportamos são humanos, mas os genes não humanos do nosso intestino (e do intestino da nossa mãe) têm grande influência no nosso cérebro (*Sven Pettersson, comunicação pessoal, Porto, 2013*). O intestino e o cérebro são órgãos altamente integrados, no sentido em que apresentam mecanismos de comunicação bidireccional por via nervosa, imunológica e endócrina e, também, através da função do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR). Esta comunicação é tanto por via descendente (influência do cérebro na motilidade intestinal) como ascendente (influência do intestino na percepção visceral e na actividade do SNC). Podemos exemplificar com o conhecido efeito dos estados de *stress* na motilidade intestinal, ou a melhoria dos doentes com encefalopatia hepática após a administração de antibióticos e laxantes, ou ainda as alterações psiquiátricas, nomeadamente depressão e ansiedade, que acompanham as doenças inflamatórias intestinais crónicas (Al-Asmakh et al 2012). A flora microbiana intestinal é ainda considerada capaz de modular o comportamento e o humor.

A placenta é classicamente considerada um órgão estéril em condições de saúde materna e fetal. Contudo, foi possível identificar bactérias comensais do intestino materno ou o seu DNA, em placentas de fetos sem evidência ou risco de infecção, nascidos de cesariana. Foi possível também identificar bactérias comensais maternas no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos (RN) saudáveis nascidos por cesariana, sem risco infeccioso (Pettker et al 2007, Satokari et al 2009). Estes dados são especialmente relevantes pois sugerem que

existe transferência de bactérias comensais do intestino da mãe para o feto e que essa passagem se faz provavelmente através da placenta.

Usando medições de actividade motora e de ansiedade, o grupo de Sven Pettersson, demonstrou que, ratos com intestino sem bactérias tinham maior actividade motora e menor ansiedade, comparados com ratos com flora intestinal normal, sugerindo que as bactérias do intestino afectam a bioquímica e o desenvolvimento do cérebro. A colonização desses ratos biologicamente estéreis com bactérias intestinais normais na vida adulta, não normalizou o seu comportamento. Já se a colonização ocorresse em idade muito jovem, o comportamento seria alterado para o normal. Do mesmo modo, a colonização da grávida pelo menos 30 dias antes do parto, reverteu o fenotipo comportamental dos filhos (Heijtz et al 2011). Estes resultados confirmam que existe um período crítico no neuro-desenvolvimento cerebral, influenciável pelas bactérias intestinais e que a microbiota materna parece afetar o feto e influenciar a sua programação.

Para além de dois genes relacionados com a ansiedade, que nos ratos sem bactérias intestinais tinham baixa expressividade em algumas regiões do cérebro, o grupo identificou ainda cerca de 40 genes que podem ser afectados pelas bactérias intestinais e demonstrou que essas bactérias têm capacidade para influenciar as células do cérebro por mecanismos epigenéticos e assim levar um mesmo gene a manifestar-se fenotipicamente de modo diferente de acordo com a forma activa ou inactiva em que é colocado (Heijtz et al 2011).

Impacto da infecção materna no SNC e na mente do feto/RN/adulto

Mesmo que o feto ou o recém-nascido não tenham adquirido infecção, a corioamnionite é um factor de risco para lesão neurológica, independentemente da idade gestacional em que ocorre (Burd et al 2012, Galinsky et al 2013, Chau et al 2014, Rovira et al 2011, Gunn et al 2008, Wu et al 2003). A maioria dos fetos expostos a situações de corioamnionite desenvolve uma resposta inflamatória, por contacto com líquido amniótico infectado ou por transferência de células inflamatórias a partir da circulação útero-placentar. Esta resposta é denominada Resposta Inflamatória Sistémica Fetal (RISF) que pode ser classificada como clínica (se o valor de IL6 for superior a 1pg/mL) ou sub-clínica, se apenas houver alterações histológicas de funisite e/ou vasculite fetal (Rovira et al 2011). Estudos de Nuria

Rovira e colaboradores sobre o impacto de corioamnionite histológica e de corioamnionite clínica no desenvolvimento neurológico de recém-nascidos pré-termo, mostrou que o risco de incapacidade moderada a grave foi quádruplo em doentes com funisite e que o risco de incapacidade de qualquer grau, foi duplo em doentes expostos a corioamnionite clínica (Rovira et al 2011). Por seu lado, os trabalhos de Alistair Gunn e Laura Bennet (Gunn et al 2008), sugerem que a exposição antenatal a corioamnionite e a evidência de resposta inflamatória fetal estão fortemente associadas a risco de lesão cerebral no RN de termo e pré-termo. Também nos recém-nascidos (RN) de termo e quase termo foi encontrada associação entre a corioamnionite e paralisia cerebral (Wu et al 2003). Na mesma linha de investigação, Galinsky et al (Galinsky et al 2013) dizem existir evidência epidemiológica de que a lesão cerebral perinatal, em particular a que resulta em paralisia cerebral, leucomalácia periventricular e/ou hemorragia intraperiventricular, ocorre na sequência de inflamação intra-uterina, que também condiciona o parto levando ao nascimento de grandes prematuros. A corioamnionite histológica combinada com baixa perfusão placentar associou-se a alterações neurológicas e cognitivas avaliadas aos dois anos de idade corrigida¹. No mesmo artigo, Galinsky afirma *que a corioamnionite histológica está associada a aumento da incidência de atraso na fala e surdez aos 18 meses de idade corrigida e quando a corioamnionite histológica foi causada por bactérias ou vírus, encontrou-se um aumento do risco de doenças no espectro do autismo e da esquizofrenia, sendo a inflamação persistente responsável por anomalias fenotípicas no cérebro, observadas quer no autismo quer nas alterações do comportamento características da esquizofrenia.*

Tanto a esquizofrenia como o autismo são doenças neuropsiquiátricas complexas classicamente aceites como sendo de causa genética. Contudo, entre gémeos monozigóticos, a esquizofrenia mostrou uma concordância de apenas 50 a 60%, e no autismo 55% das variações podem ser atribuídas a factores ambientais, devendo ser considerados também factores epigenéticos na sua génese (Kneeland et al 2012).

¹ A idade corrigida é a idade ajustada ao grau de prematuridade. É a idade que o bebé teria se tivesse nascido de 40 semanas. Ajusta-se até aos 3 anos. Ex: nasceu com 24 semanas; faltaram 16 para as 40; aos 24 meses terá 20 meses de idade corrigida, o que faz toda a diferença para avaliar o desenvolvimento motor e cognitivo.

Ian Lipkin, da *Columbia University's Mailman School of Public Health*, que lidera a equipa que mais vírus descobriu, usa a expressão "*Insanity is infectious*" para realçar o papel da infecção nas doenças neurológicas e psiquiátricas (Begley 2014). Este autor afirma que esquizofrenia, doença bipolar, autismo e alterações obsessivo-compulsivos deixaram de ser consideradas doenças de transmissão exclusivamente genética. Podem surgir na sequência de exposição a vírus ou bactérias *in utero* que afetam o cérebro em desenvolvimento, contribuindo para doença mental. Outros autores partilham esta teoria sendo as infecções por *Herpes simplex 2*, toxoplasmose, poliovírus, sarampo, varicela e até mesmo infecções genito-urinárias, associadas a maior incidência de doenças mentais nos descendentes (Sorensen et al 2009, Brown 2012, Brown et al 2009, Boksa 2008). No modelo animal verificou-se que a infecção pelo vírus da gripe no segundo trimestre alterou a expressão génica no hipocampo e também de genes relacionados com o autismo e a esquizofrenia e interferiu com o desenvolvimento neuronal causando alterações permanentes quer ao nível do córtex quer da substância branca (Fatemi et al 2009a, Fatemi et al 2008, Short et al 2010).

Outros autores têm relatado resultados parciais (no córtex e substância branca) idênticos em humanos não só com o vírus da gripe, mas também com outros agentes nomeadamente infecções bacterianas e parasitárias (Kneeland et al 2012, Sorensen et al 2009, Boksa 2008).

Hipóteses de etiopatogenia

Existem várias teorias para explicar os mecanismos através dos quais a infecção materna atinge e afeta o feto (Ratnayake et al 2013, Streja et al 2013, Blume et al 2008, Meyer et al 2008a, Braunschweig et Water 2012, Meyer et al 2008b, Sørensen et al 2004, Huleihel et al 2004, Kuypers et al 2012, Yuan et al 2010, Fatemi et al 2009b). Embora cada uma delas possa parecer plausível por si só, é de admitir que estejam em causa mecanismos múltiplos, e que "agressões" diferentes provoquem lesão por mecanismos diferentes.

Poderia admitir-se a acção directa do vírus no cérebro fetal. Contudo, em nenhum dos estudos foi possível demonstrar presença de agentes infecciosos no SNC. Será, assim, mais provável que os efeitos ocorram através de mediadores químicos maternos, por exemplo citocinas produzidas em múltiplas situações infecciosas

(Burd et al 2012, Ratnayake et al 2013). Os mecanismos potenciais para a lesão cerebral provocada pelas citocinas pró-inflamatórias são múltiplos: efeito directo na vasculatura cerebral com hipoperfusão e isquémia, activação da coagulação com trombose vascular e necrose da substância branca, activação da microglia pelo efeito tóxico directo nos oligodendrocitos e mielina, com consequente perda neuronal e migração neuronal alterada, e aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica permitindo a passagem de produtos microbianos e citocinas. Por outro lado, a activação da microglia também gera radicais livres que causam a morte dos oligodendrocitos imaturos (Galinsky et al 2013). As citocinas sistémicas e as produzidas localmente causam disrupção das estruturas dos vasos do cérebro levando a uma permeabilidade aumentada a proteínas citotóxicas. O factor de necrose tumoral α (TNF α) é considerado um potente agente citotóxico para o tecido neuronal. Lesa directamente os oligodendrocitos e os seus precursores num período crítico de mielinização activa. Reduz a captação cerebral de O₂, aumenta a pressão intracraniana, induz uma coagulopatia intravascular difusa e aumenta a permeabilidade capilar, resultando em edema cerebral e causando interrupção da maturação dos oligodendrocitos na fase de pré-oligodendrocitos, ou provocando mesmo a sua apoptose, comprometendo definitivamente todo o processo de mielinização. A substância cinzenta também é afectada, com lesões ao nível do cortex, do tálamo e do cerebelo (Chau et al 2014).

A febre materna também tem sido incriminada. Em roedores, temperaturas de 40°C na grávida resultaram em reabsorção fetal e anomalias do SNC. Contudo, os estados febris da mãe associam-se a libertação de citocinas, ficando por esclarecer se febre e citocinas concorrem para a lesão e qual o papel de cada um (Streja et al 2013, Blume et al 2008, Meyer et al 2008a). Outra possibilidade ainda, mas menos plausível, é de as lesões decorrerem não da doença mas do tratamento, nomeadamente analgésicos e anti-inflamatórios (Sørensen et al 2004).

Ainda sob alguma controvérsia, os mecanismos envolvidos nesta programação parecem decorrer mais das respostas reacionais do sistema imune materno à infecção do que da infecção em si (Sorensen et al 2009). É possível que também anticorpos maternos contra os agentes infecciosos ou mesmo auto anticorpos atravessem a barreira placentar e interfiram com o SNC do feto (Braunschweig et

Water 2012, Meyer et al 2008b). Como infecções diferentes produzem resultados semelhantes, é fácil admitir que seja a resposta imune da grávida, da placenta ou do feto, em conjunto ou separadamente, a promover as alterações no desenvolvimento no cérebro fetal, condicionando a predisposição para doenças mentais na criança e no adulto (Ratnayake et al 2013).

Em conclusão, sabe-se hoje que o contacto com flora comensal materna pode modelar o cérebro fetal e que, em situações de não infecção directa no feto, agentes microbiológicos patogénicos maternos, podem alterar a estrutura cerebral do feto e estar na génese de doenças mentais, até há pouco tempo consideradas apenas geneticamente determinadas.

Pontos a reter:

1. Microbiota significa flora bacteriana comensal do intestino
2. A flora comensal da grávida pode modelar aspectos do cérebro fetal
3. Os mecanismos envolvidos ainda estão em estudo
4. A resposta imunitária materna parece ser o mecanismo mais plausível
5. O perfil bacteriológico e processos de infecção na mãe influenciam o feto

4. Vacinação da grávida e protecção do recém-nascido

Manuel Carmo Gomes MSc, PhD

Introdução

A introdução das vacinas na sociedade foi um dos principais marcos da evolução na saúde humana e, em Portugal, a cobertura vacinal é uma das melhores da Europa, facto que tem beneficiado toda a população, com repercussões directas e indirectas na mortalidade neonatal. Contudo, a vacinação da grávida é um tema que envolve muitos medos e mitos entre a população e mesmo entre os profissionais de saúde, sendo fundamental o seu esclarecimento. Este capítulo apresenta os dados científicos actuais que podem ajudar o aconselhamento médico à grávida quer em obstetrícia, quer em medicina geral e familiar.

O recém-nascido (RN) possui em geral anticorpos (AC) herdados da mãe através da placenta durante a vida *in útero*. Estes AC são importantes para protecção do bebé contra agentes infecciosos nos primeiros meses de vida. A concentração, diversidade e duração deste tipo de imunidade depende, entre outras coisas, dos AC presentes na própria mãe. Sabe-se que a imaturidade do sistema imunitário do RN e a presença de AC herdados da mãe compromete o sucesso da administração de vacinas à nascença (Glezen 2003, PrabhuDas et al 2011, Palmeira et al 2012). Os programas nacionais de vacinação adiam, por este motivo, o início das primeiras vacinas para o terceiro ou quarto mês de vida. A vacinação da mãe antes ou durante a gravidez pode ser uma alternativa à vacinação do RN, uma vez que as concentrações de certos AC no sangue materno estão frequentemente abaixo do nível óptimo e a vacinação irá aumentar essa concentração.

A vacinação da mãe com vacinas baseadas em microorganismos inactivados, com as suas componentes antigénicas ou com toxóides, não comporta risco para o feto. Já as vacinas vivas atenuadas são em geral contra-indicadas durante a gravidez, pois acarretam um risco potencial de transmitir a própria doença. Apesar disso, em regiões do mundo onde o risco de exposição da mãe e do recém-nascido à infecção é elevado, o que não é o caso de Portugal, os benefícios da administração destas vacinas podem superar o risco potencial associado, podendo ser recomendada a sua utilização.

Actualmente há vacinas que, na ausência de contra-indicação médica, são recomendadas para administração rotineira na gravidez, enquanto outras são recomendadas em circunstâncias especiais. O objectivo da vacinação durante a gravidez é aumentar a concentração de AC maternos específicos, por forma a proteger a mãe durante a gravidez e no pós-parto e para que os AC sejam transmitidos ao feto. Ao reduzirem a inflamação placentária e fetal, a presença de AC em níveis óptimos pode trazer benefícios não negligenciáveis e a longo prazo para a criança.

Transferência de anticorpos (AC) da mãe para o feto

Algumas classes de anticorpos maternos, ou imunoglobulinas (Ig), são mais propensas a atravessar a placenta do que outras. É o caso das IgG, comparativamente às IgA, IgM ou IgE. A subclasse IgG1, em particular, é preferencialmente transmitida e, no feto, a sua concentração excede as de IgG4, IgG3 e IgG2, por esta ordem, ao longo de toda a gravidez (Palmeira et al 2012, Simister 2003). O transporte de AC da mãe para o feto, é um processo intracelular, mediado pelo chamado receptor neonatal FcRn, o qual se expressa na placenta, em particular nas células do sinciciotrofoblasto, a camada mais externa da placenta e principal local de troca de metabolitos e nutrientes entre as circulações materna e fetal.

De um modo geral, os receptores FcR são proteínas presentes na superfície de algumas células do sistema imunitário que têm especificidade para se ligarem a anticorpos. Os FcRn (n = neonatal), em particular, expressam-se na placenta e reconhecem as imunoglobulinas do tipo G (IgG). Aparentemente, é indispensável a ligação da IgG ao FcRn para o seu transporte através e entre as células placentárias. O receptor FcRn aparenta transportar as IgG's encapsuladas em endossomas que evitam a sua degradação intracelular no sinciciotrofoblasto (Palmeira et al 2012, Simister 2003). A IgG é libertada no lado fetal do sinciciotrofoblasto e atravessa o epitélio capilar do feto, entrando na sua circulação. Existe evidência de que o FcRn está envolvido também na manutenção dos níveis de IgG no soro, na sua protecção contra o catabolismo e no seu transporte através do leite materno para o RN durante a amamentação (Story et al 1997, Zhu et al 2001, Firan et al 2001).

Os níveis de IgG fetal são muito baixos até ao segundo trimestre de gestação e a maioria é transferida apenas nas últimas 4 semanas de gravidez. A sua subida inicia-se gradualmente pelas 13 a 26 semanas, continuando a subir ao longo do terceiro trimestre. Entre as semanas 29 e 41 a taxa de aumento duplica relativamente à taxa observada entre as 17 e 28 semanas (Malek et al 1996, Simister 2003). Por volta das 33 semanas, os níveis de IgG são equivalentes na mãe e no feto e às 40 semanas a concentração de IgG fetal ronda 120-130% da concentração na mãe, essencialmente devido à IgG1 (Englund 2007, Malek and Bersinger 2013). Por oposição, a concentração de IgA na circulação fetal permanece em níveis cerca de 1000 vezes inferiores aos da mãe. Os bebés prematuros com menos de 30 semanas têm portanto níveis baixos de anticorpos maternos e, dada a sua insípida imunidade celular, estão virtualmente desprotegidos contra a infecção. Uma revisão da literatura (van den Berg et al 2011) concluiu que o transporte de IgG através da placenta para doenças evitáveis por vacinação, era muito inferior em fetos antes do terceiro trimestre, especialmente se abaixo das 32 semanas. É desejável que o RN possua concentrações elevadas de IgG, pois estão associadas a protecção mais duradoura, diminuindo o período de vulnerabilidade que existe entre o nascimento e o início da vacinação de rotina do bebé.

A idade da mãe, peso, paridade e tipo de parto não aparentam influenciar a transferência de AC para o feto. Contudo, há muitos outros factores que condicionam a eficiência do processo de transferência de IgG's da mãe quando estas são induzidas por vacinação da grávida, nomeadamente, alterações na placenta, concentração de IgG (e respectivas subclasses de IgG) no sangue materno, o tipo de vacina e o *timing* de vacinação da mãe. Exemplificam-se em seguida estes condicionantes.

Algumas doenças, como a malária ou a infecção por HIV (vírus da imunodeficiência humana), afectam a integridade placentária de tal forma que diminuem a capacidade de transporte para o feto de anticorpos IgG para, por exemplo, tétano, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), e sarampo (Baird et al 1994, Mulholland et al 1996, Rosenblatt et al 2005, Farquhar et al 2005). Não surpreende portanto que em países com elevada prevalência destas patologias, doenças como o sarampo

causem mortalidade elevada mesmo em RNs que são filhos de mães adequadamente imunizadas.

Os níveis de IgG no RN estão em geral correlacionados com os da mãe (Palmeira et al 2012). Contudo, outro condicionante decorre da possibilidade de saturação dos receptores FcR. Uma concentração elevada de IgG *total* na mãe, pode causar um decréscimo dos níveis de certos anticorpos no feto. Por exemplo, Hartter et al (2000) relatam que na altura do parto, mães alemãs tinham aproximadamente metade da concentração de IgG total no soro comparativamente com mães nigerianas, presumivelmente devido a maior exposição a agentes infecciosos por parte destas últimas. Não obstante, as mães alemãs aparentavam ter transferido um nível mais elevado de anticorpos de sarampo para os seus fetos (avaliado por medições no cordão do RN). A explicação relaciona-se provavelmente com o facto de haver um número limitado de receptores FcR na placenta e as imunoglobulinas IgG competirem por eles. As IgG não ligadas aos FcR são entretanto digeridas pelos lisossomas do sinciciotrofoblasto.

O *timing* da vacinação também aparenta ser importante. Englund et al (1995a) mostraram que grávidas a quem foi administrada a vacina conjugada para Hib às 32 semanas de gestação, transmitiram ao feto 82% dos anticorpos IgG gerados para PRP (um polissacárido da capsula do Hib), mas quando a vacinação ocorreu às 36 semanas, a percentagem subiu para 92%. Outros estudos mostraram também que, em matéria de transmissão de anticorpos para o feto, existe vantagem em vacinar durante a gravidez, por oposição a antes da gravidez (Santosham et al 2001).

Os AC induzidos na mãe e transportados para o feto através da placenta dependem do tipo de vacina usada. As vacinas com antígenos polissacarídicos (p.e. as vacinas polissacáridas para meningococo C, para *Haemophilus influenzae* b e para pneumococo) induzem principalmente formação e transporte de anticorpos IgG2, enquanto as vacinas proteicas (como a difteria, tétano, pertussis e as vacinas conjugadas- conjugam polissacáridos com uma proteína) induzem principalmente IgG1 e IgG3 (van den Berg 2011). A vacinação das mães com as vacinas conjugadas para Hib, por exemplo, associam-se a uma menor transferência de AC *totais* para o feto do que a vacinação com a vacina não conjugada mais antiga.

Contudo, o número de anticorpos IgG1 transferidos é muito superior ao da vacina antiga (Englund et al 1995a), conferindo protecção ao RN nos primeiros meses de vida. Em países como a Gâmbia, porém, a vacinação da grávida com a Hib conjugada conduz a uma percentagem de RNs protegidos muito menor do que em países desenvolvidos, presumivelmente devido aos factores já mencionados sobre deficiências placentárias e uma maior concentração total de IgG no sangue da grávida (Englund et al 2007).

Após estas considerações, revêm-se em seguida as vantagens e limitações da imunização de grávidas no que respeita a infecções relativamente bem documentadas.

Gripe

A gravidez constitui uma situação de risco acrescido para complicações decorrentes de infecção pelo vírus da gripe (WHO 2012). As normais adaptações cardiovasculares da gravidez, como o aumento da frequência cardíaca e diminuição da capacidade pulmonar, contribuem para aumentar o risco de hipoxemia e a severidade da doença (Kourtis et al 2014). Os RN com menos de 6 meses infectados com gripe têm também maior risco de hospitalização e maior mortalidade (Bhat et al 2005, Poehling et al 2006). A prevenção da doença é portanto do maior interesse, mas não existem vacinas licenciadas para menores de 6 meses, devido à sua baixa imunogenicidade ou ao risco de efeitos adversos.

A maioria das vacinas sazonais para a gripe incluem duas estirpes A e uma B do vírus da gripe, estando disponíveis vacinas trivalentes inactivas (TIV) e vacinas vivas atenuadas (LAIV). A TIV (ao contrário da LAIV, que está contra-indicada) é universalmente recomendada em vários países europeus em grávidas de risco acrescido para infecções virais devido a doença crónica, e nos EUA é recomendada para todas as grávidas em perfeitas condições de saúde. Os anticorpos IgG invocados na mãe pela vacinação são transportados pela placenta e os anticorpos IgA podem mais tarde ser fornecidos ao RN pela amamentação (Sweet et al 1987). A vacina trivalente (TIV) é segura e bem tolerada pela grávida (Munoz et al 2005, Tamma et al 2009), sendo a sua administração no final do segundo e no terceiro trimestre especialmente vantajosa pelas razões já indicadas. Os RNs de mães

vacinadas contra a gripe têm concentrações significativamente maiores de IgG à nascença e aos dois meses de idade, existindo evidência de que foram recebidos da mãe, sem que tenha havido resposta imune activa por parte das crianças (Englund et al 1993, Puleston et al 2010). Zuccotti et al (2010) verificaram que a imunização de grávidas com a vacina pandémica no último trimestre da gravidez aumentava a titulação de anticorpos na mãe e no RN e, neste último, a protecção passiva aparentava persistir pelo menos por cinco meses. Corroborando estas observações, vários estudos confirmam que a incidência de gripe em RNs de mães vacinadas é significativamente inferior à de crianças de mães não vacinadas (Zaman et al 2008, Benowitz et al 2010, Poehling et al 2011, Eick et al 2011). Uma comparação do peso à nascença de crianças do Bangladesh, entre filhos de mães que receberam a vacina antes de exposição ao vírus e mães que não receberam, mostrou que os primeiros tinham em média mais 200g (IC 95%: 191-209 g) do que os segundos (Steinhoff et al 2012a). Observou-se também uma redução de 57% da proporção de crianças de baixo peso para a idade gestacional no parto.

Este estudo forneceu a primeira indicação de que a prevenção da gripe na mãe se associava a melhoria das condições de crescimento intrauterino do feto e os resultados foram replicados por outros estudos observacionais e experimentais na América do Norte e na Europa (Omer et al 2011, Steinhoff et al 2012b). No seu seguimento, a OMS recomendou que a vacinação de grávidas contra a gripe fosse considerada prioritária (WHO 2012).

Tosse convulsa (pertussis)

A tosse convulsa é causada pelo agente *Bordetella pertussis*, sendo esta uma das doenças que, embora evitáveis por vacinação, mais mortes causa no mundo actual. Com a generalização da vacina holocelular nas décadas de 1960-1970, a incidência da tosse convulsa diminuiu em mais de 90% nos países desenvolvidos. Contudo, a infecção permaneceu endémica e a incidência continuou a exhibir surtos periódicos mesmo nos países com elevadas coberturas vacinais (Broutin et al 2005, Winter et al 2012, Cherry 2012).

Quase todas as mortes associadas a pertussis ocorrem em crianças com menos de 6 meses de idade, a maioria demasiado jovem para estar protegida pela vacinação administrada no primeiro ano de vida. Além disso, o RN não está protegido mesmo

quando é filho de mãe que foi imunizada na infância por vacinação ou por infecção natural, uma vez que a imunidade aparenta ter duração limitada no tempo. Vários estudos sobre a transmissão de *B. pertussis* a bebés no primeiro ano de vida estimaram que em mais de 75% dos casos a fonte de transmissão foi provavelmente a mãe ou um membro da família coabitante com a criança (Bisgard et al 2004, Wendelboe et al 2007). Estes resultados levaram a uma estratégia de proteção indirecta do RN que tem sido designada por ‘*cocooning*’. Consiste na vacinação dos pais, membros da família, e outros potenciais contactos próximos do bebé. Vários países desenvolvidos recomendam esta estratégia. O seu sucesso, porém, tem sido muito limitado, entre outras razões, pela dificuldade em implementar a vacinação de adultos. É importante notar também que existe um atraso importante entre o momento de vacinação da mãe e a sua resposta imunológica. O aumento das concentrações de IgG e IgA em resposta à vacina trivalente para adultos Tdap (Tétano- difteria reduzida- pertussis acelular) faz-se sentir ao fim de 5-7 dias, mas requerem cerca de 14 dias para atingir o pico e, neste intervalo, o RN permanece em risco de infecção caso a mãe já esteja exposta ou infectada (Halperin et al 2011). Vários países, incluindo os EUA, Reino Unido e Holanda, recomendam a administração da Tdap a mulheres grávidas. Nos EUA, por exemplo, em 2011 recomendou-se um reforço com Tdap no fim do segundo ou durante o terceiro trimestre de gestação, com o objectivo de reduzir a morbilidade e mortalidade nos RNs (CDC 2011, ACOG 2012). Em Outubro de 2012 recomendou-se que uma dose de Tdap fosse administrada em todas as grávidas, independentemente da história passada de vacinação (CDC 2013). Revêm-se em seguida os fundamentos destas recomendações e algumas dúvidas por elas suscitadas.

Vários autores (Healy et al 2004, Shakib et al 2010) demonstraram que as concentrações de anticorpos para *B. pertussis* em RNs filhos de mães não vacinadas, ou incompletamente vacinadas, são demasiado baixas para garantir protecção. Estes anticorpos decaem rapidamente (meias vidas de 36-40 dias) e, ao fim de 8 semanas de vida, são já indetectáveis deixando provavelmente a criança desprotegida. Contudo, se a mãe for vacinada antes da gravidez (Leuridan et al 2011) ou durante a gravidez (Gall et al 2011), as concentrações de anticorpos para

B pertussis são significativamente mais elevadas, quer na mãe quer no RN, mesmo após as 4 semanas de vida (Leuridan et al 2011).

Os autores supramencionados e outros (Edwards 2003, Mooi & de Greeff 2007) sugeriram que a vacinação de grávidas é uma estratégia possível, quando o objectivo é conferir protecção aos RNs. Note-se, contudo, que *de per se* os estudos existentes não garantem que a protecção exista, uma vez que no caso da *B pertussis* não existe correlação universalmente aceite entre titulação e protecção. Além disso, recentemente Healy et al (2013) chamaram a atenção para a importância do *timing* em que ocorre a vacinação da grávida. A vacinação pode ser ineficaz para o descendente se ocorre antes da gravidez ou nas primeiras semanas de gestação, devido ao rápido decair dos anticorpos. Idealmente deve ter lugar no início do terceiro trimestre, para que os anticorpos maternos atinjam o pico quando o transporte através da placenta decorre de forma mais eficiente (a partir da semana 30, ver acima). Isto sugere que para RN prematuros a vacinação da mãe deveria ser complementada com a estratégia de 'cocconing'. A generalidade dos autores defende também que subsequentes gravidezes devem ser sempre acompanhadas de reforço vacinal.

Não obstante as recomendações mais recentes (CDC 2013), o *Advisory Committee on Immunization Practices* americano manifestou preocupações relativas à possível interferência dos anticorpos maternos herdados pelo RN com o desenvolvimento de imunidade activa em resposta à primovacinação com a vacina tríplice DTaP (Difteria-Tetano-Pertussis acelular). Contudo, não existe evidência factual de inibição da produção activa de AC pela criança (designada por 'blunting') na presença de AC maternos específicos da *B pertussis*, pelo contrário, como sugere o estudo de Englund et al (1995b). Estes autores distribuíram 2342 crianças em dois grupos: um recebeu a vacina DTaP e o outro a DTwP, em ambos aos 2, 4 e 6 meses de idade. Quando os níveis preexistentes de AC nas crianças eram elevados, a vacinação com DTwP foi associada a fortes reduções (28-56%) da subsequente resposta à vacina, contudo, esta redução não ocorreu no grupo que recebeu a DTaP. O estudo concluiu que a resposta imune à DTaP não é negativamente afectada pela existência prévia de AC para a *B pertussis*, sugerindo ser improvável que grávidas que atinjam elevados níveis de AC por receberem a vacina afectem

negativamente a resposta à DTaP dos seus futuros bebés. Presentemente decorrem dois ensaios clínicos para avaliar a resposta imunológica à vacinação de rotina com DTaP em crianças cujas mães receberam Tdap no terceiro trimestre de gravidez (Dalhousie University 2013, NIAID 2013).

Não existem ainda estudos suficientes sobre eventuais efeitos adversos da vacinação em grávidas que receberam a Tdap. A interpretação dos dados observacionais obtidos durante a gravidez adivinha-se complexa, dado o potencial para enviesamento aquando da tentativa de estabelecer associações entre vacinação e efeito adverso. Uma revisão de 5 anos de dados do VAERS (*Vaccine adverse event reporting system*, 2005-10) americano (Zheteyeva et al 2012) e um estudo retrospectivo recente (138 grávidas com Tdap, 552 controlos sem Tdap; Shakib et al 2013) sugerem não ter havido maior número de efeitos adversos em mães americanas vacinadas e respectivos recém-nascidos do que em mães não-vacinadas.

Tudo ponderado, a informação disponível aponta para a recomendação de vacinação de grávidas com a Tdap no terceiro trimestre de gestação, com o objectivo de proteger RNs em risco de exposição à *B pertussis*, nomeadamente em grupos sociais e/ou casais considerados de maior risco. A vacinação da mãe deveria contribuir para evitar a doença entre o momento do parto e o desenvolvimento de resposta imunitária activa no seguimento da primovacinação.

Tétano

O tétano neonatal ocorre em crianças que foram infectadas por esporos da bactéria *Clostridium tetani* e que são filhas de mães não vacinadas. A doença pode afectar qualquer idade, mas a maioria dos casos está associada a RNs em países em vias de desenvolvimento e a partos que decorrem em más condições de higiene. O tétano constitui provavelmente o melhor exemplo de uma história de sucesso de protecção do RN contra uma doença infecciosa através de imunidade passiva herdada da mãe. Já foram administrados milhões de vacinas a grávidas sem efeitos adversos sérios documentados.

A protecção contra o tétano pode ser obtida por vacinação com o toxóide do tétano, uma neurotoxina modificada que induz formação de antitoxina protectora. A grávida vacinada passa a antitoxina através da placenta, protegendo o RN de tétano

neonatal. A mortalidade por tétano neonatal rondava os 10 por 100 mil nados-vivos em países onde a vacinação não estava generalizada. Os primeiros ensaios clínicos da vacinação antenatal estimaram reduções da mortalidade em 94%, conduzindo a recomendações de vacinação universal com o toxóide do tétano durante a gravidez de mulheres inadequadamente imunizadas ou com história de vacinação desconhecida (Black et al 1980, WHO 2006, Blencowe et al 2010). Para estas mulheres recomendam-se pelo menos duas doses de vacina (em geral Td: tétano e difteria em dose reduzida, ou Tdap com a pertussis acelular) com um intervalo mínimo de 4 semanas e começando o mais cedo possível na gravidez. A vacinação é considerada muito segura e nem a imunodeficiência por HIV é contraindicação (WHO 2006). Confirmando a eficácia da vacinação, desconhecem-se casos de morte por tétano neonatal de RNs de mães que receberam pelo menos duas doses nos 5 anos anteriores ao parto.

Outras vacinas

Existem outras infecções evitáveis por vacinação para as quais é importante proteger o RN. Estas vacinas podem-se subdividir em três grupos:

1. as que poderiam ser recomendadas para uso de rotina em grávidas,
2. as que estão contraindicadas para grávidas e
3. as vacinas que, não sendo contraindicadas, não são em geral recomendadas para administração de rotina em mulheres grávidas.

No primeiro grupo, incluem-se vacinas já existentes, como a hepatite A e B e outras em perspectiva, como as vacinas para vírus sincicial respiratório, *Streptococcus* grupo B e citomagalovirus, mas o *focus* da discussão subsequente são os outros dois grupos.

Vacinas vivas

As vacinas de microorganismos vivos atenuados colocam um risco potencial para o feto e em geral estão contraindicadas durante a gravidez. Exemplos são a vacina viva para a gripe (LAIV) a vacina para sarampo, parotidite e rubéola (VASPR), a vacina para o vírus varicela-zoster (VVZ), e a vacina para a micobactéria da tuberculose (BCG). O risco para o feto foi estudado em grávidas que

inadvertidamente tomaram vacinas vivas, não tendo sido, contudo, observados efeitos adversos no feto.

A vacina VASPR ou as suas componentes não deve ser administrada a grávidas. Além disso, os programas de vacinação em geral recomendam o desaconselhamento de gravidez até 28 dias após toma da VASPR. As mesmas orientações aplicam-se à vacina da varicela, dado o actual desconhecimento sobre os efeitos do vírus da varicela no feto, não obstante o risco aparentar ser baixo (CDC 2007). As mulheres grávidas aparentam estar em maior risco de complicações subsequentes a infecção pelo VVZ (mas ver Kourtis et al 2014), pelo que deve ser considerada a administração de imunoglobulina específica para este vírus em grávidas que não tenham imunidade documentada e se saiba terem sido expostas. O objectivo é evitar complicações na mãe, pois não está comprovado que a imunoglobulina evite virémia, transmissão ao feto ou varicela neonatal (CDC 2007). Quanto à BCG, está contraindicada para grávidas, não por serem conhecidos efeitos adversos no feto, mas por ausência de comprovação da segurança da vacina.

Estas recomendações, em geral, não se aplicam a puérperas em amamentação. A toma da VASPR é recomendada no pós-parto em mulheres que não sejam imunes a pelo menos um dos componentes desta vacina (varicela, sarampo, papeira e rubéola), mesmo que estejam a amamentar. Tanto as vacinas inactivadas como as vacinas vivas não afectam a segurança da amamentação do lactente (CDC 2011, Salisbury and Ramsay 2013). Embora os vírus vacinais se repliquem na mãe, na maioria dos casos não são excretados no leite materno. O vírus da varicela nunca foi detectado no leite materno (Bohlke et al 2003). No caso da rubéola, embora o vírus vacinal possa ser excretado no leite, em geral não infecta a criança e, se o faz, a infecção é bem tolerada porque o vírus está atenuado (Krogh et al 1989). Uma excepção é a varíola. A amamentação é contraindicação para a toma da vacina da varíola pela mãe, pois existe risco teórico de transmissão à criança (CDC 2011). No caso das vacinas inactivadas, sejam virais, bacterianas ou toxóides, não representam qualquer risco para mãe e o lactente.

Vacinas que protegem o RN por efeito indirecto

O pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*), o meningococo C (*Neisseria meningitis*, serogrupo C) e o *Haemophilus influenzae* tipo b são exemplos de bactérias causadoras de doenças com uma ampla gama de severidade e em que a morbidade e mortalidade estão muito centradas sobre grupos etários muito jovens, nomeadamente os menores de 1 ano de idade.

Existem vacinas contra as principais estirpes patogénicas destes agentes, mas não são recomendadas para administração de rotina em grávidas. Em geral, a melhor estratégia para proteger o RN contra infecção por estas bactérias é a vacinação universal das coortes de recém-nascidos, iniciada o mais cedo possível e tirando partido do efeito indirecto da vacinação, para proteger RNs que ainda não tenham iniciado a primovacinação.

A administração de vacinas tem um efeito benéfico directo e outro indirecto, mais subtil. Este último ocorre sempre que os humanos são o único reservatório natural do agente infeccioso e a imunidade induzida pela vacina é duradoura. O efeito directo da vacina consiste em proteger directamente o vacinado. O efeito indirecto resulta da diminuição da probabilidade de sermos infectados quando à nossa volta circulam maioritariamente indivíduos imunizados. Em situação extrema, a probabilidade de sermos infectados é zero se à nossa volta só existirem indivíduos imunes, mesmo que nós não sejamos imunes. Na prática, a imunização de uma percentagem elevada da população, pode reduzir significativamente a probabilidade de os indivíduos não imunes contraírem a infecção, falando-se então em efeito indirecto da vacina. Acima de uma percentagem crítica de imunizados (que pode ser calculada), a infecção não causa mais do que pequenos surtos muito localizados e diz-se que a população atingiu 'imunidade de grupo' (ou 'herd immunity') (Gomes et al 1997; Paulo et al 2000).

As vacinas conjugadas para o pneumococo (até 13 tipos), meningococo C e *Haemophilus influenzae* b são seguras, muito eficazes, e capazes de induzir efeito indirecto na população. A sua administração está recomendada a partir dos 2 meses de idade e a maioria dos países desenvolvidos adicionou-as aos programas nacionais de vacinação. Neste contexto, os RN ficam protegidos por efeito indirecto até aos 2 meses e depois por efeito directo da vacinação, tornando desnecessária

uma estratégia de vacinação antenatal. Não é óbvio que este contexto seja reproduzível em regiões de escassos recursos, onde a incidência de infecção é em geral elevada, ou em comunidades onde a adesão é baixa.

Conclusão

A vacinação da mãe durante a gravidez pode proteger o RN contra doenças evitáveis por vacinação nos primeiros meses de vida, antes do início da vacinação de rotina, quando o risco de infecção e doença grave é elevado. Esta estratégia tem sido usada em vários países com a vacina do tétano e, mais recentemente, foi recomendada também para a gripe e a pertussis. Contudo, a vacinação de grávidas deve ser usada apenas para uma selecção particular de doenças e deve ser adaptada à epidemiologia de cada área geográfica. No caso de vacinas não recomendadas por rotina para a grávida, deve ser tomado em consideração o risco para a mãe e para o RN resultante das características sociais e demográficas de cada comunidade particular.

Pontos a reter:

1. As IgGs atravessam mais facilmente a placenta do que as outras classes de Igs
2. Os RN nascidos com mais de 33 semanas têm níveis superiores de IgGs e são menos vulneráveis a infecções do que os nascidos com idades inferiores
3. A vacinação da grávida com vacinas inactivadas é segura
4. A altura em que a grávida é vacinada e o tipo de vacina são importantes na imunidade do RN
5. As vacinas da gripe, tosse convulsa, difteria e tétano podem ser dadas à grávida, de preferência no início do terceiro trimestre

5. O som no ambiente interage com o feto

Teresa Ventura MD, PhD.

Som pode ser definido como uma sensação física que estimula os ouvidos através de ondas longitudinais detectadas pelo sentido da audição humana, integrando a fisiologia do ouvido com a psicologia cerebral (Giancoli 1998). A vibração dos objectos e estruturas emite som que se transmite através de ondas acústicas longitudinais, detectáveis pelo ouvido ou por instrumentos de captação. A velocidade do som é diferente em diferentes materiais e depende da elasticidade e da densidade do material (Giancoli 1998). Em líquidos há muito mais modulação elástica e a velocidade de transmissão é muito rápida (também em sólidos), aumentando com a temperatura. O ouvido humano responde por frequências entre 20 a 20.000 Hz (1 Hz (Hertz) = 1 ciclo por seg), que é a frequência audível.

O som apresenta ainda quatro características bem definidas:

1. *Volume* (energia na onda de som) – é medido pela intensidade em decibéis (dB). A música relaxante deve ser ouvida entre 40dB (= rádio suave) e 60dB (= conversação normal);
2. *Intensidade*: Traduz a amplitude das ondas sonoras fortes ou fracas;
3. *Timbre* - É uma propriedade perceptual que permite distinguir dois sons com a mesma altura e a mesma intensidade, produzidos por fontes sonoras diferentes;
4. *Altura*: aguda ou grave, pode ser quantificada em frequência, mas a altura não é puramente objectiva, antes um atributo psicoacústico que traduz o número de vibrações por unidade de tempo e permite a ordenação do som em escalas (Klapuri et Davy 2006).

A música, por seu lado, é uma forma elaborada de som ambiente, tendo sido sugerida por Pitágoras como método de tratamento (Sidorenko 2000). É usada desde há muito em intervenções terapêuticas, considerando-se capaz de interagir com o corpo e a mente (Fitch 2006). A medicina holística ou integrativa considera-a uma modalidade terapêutica eficaz que funciona como instrumento de neutralização de emoções, eleva o limiar do *stress*, e facilita o relaxamento (Field et al 1998, Sidorenko 2000).

Feto

O feto vive num ambiente fluido e os sons chegam-lhe principalmente do interior por transmissão vibratória óssea, ou a partir do exterior através da parede abdominal materna, chegando-lhe quase simultaneamente aos dois ouvidos (Jardri et al 2008) e capacitando-o, por exemplo, para distinguir a voz da mãe de entre outras familiares logo ao nascer (Kisilevsky et al 2009). Mas a audição fetal não existe desde início. A capacidade de discriminação dos sons é função da actividade cortical do feto e necessita de axónios específicos, sendo um pré requisito para o desenvolvimento normal da fala, pois esta depende da função cognitiva de discriminação sonora (Draganova et al 2005). A mielinização cerebral completa-se apenas alguns anos após o nascimento, mas as estruturas sensoriomotoras do ouvido médio estão já desenvolvidas e funcionais no feto pelas 20 semanas (Tucci 1996) estando a função auditiva completa antes do nascimento (Graven et Brown 2008). Hepper e Shahidullad (1994) encontraram em fetos com 19 semanas respostas motoras a estímulos sonoros de tons puros com baixas frequências no espectro de audição humana (500Hz), sendo precisamente as baixas frequências as primeiras a ser detectadas pelo feto. Já todos os fetos com 33 semanas ou mais responderam a estímulos sonoros de alta frequência (1000 a 3000 Hz). O desenvolvimento completo da audição depende das estruturas morfológicas periféricas (ouvido interno e externo) e também do bom desenvolvimento neuronal no cérebro (Draganova et al 2005). A mielinização e o estabelecimento de sinapses após o nascimento é muito importante para o desenvolvimento cognitivo (Courchesne 1990, pp. 210–241), mas sons frequentes na vida intra-uterina, como a voz da mãe, ruídos da placenta ou de órgãos internos têm um papel fundamental neste processo, e o feto parece até armazená-los como memórias, o que leva alguns autores a falarem em “aprendizagem fetal” (Kisilevsky et Hains 2010).

O *stress* pode afectar este processo, pois encontrou-se elevada percentagem de défices na linguagem em fetos com restrição do crescimento (Kisilevsky et Davis 2007). A capacidade de habituação auditiva a um determinado som está presente a partir das 35 semanas de gestação e é considerada um indicador da integridade do SNC (Morokuma et al 2008). Outros sons externos além da voz da mãe são

também memorizados pelo feto, levando a grande capacidade discriminativa nas semanas que antecedem o parto (Draganova et al 2005, Eswaran et al 2007).

Os estudos feitos em recém-nascidos prematuros saudáveis com 30-35 semanas sobre as preferências quanto à audição de vozes revelaram a existência de capacidade discriminativa para sons da fala (Cheour-Luhtanen et al 1996) e mais de 80% dos fetos entre as 33 e as 36 semanas apresentaram mudanças nas respostas cerebrais associada à mudança de frequência do estímulo, avaliadas por magnetoencefalografia não invasiva com registo de potenciais evocados (Draganova et al 2005). No final da gravidez todos os axónios estão presentes no feto (Kostović and Jovanov-Milošević 2006), mas, como já foi dito, a mielinização é incompleta e talvez por isso o padrão auditivo encontrado acima das 33 semanas apresente activação do córtex apenas unilateral, embora confirme o elevado processamento discriminativo (Jardri et al 2008) já mencionado, sabendo-se desde há várias décadas que nessa altura o feto pode detectar sons provenientes do exterior da mãe (Querleu et al 1988). Vários estudos em animais indicam que as condições sonoras ambientais antenatais têm repercussões também sobre a aprendizagem e o desenvolvimento cerebral. Em roedores, o *stress* antenatal por ruídos na mãe associou-se ao aumento da corticosterona, que se sabe passar a barreira hemato-encefálica do feto (Zarrow et al 1970) e levou a redução da neurogénese no hipocampo com problemas posteriores na aprendizagem, na memória e a atraso no crescimento. A exposição das cobaias a música, pelo contrário, associou-se nos descendentes a neurogénese aumentada e melhoria da aprendizagem em tarefas envolvendo capacidades espaciais (Kim et al 2006). Também a exposição de pintos a música antes da eclosão do ovo se associou a aumento da expressão proteica nas sinapses dos núcleos auditivos no tronco cerebral e aumentou o tamanho e o número de neurónios na área de associação auditiva no prosencéfalo (Alladi et al 2002, Panicker et al 2002). Estes e outros estudos em animais têm sugerido que a exposição a música durante a gestação pode facilitar o crescimento e o desenvolvimento do cérebro fetal (Arabin 2002).

Em humanos, a exposição pré-natal a sons musicais tem mostrado benefícios para o desenvolvimento do feto, associando-se a melhoria no desenvolvimento cerebral, na aprendizagem espaço-temporal neonatal e a maior rapidez no desenvolvimento

motor (Chen et al 1994). Pelo contrário, estudos anteriores mostraram que a sujeição da grávida a ruídos se associa a maior risco de morte fetal in útero, anomalias congénitas do SNC, comportamento social alterado e défices no sistema imunitário a longo prazo nos descendentes (Sobrian et al 1997, Kay et al 1998). Estes aspectos sugerem que a qualidade da interacção do ambiente sonoro envolvente da mãe com o seu feto é um factor a considerar em propostas de intervenção na grávida. A necessidade de intervenções pré-natais é evidenciada em estudos como o de Field et al (2009) em que recém-nascidos de mães deprimidas mostraram menor resposta a vozes e atraso na desaceleração da frequência cardíaca em resposta a músicas, comparativamente aos filhos de mães sem depressão, possivelmente por menor atenção ou por processamento mais lento.

Grávida

Os processos que envolvem *stress* beneficiam claramente de intervenções relaxantes, como a audição de música, evidenciando inter-relação de sistemas, com acção na produção hormonal e benefício associado para a mãe e para o cérebro do feto em desenvolvimento (Krout 2007). Vários autores têm investigado a redução da ansiedade na grávida através da música. Grávidas que ouviram música pré-seleccionada durante o trabalho de parto e o parto mostraram significativa redução dos níveis de ansiedade e de dor, comparadas com os controlos (Clark et al 1981) e outras que ouviam música enquanto eram submetidas a cesariana mostraram significativa redução da ansiedade (Chang et Chen 2005). Em grávidas internadas por patologia de alto risco, a música também reduziu a percepção de *stress* (Sidorenko 2000) e ouvir música pré-seleccionada diariamente durante 30 min reduziu o *stress* e a ansiedade (Chang et al 2008). Numa outra situação, a realização de amniocentese, reconhecidamente indutora de ansiedade aguda na grávida, ouvir música relaxante escolhida pela própria 30 min antes, baixou significativamente os níveis de cortisol, a pressão arterial e a frequência cardíaca, comparando com ver revistas ou aguardar na sala de espera junto de familiar durante o mesmo período. Embora os níveis de testosterona também baixassem com a música, ver revistas foi nesse caso mais eficaz (Ventura tese 2012). Em resumo, estes estudos sugerem que a música é uma excelente opção para

promover a saúde durante a gravidez e que é benéfico utilizá-la em cenários clínicos. Os efeitos da música podem ser influenciados pela experiência emocional e as preferências do ouvinte e pelas características da própria música (Bradt 1997), mas em qualquer caso é um meio não invasivo e não farmacológico de atingir estados de descontração e prazer, com uma boa relação custo-eficácia na criação de ambiente propício para o bem-estar da grávida (Chang et al 2008). É também facilmente utilizada em múltiplos ambientes e a possibilidade de escolha pessoal parece potenciar os seus efeitos relaxantes (Watkins 1997).

A audição em adultos envolve activação bilateral das estruturas corticais e auditivas, que se cruzam a meio, na oliva (Werner 1998). Os mecanismos subjacentes à acção da música envolvem interacção entre estruturas periféricas - a cóclea com as *hair cells* do sistema auditivo externo (pré amplificadores acústicos) e interno (sinalizam sinais sonoros através dos longos cílios por várias estruturas do córtex até ao tronco cerebral), com o Sistema Nervoso Autónomo (Collinge 1998, Crowe 2004), sendo o relaxamento facilitado por via do ramo parassimpático, que interage na frequência cardíaca, respiração, consumo de oxigénio e pressão sanguínea (Schneck et al 2006). A audição de música em situações agudas de ansiedade parece ser um excelente meio de intervenção em grávidas.

Pontos a reter:

1. O feto vive rodeado por sons que lhe chegam inicialmente por vibração óssea
2. As baixas frequências são percebidas desde cedo
3. Ambientes sonoros com ruídos intensos têm efeitos indesejáveis no feto
4. Sons e música agradáveis mostram benefício no neurodesenvolvimento
5. Grávidas com ansiedade aguda beneficiam da audição de música relaxante

Secção 3

Efeito do ambiente intra-uterino nos mecanismos epigenéticos

1. O que é a epigenética

Francisco Dionísio PhD, José Carlos Ferreira MD PhD.

Na secção anterior por várias vezes se referiu o termo “Epigenética”, vamos agora tentar esclarecer este conceito. O termo foi utilizado pela primeira vez para descrever alterações do fenótipo de um indivíduo causadas por exposição ao ambiente envolvente.

Um exemplo dos efeitos dramáticos deste tipo de processos é o desenvolvimento das abelhas produtoras de mel. À partida, a genética não pré-determina qual será a rainha e qual a obreira. Numa dada colónia, todas as larvas são geneticamente idênticas. No entanto, as que são alimentadas com geleia real (cuja composição ainda não é clara) desenvolvem-se de forma a tornarem-se (futuras) rainhas. As outras desenvolvem-se em obreiras. Mesmo que sejam irmãs, i.e, filhas da mesma rainha, as diferenças entre uma (futura) obreira e uma (futura) rainha são incontornáveis: por exemplo, as rainhas serão maiores do que as obreiras, viverão 20 vezes mais, e têm espermateca e ovários (Chittka &Chittka 2010).

Molecularmente os processos ou mecanismos epigenéticos têm que ver com modificações químicas do genoma, funcionalmente relevantes, mas sem envolver a alteração da sequência dos nucleótidos (Glover 2011). Estas modificações ocorrem na estrutura quantitativa do microRNA, na metilação do DNA e na acetilação e metilação de certo tipo de proteínas, as histonas, envolvidas nos processos de organização espacial das moléculas de DNA no núcleo (Glover 2011, Mathews & Phillips 2012). Os processos epigenéticos envolvem quatro características específicas: o seu *estabelecimento de novo* e que é condicionado por factores ambientais, a *propagação* do processo, no sentido em que uma modificação química numa dada localização genómica induz modificações nas localizações vizinhas, a *transmissibilidade*, isto é a manutenção dessas modificações químicas durante os processos de divisão celular, e a *reversibilidade*, que significa a possibilidade de desaparecimento dessas mesmas modificações em resultado de alterações ambientais.

No exemplo das abelhas produtoras de mel, o que difere entre as rainhas e as obreiras são os padrões de metilação do DNA de, pelo menos, 550 genes (de um total de 5854 genes metilados). Tais diferenças pressupõem-se ser relacionadas com as diferenças entre a alimentação dos dois tipos de abelhas.

Alterações nas modificações químicas que estão na base dos mecanismos epigenéticos de regulação da expressão génica podem ser pois induzidas por factores nutricionais e também por variações nos níveis de várias hormonas quer na mãe quer no feto. Muitos autores propõem essas alterações como estando na base dos processos de “programação fetal” (O’Donnell et al 2012). Na meiose, que ocorre durante a formação dos gâmetas, são “apagadas” a maioria das modificações epigenéticas, impossibilitando a transmissão da maior parte desta “informação” entre gerações. Contudo algumas dessas alterações podem não ser eliminadas neste processo (meiose) sendo possível a sua transmissão a outras gerações (Chong & Whitelaw 2004).

Existe evidência de que algumas alterações epigenéticas em mamíferos podem ser transmitidas a pelo menos duas gerações (Drake et al 2004, Matthews & Phillips 2011, Morgan & Bale 2011, Schopper et al 2012) e que se manifestam de forma diferente nos dois sexos (Glover & Hill 2012). Schopper et al (2012) constataram que em animais sujeitos a *stress* pré-natal genes programadores do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal-Gónadas (HHSR-G) sofreram modificações epigenéticas, que foram posteriormente transmitidas às gerações seguintes. O *stress* antenatal parece portanto estar envolvido neste processo, embora não se conheçam os mecanismos exactos pelos quais os glucocorticóides, produzidos em excesso devido ao *stress*, afectam a metilação do DNA, a modificação das histonas, ou a quantidade do microRNA. Os efeitos de programação resultam possivelmente da alteração e da adaptação endócrina e cardiovascular da mãe durante a gravidez e, após o parto, também do comportamento materno, podendo esses efeitos ocorrer isoladamente ou combinados (Matthews & Phillips 2012). Os estudos em humanos que podem evidenciar transmissão transgeracional de informação epigenética são escassos. Com efeito, estudos dos fenómenos epigenéticos em humanos são complicados. Como se referiu na Secção 1, os mecanismos epigenéticos estão na base da diferenciação celular. Como tal, os padrões de modificações químicas do

DNA e histonas que estão na base do “código epigenético”, ao contrário da sequência de bases do DNA, é diferente de um tipo de célula para outro. Assim, para verificar, por exemplo, se as alterações de metilação no hipotálamo de ratas que são produto de mães pouco cuidadoras da sua prole (McGowan et al 2011), também se verificam nos humanos, ter-se-iam de fazer biópsias do hipotálamo, o que, obviamente é impossível. Assim, a evidência, em humanos da possível transmissão transgeracional da “informação epigenética” é quase sempre indirecta e está, maioritariamente representada por estudos que avaliam consequências de acidentes ou catástrofes. Um exemplo clássico é o das mulheres cujas mães, durante a respectiva gravidez, sofreram *stress* e carências nutricionais graves no primeiro trimestre durante o período conhecido como da “grande fome” ocorrido na Holanda em 1944, durante a segunda grande guerra. Estas mulheres tiveram filhos com baixo peso à nascença, independentemente do seu próprio peso ao nascer (Painter et al 2008). Outro exemplo é o dos netos de mulheres que foram medicadas com diethylstilbestrol, hormona feminina usada na década de 1950 para evitar abortos espontâneos. Essas crianças mostraram maior prevalência de hipospadias (Brouwers et al 2006). Ainda outro exemplo é o dos netos de mulheres sobreviventes do holocausto em que se observou maior incidência de doença psiquiátrica (Sigal et al 1988). Além disso, humanos expostos a adversidades pós e pré-natais apresentam, com frequência, dificuldade no relacionamento afectivo, bem como comportamentos abusivos e reduzida capacidade de cuidar dos outros. Estes comportamentos tendem a persistir por várias gerações e são difíceis de eliminar. Os estudos em animais sugerem que estes exemplos possam ter uma base biológica e que sejam explicados pela transmissão transgeracional de alterações nos mecanismos epigenéticos de regulação da expressão génica, induzidos por agentes ambientais (Matthews & Phillips 2012).

2. O que são os genes imprinted e o conflito da parentalidade?

Francisco Dionísio PhD, José Carlos Ferreira MD PhD.

A genética mendeliana assume, usando linguagem moderna, que a expressão de um gene é independente de ter sido herdado do pai ou da mãe. No entanto, na década de 80, este dogma foi posto em causa em consequência de certas experiências envolvendo a translocação de núcleos de óvulos e espermatozóides de ratinhos. Nessas experiências foram “construídos” zigotos com genomas diplóides a partir de: 1) núcleos de um espermatozóide e de um óvulo, 2) núcleos de dois espermatozóides (isto é, com dois pais e sem mãe), 3) núcleos de dois óvulos (duas mães e sem pai). Apenas os embriões do primeiro tipo (com um pai e com uma mãe) vingaram (Barton et al 1984) (Mann & Lovellbadge 1984, Mcgrath & Solter 1984). Os outros dois tipos de zigotos morreram durante ou após a implantação no útero. Estas experiências têm sido replicadas e mostram ainda que o desenvolvimento anormal do zigoto ocorre com diferentes padrões consoante os seus genomas têm origem em dois óvulos ou em dois espermatozóides. Se a origem são dois óvulos, a placenta tem um fraco desenvolvimento relativamente ao crescimento do embrião, se os zigotos são formados a partir de dois espermatozóides, os tecidos embrionários resultantes seguem o padrão oposto, ou seja, a placenta tem um desenvolvimento anormalmente grande.

Revestidas de alguma complexidade mas conceptualmente muito simples, estas experiências feitas em ratinhos puseram em evidência dois factos inovadores: (i) Os ratos precisam de um pai e de uma mãe, não podem ter *apenas* duas mães ou *apenas* dois pais; (ii) os embriões construídos com genomas de dois espermatozóides ou de dois óvulos, embora se desenvolvam parcialmente, fazem-no de modos muito diferentes e são inviáveis, ou sejam não sobrevivem. Em obstetrícia, a gravidez molar é um exemplo do que acabamos de dizer: geralmente ou são diploidias (presença de dois alelos em todos os genes) com origem exclusivamente paterna, resultando numa gravidez só com tecido trofoblástico anormal (mola total), ou são triploidias (presença de três alelos em todos os genes) com origem em dois espermatozóides e um óvulo, resultando numa gravidez com tecido trofoblástico anómalo e partes fetais (mola parcial).

Os geneticistas compreenderam também que, embora a mãe e o pai participem com uma cópia integral de todos os genes na formação do zigoto, alguns genes provenientes da mãe (através do óvulo) não *funcionam* no embrião (mas funciona o alelo proveniente do pai) e alguns genes provenientes do pai (através do espermatozóide) não *funcionam* no embrião (mas funciona o alelo proveniente da mãe). As experiências descritas em cima e muitas outras entretanto efectuadas são explicadas por este fenómeno, a que se dá o nome de *imprinting* genético ou genómico. Aos genes sujeitos a *imprinting* dá-se o nome de *imprinted*. Sabemos hoje que há *imprinting genético* em todos os mamíferos placentários e marsupiais. Aparentemente, nenhum dos outros animais conhecidos têm *imprinting genético*, nem mesmo os mamíferos monotrématos (ornitorrinco e equidna) – mamíferos com reprodução ovípara. *Imprinting* traduz um mecanismo de regulação da expressão dos genes que permite apenas a expressão de um dos alelos parentais. E, também aqui, são precisamente os processos epigenéticos referidos acima que estão envolvidos.

Sabe-se que menos de 1% do total dos nossos genes, aproximadamente uma centena dos 30 000 que constituem o genoma humano, está sujeita a *imprinting*. Para todos os outros as duas cópias são activas ou, se só uma cópia estiver activa, é independente da origem, materna ou paterna. A maioria dos genes *imprinted* dispõe-se sequencialmente em grupos e em humanos esses grupos de genes *imprinted* foram identificados nos cromossomas 6, 7, 11, 14, 15, e 20. Existem doenças causadas por perturbações na expressão de genes *imprinted*. Estas doenças, muitas vezes, resultam de mecanismos que inactivam (como se um botão a desligasse) a expressão de um desses conjuntos de genes, apresentando, as pessoas afectadas, sintomas diferentes dependendo da origem, materna ou paterna, do conjunto de genes inactivado. Por exemplo, o efeito *imprinting* num conjunto de genes localizado no cromossoma 15 pode resultar na síndrome de Angelman, se uma anomalia genética resultar na inactivação dos genes localizados no alelo materno, ou na síndrome de Prader-Willi se essa anomalia tiver afectado os genes localizados no alelo paterno. E enquanto pessoas com síndrome de Angelman apresentam, entre outros sintomas, episódios frequentes de riso não provocado, epilepsia e tremores, pessoas com síndrome de Prader-Willi

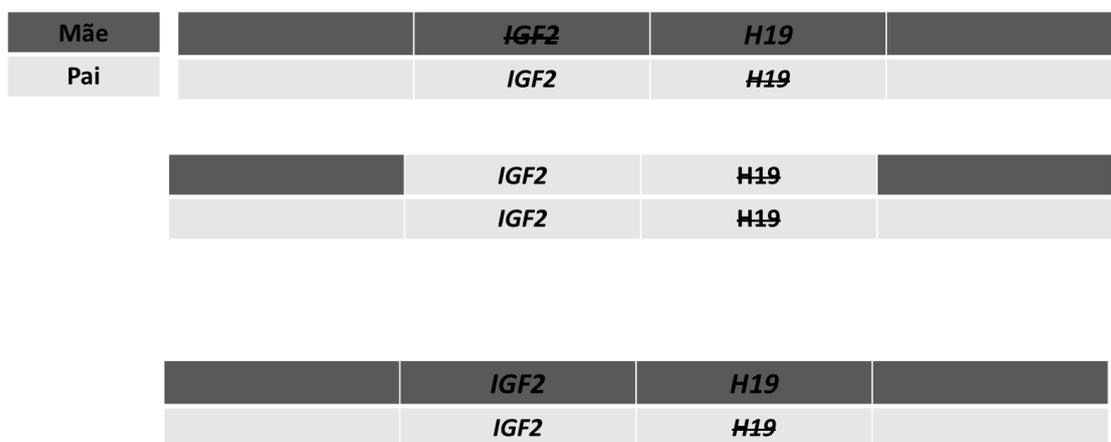
apresentam baixa estatura, hipotonia e, após completarem um ano, um apetite compulsivo que resulta em obesidade grave. Apesar do defeito genético poder ser o mesmo, os sintomas são completamente diferentes se o defeito for herdado do pai ou herdado da mãe.

Uma vez que a expressão da maioria dos genes é um importante factor para um normal desenvolvimento e comportamento, a perda e, nalguns casos, a duplicação, de um alelo activo pode causar doenças, algumas das quais bastante graves, como os exemplos apresentados. Assim a diploidia (presença de dois alelos de cada gene, que ocorre na maioria dos seres vivos) tem sido vista como um mecanismo de compensação, como uma espécie de seguro: se um dos alelos tiver um defeito deletério, o outro alelo poderá compensar, servindo assim de salvaguarda e assegurando a vida. Sendo assim, teremos que encontrar uma forte (e convincente) causa evolutiva que explique a existência de uma centena de genes cujos pais se dão ao *luxo de os desligar* antes de os transmitir à descendência. Trata-se de uma situação de risco, na medida em que o correspondente alelo do parceiro poderá estar mutado ao ponto de já nem estar funcional. Infelizmente, isto não constitui uma hipótese abstracta: conhecem-se pelo menos oito doenças relacionadas com perturbações de genes *imprinted* e há alguma evidência que sugere maior propensão de indivíduos com algumas dessas doenças para desenvolver tumores.

Vejamos um outro exemplo destas doenças: síndrome de Beckwith–Wiedemann. Ainda no útero, estes indivíduos desenvolvem grandes placentas – veremos a relevância deste facto mais à frente. Esta doença resulta de alterações no grupo de genes *imprinted* localizado no cromossoma 11. Por outras palavras, indivíduos ditos normais são funcionalmente haplóides relativamente a estes genes, isto é, apenas a versão de um dos progenitores é de facto expressa. Dentre este grupo de genes *imprinted* no cromossoma 11 dos humanos, destaquemos dois deles, os genes *IGF2* e *H19*. Destes, o gene *IGF2* proveniente da mãe está “desligado” (só o do pai está “ligado”) e o gene *H19* proveniente do pai está “desligado” (só o da mãe está “ligado”). Há dois tipos principais de indivíduos com síndrome de Beckwith–Wiedemann. Por um lado, temos indivíduos cuja alteração genética ocorreu de tal forma que ambos os cromossomas 11 provêm do pai (chama-se, a este defeito, dissomia uniparental do cromossoma 11). Assim os genes *IGF2* e *H19* provêm

ambos do pai; há como que uma substituição dos genes maternos no cromossoma 11 proveniente da mãe por cópias dos do pai – desta forma, os indivíduos são funcionalmente diplóides no que respeita ao gene *IGF2* e não têm nenhuma cópia funcional do *H19* (porque a versão paterna está como que “desligada”). Um segundo tipo de indivíduos com esta mesma doença apresenta apenas uma anomalia no padrão de metilação (mecanismo epigenético de controle de expressão génica) do gene *IGF2*. Normalmente, uma zona importante no controle da expressão deste gene está metilada no alelo materno, resultando na sua inactividade (“desligado”) e não metilada no alelo paterno, resultando na sua actividade (“ligado”). Nalguns indivíduos com esta doença quer o alelo de origem materna quer o de origem paterna estão ambos desmetilados e ambos “ligados” e, portanto, estes indivíduos também são diplóides no que respeita a *IGF2*. Os padrões de metilação do *H19* destes indivíduos são os normais: ligado por parte da mãe e desligado por parte do pai. Na Figura 1 tenta-se explicar melhor estes dois mecanismos.

Fig 1: Alterações moleculares na síndrome Beckwith–Wiedemann



A cinzento escuro está representado o cromossoma 11 proveniente da mãe, e a cinzento claro o que provém do pai. Os indivíduos saudáveis (topo) têm os normais padrões de metilação de tal forma que o gene *IGF2* materno está presente mas desligado (representado com um traço por cima) e o gene *H19* está ligado (sem traço); o oposto acontece com os alelos provenientes do pai. Assim, estes

indivíduos são funcionalmente haplóides no que respeita a ambos os genes *IGF2* e *H19*. No meio vemos uma das situações que originam a síndrome: a zona dos genes *IGF2* e *H19* do cromossoma 11 proveniente do pai está duplicada – assim, estes indivíduos são funcionalmente diplóides no que respeita a *IGF2*, e não têm qualquer o *H19* funcional (as duas cópias do gene estão desligadas). Em baixo temos o caso da não-metilação do *IGF2* proveniente da mãe: estes indivíduos são funcionalmente diplóides no que respeita a *IGF2*, embora sejam funcionalmente haplóides no que respeita a *H19* tal como os indivíduos sem esta síndrome. Clinicamente, os bebés com esta síndrome nascem quase sempre macrossómicos (grandes e gordos), apesar das mães não terem diabetes na gravidez (uma causa muito mais comum de macrossomia fetal), e têm alterações no metabolismo dos glúcidos, bem como malformações diversas. Têm também um risco aumentado para vários tipos de tumores na infância.

Dada a gravidade dos problemas de saúde resultantes de anomalias do *imprinting*, como se pode explicar que há cerca de 150 milhões de anos alguns mamíferos terão tido vantagem selectiva em desligar uma versão de alguns dos genes? Porque é que isto só ocorre em angiospérmicas (plantas que dão flor) e nos mamíferos? E, dentro dos mamíferos, porquê a honrosa excepção do ornitorrinco e o equidna – os únicos mamíferos que põem ovos?

Em 1989, o australiano David Haig, actualmente na Universidade de Harvard, propôs uma teoria evolutiva para o *imprinting* genético e fez algumas previsões, entretanto confirmadas. Esta teoria baseia-se no conflito familiar, mais concretamente, no conflito entre a mãe e o feto, especificamente, entre a mãe e os genes paternos no feto. O que se segue é uma curta explicação de um longo argumento...

Do ponto de vista de uma fêmea que vai ser mãe de vários filhos, cada filho terá o mesmo valor biológico, no sentido em que não há razões, *a priori*, para cuidar mais de alguns deles do que dos outros. Quer isto dizer que, estando a gerar um novo embrião no seu útero, a mãe terá de gerir convenientemente os recursos atribuídos a esse embrião – se lhe der poucos recursos, o embrião poderá morrer ou ser demasiado débil; se der muitos nutrientes, poderá causar problemas à própria mãe e por em causa futuras gravidezes.

Do ponto de vista do pai, a situação é muito diferente. Um macho que teve que competir com outros machos para copular com a fêmea poderá não ter uma segunda oportunidade. Assim, se de alguma forma aquele macho puder aumentar a probabilidade de que os *seus* filhos vingam, por exemplo através de uma mutação vantajosa num dado gene, essa mutação será fortemente seleccionada. Se essa mutação implicar um crescimento mais rápido do feto, tanto melhor, mesmo que isso possa ter implicações negativas para futuras crias daquela mãe – algo que poderá não ter qualquer consequência negativa para o pai uma vez que, provavelmente, as futuras crias daquela mãe serão de outro macho.

Vejamos um caso concreto, o dos leões. A leoa normalmente fica receptiva aos machos durante alguns dias e, durante esse período, copula dezenas de vezes com os machos adultos do grupo. O resultado é uma ninhada, eventualmente filhos de todos os machos. Suponhamos que algures no passado, há alguns milhões de anos atrás, um macho tinha a possibilidade de transmitir nos seus espermatozóides uma informação adicional que fizesse com que esse leão-bebé exigisse mais nutrientes dentro da barriga da mãe (mais adiante, será discutido como é que o leãozinho faria isso). Provavelmente, esse leãozinho acabaria por ser um pouco maior do que os da sua ninhada; sendo maior, teria mais probabilidade de sobreviver e até de se alimentar junto da sua mãe – uma vantagem que terá um efeito de *feedback* positivo. Mais tarde, em adulto, eventualmente terá mais força do que os outros e portanto acrescidas probabilidades de encontrar e manter uma boa prole de fêmeas. Por outras palavras, e usando os termos da Teoria da Evolução, este leão teria um maior sucesso reprodutivo. O mesmo acontecerá com os seus descendentes. Não é difícil de imaginar que, dentro de algumas gerações, muitos dos leões daquela população serão, de uma maneira ou de outra, descendentes do mutante inicial desta história. As leas grávidas, por seu lado, terão agora que lidar com a altíssima probabilidade de terem no seu ventre várias crias com essa mesma mutação e portanto a exigirem mais nutrientes do que aqueles que a mãe estava evolutivamente preparada para conceder. Eventualmente, esse nível de exaustão poderá mesmo levar aquela fêmea à morte ou torna-la infértil. Em certo momento, muitas fêmeas terão que lidar com este problema da exagerada solicitação de nutrientes por parte dos seus embriões; estão então criadas as condições para que

alguma mutação oposta à que descrevemos em cima seja seleccionada, mas que seja funcional apenas se tiver proveniência na mãe – essa mutação terá o efeito oposto àquele descrito para os machos. Por outras palavras, se existir algum mecanismo molecular (eventualmente sendo usado para outro efeito qualquer), e.g. a metilação de genes de modo a desliga-los, e se os genes a serem ligados ou desligados estiverem relacionados com a requisição de nutrientes, então a força selectiva para a sua evolução será muito grande.

Vemos então que a inactivação específica de genes do progenitor (*imprinting* genómico) constitui uma excelente ferramenta para que o pai tenha algum controle no crescimento dos seus filhos. Por seu lado, a mãe poderá ter vantagem em desligar algum gene antes de o transmitir ao zigoto se esse gene estiver envolvido na extracção de nutrientes à mãe. Desta forma, a mãe terá um maior controlo sobre a qualidade e quantidade de nutrientes atribuídos ao feto. Os machos, é claro, poderão responder desactivando genes cujo papel seja o de inibir a extracção de nutrientes à mãe.

De acordo com a hipótese de Haig, espera-se que os genes sujeitos a *imprinting* estejam relacionados com a atribuição de recursos aos embriões/fetos e que os genes deixados ligados pelo pai mas desligados pela mãe sejam de alguma forma promotores de crescimento. Por outro lado, espera-se que os genes que a mãe deixa ligados mas que o pai desliga sejam inibidores de crescimento. É exactamente isto que se tem verificado. Por exemplo, o gene *H19* é um inibidor de crescimento e o gene *IGF2* é um promotor de crescimento. Será, aliás, por esta razão que os indivíduos com síndrome de Beckwith–Wiedemann são mais propensos a desenvolverem situações cancerígenas (na verdade, inicialmente o *H19* foi até descrito como um gene associado ao aparecimento de tumores no sentido em que, na sua ausência, os indivíduos desenvolvem mais tumores).

O exemplo dado em cima com leões não pode ser aplicado directamente à espécie humana uma vez que as mulheres só raramente têm gémeos e, quando os têm, são quase sempre filhos do mesmo pai. No entanto, o raciocínio apresentado em cima aplica-se igualmente à nossa espécie, em particular ao passado da nossa espécie: provavelmente, os próximos filhos daquela fêmea já não serão filhos

daquele macho, e portanto, também nestes casos, é esperado que os filhos dos machos destas espécies imponham alguma pressão nutricional na fêmea.

Que evidências suportam a explicação de Haig? Primeiro, e de acordo com esta teoria do conflito familiar, onde deveríamos esperar a evolução do *imprinting* genómico? Apenas nos grupos de seres vivos em que haja incentivo para que pais e mães marquem de modo diferentes certos genes por forma a controlar o fluxo de nutrientes atribuídos aos embriões – ou seja, nas espécies onde a cria se desenvolve durante algum tempo em contacto com a mãe e em que o tamanho da cria não está previamente estabelecido. É o caso, precisamente, dos mamíferos eutérios, dos marsupiais e das plantas que dão flor. E é precisamente nestes dois grandes grupos de seres vivos que se têm encontrado provas deste fenómeno de inactivação diferente de genes em machos e fêmeas ao transmiti-los à descendência (marcação de genes específica do progenitor / *imprinting* genómico). Estes dois grupos de seres vivos são evolutivamente muito afastados, implicando que o processo de bloqueamento de genes terá aparecido independentemente nos dois grupos de seres vivos. Também como previsto, nos mamíferos que põem ovos (ornitorrinco e equidna), nas aves e nos répteis o *imprinting* genético não tem sido encontrado. De facto, nestes animais, os nutrientes são fornecidos ao ovo antes mesmo do embrião existir.

Nos mamíferos placentários (incluindo o Homem), durante a gestação, a maioria dos genes desligados pelos pais ou mães actuam essencialmente nos órgãos envolvidos na alimentação do feto, nomeadamente a placenta. É muito interessante constatar que, nas plantas que formam flor, os genes bloqueados estão implicados no endosperma, pois é a estrutura que, de facto, se ocupa na extracção de nutrientes à progenitora para depois os passar ao embrião (nos mamíferos, é a placenta que extrai os nutrientes à mãe). De facto, na planta *Arabidopsis thaliana* há 9 genes desligados pelo pai (pólen) e 34 desligados pela mãe; todos eles actuam no endosperma (Hsieh et al 2011) e nenhum deles actua em qualquer outro tecido da semente ou da planta adulta. À partida poderíamos pensar que as gimnospérmicas (que também dão sementes mas não dão flor, e. g., os cedros ou os pinheiros) também deveriam ter *imprinting* genético, pois as suas sementes também se desenvolvem junto da progenitora. No entanto, nestes casos, os

nutrientes que serão atribuídos às sementes já estão previamente reservados antes da formação da semente e esse tecido é todo ele formado apenas com tecido materno – não sendo, portanto, necessário desligar os genes paternos porque eles não estão nessas células. Por outras palavras, em plantas gimnospérmicas, a força selectiva para o desenvolvimento de *imprinting* genético é praticamente inexistente (Dionísio 2011).

Regressemos agora aos mamíferos: o que deveríamos esperar se cruzássemos um tigre com um leão? Na natureza isto seria impossível pela simples razão de que o tigre é um animal asiático e o leão é africano. No entanto, este cruzamento tem sido feito em cativeiro, e.g., em jardins zoológicos. O leão, como vimos é um animal social, onde vários machos (normalmente irmãos) fecundam uma mesma leoa no mesmo dia. O tigre, por seu lado, é muito mais solitário – em cada época de procriação, cada fêmea normalmente só é fecundada por um macho. Desta forma, poderemos esperar que os conflitos devido à obtenção de recursos no útero materno sejam mais fortes na espécie de leões do que na dos tigres. De facto, se cruzarmos um tigreza com um leão, o animal resultante é muito maior do que um leão. Mas, se cruzarmos uma leoa com um tigre, o animal resultante é mais pequeno do que um leão. Parece claro que, no seio da espécie de leões, a leoa já evoluiu de forma a dar menos nutrientes aos embriões do que eles exigem. No entanto, a tigreza é um pouco mais *naïf*, dando aos embriões com um pai leão os recursos que eles de facto pedem.

A Evolução biológica é um processo, na maioria das vezes, muito lento. Os leões macho e fêmea que hoje existem são resultado de uma longa evolução e de um jogo de forças entre estes genes promotores versus inibidores de crescimento. O mesmo se passa com os tigres. No entanto, ao cruzarmos um indivíduo de uma espécie com um de outra espécie, esse equilíbrio desvia-se. Haig e o seu colaborador Tom Moore (Moore & Haig 1991) chamaram a este processo «jogo da corda». Neste jogo, há uma corda que é puxada de ambos os lados por um grupo de pessoas. Ganha o jogo quem conseguir puxar tanto a corda que o outro grupo pise uma certa linha. Durante o jogo, o equilíbrio mantém-se porque ambas as equipas puxam para seu lado. Se, de repente, uma das equipas parasse de puxar, as pessoas da outra equipa cairiam todas no chão. O equilíbrio mantém-se apenas

porque ninguém larga a corda. Infelizmente, por vezes, no genoma dos animais, alguns genes deixam de puxar para o seu lado, devido a mutações. Nesses casos, frequentemente esses animais sofrem de doenças graves ou morrem antes de nascer. Em humanos temos o exemplo da síndrome de Beckwith-Wiedemann – como vimos em cima os bebés com esta síndrome nascem muito grandes e têm enormes placentas. Geneticamente, o problema é muitas vezes causado por uma duplicação da parte paterna do genoma onde está o gene *IGF2* e outros genes também sujeitos ao *imprinting* genómico. É como se no decorrer do jogo da corda, de repente uma parte de uma das equipas passasse para a outra equipa e, portanto, a força desse lado passasse a ser muito maior, eventualmente o dobro. Perante esta força duplicada de um dos lados, os elementos da outra equipa provavelmente caem no chão... e o equilíbrio acaba. Ao contrário do que acontece com os seres humanos, os ratinhos (*Mus musculus*) com este problema genético morrem no decorrer da gestação.

Como vimos, os genes deixados ligados pelo pai aceleram o desenvolvimento e os deixados ligados pela mãe abrandam o desenvolvimento. Tal como previsto por Haig, esta regra verifica-se tanto em mamíferos como em plantas que dão flor. Esta regra até se verifica com partes inteiras do genoma duplicadas.

Também vimos o exemplo dos seres humanos triplóides (que não sobrevivem). Há dois casos possíveis: dupla representação do genoma da mãe e uma do pai (representemos esta situação por 2m:1p) ou dupla representação do genoma do pai e uma da mãe (1m:2p). Mais uma vez se repete o padrão descrito nos parágrafos anteriores: as placentas dos triplóides 2m:1p são pequenas quando comparadas com as placentas normais (1m:1p), enquanto as placentas 1m:2p são maiores do que as placentas normais. Os embriões seguem o padrão oposto ao das placentas: embriões 2m:1p são pequenos (embora tenham cabeças grandes), enquanto os embriões 1m:2p são relativamente grandes (mas com cabeças pequenas) (Hall 1990, Moore & Haig 1991).

A teoria de Haig, apesar de inesperada ou mesmo excêntrica, tem sido corroborada por todo o tipo de observações, quer em plantas quer em mamíferos, e até a sua ausência em animais que põem ovos confirma a teoria. Outras teorias têm sido

propostas, mas mais nenhuma consegue abarcar todos os factos até agora conhecidos (Haig 2000, Wilkins & Haig 2003, Haig 2004, 2013, 2014).

Pontos a reter:

1. Epigenéticos diz-se dos mecanismos que podem alterar a expressão de genes sem que seja necessária alteração da sequência de nucleótidos
2. *Imprinting* refere-se a mecanismos de regulação da expressão dos genes que permite apenas a expressão de um dos alelos parentais
3. Só os mamíferos placentários e marsupiais têm *imprinting*
4. Síndromas de Prader-Willi, de Angelman (C15), ou de Beckwith-Wiedemann (C11) são exemplos de situações associadas a anomalias dos mecanismos de *imprinting*
5. O *imprinting* pode ser visto como a resultante evolutiva de um conflito biológico de parentalidade

Secção 4

Como podem os estados psicológicos da mãe influenciar o feto?

1. *Grávida e situações de distress: definições e prevalência*

Teresa Ventura MD, PhD.

Vários conceitos associados à temática da saúde mental são utilizados na prática clínica, pelo que carecem de clarificação quanto ao seu significado. O termo *Distress* refere-se a estados de inadaptação a variadas situações de *stress* agudo ou crónico, de ansiedade ou de depressão, que são afinal conceitos inter-relacionados (Glover 2011).

O termo *Ansiedade* traduz um estado transitório de elevada tensão associado a taquicardia, por vezes palpitações, sudação por vezes mesmo nas mãos, aumento da frequência respiratória e sensação de aperto no peito. Acompanha-se de apreensão ou medo em relação a algo bem definido ou não. Ansiedade e *stress* são palavras frequentemente usadas alternadamente porque ansiedade reflecte uma dimensão particular de *stress* (Spielberger 1976). Já *Depressão* traduz um estado patológico de humor triste e doloroso associado à redução da actividade psicológica e física (apatia e astenia).

O termo *Stress* é o mais abrangente destes termos utilizados no nosso dia-a-dia. Começou por ser utilizado em ciências biológicas e hoje é amplamente usado em psicologia e ciências sociais. *Stricto sensu*, em inglês significa “contenção/restricção”, mas é em geral entendido de forma mais lata e varia com a formação académica de quem o usa: por exemplo médicos dizem que é a “resposta global do organismo a uma exigência ou pressão externa, tendo o indivíduo a percepção que lhe é exigido mais do que as suas capacidades adaptativas para a situação em causa, sentindo o seu bem-estar ameaçado” (enciclopédia médica on-line), já para um bioquímico é “qualquer coisa que induza produção aumentada de glucocorticóides” (Levine 2000), e para um psicólogo será um “acontecimento ameaçador para o indivíduo que elícita respostas psicofisiológicas e comportamentais” (McEwen 2000).

Stress antenatal é um outro termo muito utilizado em investigação e já muitas vezes referido neste manuscrito. Traduz um conjunto de factores psicológicos que a grávida identifica como ameaçadores para o seu bem-estar e que se associam à activação directa do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR), com repercussões no feto (Obel et al 2005). Já vimos que, além dos factores psicológicos, na gravidez também outros factores como desnutrição, infecções, patologia placentar e hipertensiva, trombofilias, entre outras, ou até mesmo situações não patológicas, como trabalho exaustivo ou exercício físico excessivo, podem actuar como *stressores* e têm potencialmente consequências idênticas.

Termos menos utilizados mas igualmente importantes são a *Homeostasia*, que pode ser definida como o equilíbrio dinâmico e complexo que assegura a existência da vida tal como a conhecemos (Charmandari et al 2005) e a *Alostasia*, que significa um estado de alterações homeostáticas crónicas associadas a respostas adaptativas excessivas ou prolongadas, com as quais o indivíduo sobrevive, mas com consequências adversas (Charmandari et al 2005). Alguns autores consideram que este equilíbrio resulta da interacção entre o sistema de “luta ou fuga” que traduz a reacção ao *stress* do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e do eixo HHSR, com o sistema de “calma e conexão” (Moberg 1993, 2000) que traduz a reacção fisiológica à tranquilidade. A interacção de ambos promove adaptações que visam otimizar as possibilidades de sobrevivência face às adversidades do meio ambiente.

Estima-se que pelo menos 20% de todas as gravidezes sejam nalguma altura afectadas por situações de *stress*, ansiedade e/ou depressão. Por sua vez, 15% a 22% dos problemas emocionais e comportamentais evidenciados por crianças e jovens, podem ser atribuídos a ansiedade, *stress* ou depressão na mãe durante a gravidez (Van den Berg et al 2005, Glover et al 2010, Glover 2011). Estes números, sendo variáveis entre países e com os métodos de avaliação aplicados, são, no entanto, muito relevantes e evidenciam a dimensão do problema.

2. Depressão, Ansiedade, Stress: Fármacos ou terapia comportamental?

Marina Fuertes PhD, Teresa Ventura MD PhD.

O seguimento obstétrico da grávida teve uma enorme evolução nas últimas décadas quanto aos aspectos físicos, mas continua ainda a negligenciar os seus aspectos emocionais e os profissionais envolvidos no seguimento da grávida falham frequentemente na detecção destes problemas. No entanto, os estudos científicos, como vimos, têm vindo a demonstrar de forma consistente que estes aspectos na mãe influenciam o feto e têm repercussões após o nascimento no comportamento, cognição e emocionalidade daquela criança e do futuro adulto. Os cuidados de saúde deveriam, pois, incluir equipas treinadas em apoio à saúde mental perinatal, facilmente acessíveis, para complementar o seguimento obstétrico sempre que necessário, pois a detecção precoce e o tratamento eficaz das desordens psiquiátricas perinatais são essenciais para a saúde quer da mulher, quer do seu filho (Raposa et al 2014).

Na gravidez desenvolve-se um processo de mudanças físicas e psicológicas para a gestante, mas também decorre um período exigente de reorganização e adaptação familiar. A forma como o espaço social da gestante reage à notícia da gravidez e o apoio que lhe oferece é determinante no processo de adaptação psicológica da grávida. Como qualquer outro processo de desenvolvimento humano, a gravidez deve ser entendida no contexto, no tempo e na pessoa específica visada: *pessoa-processo-contexto-tempo* (Bronfenbrenner 1979). O inerente processo de mudança física e psicológica tem sido descrito para todos os trimestres. O primeiro, ainda discreto em termos de mudanças físicas, é essencialmente um período de mudança psicológica: aceitação, início progressivo da representação da gravidez e receio da perda do bebé (revisão em Canavarro 2001). No segundo trimestre, a acção dos processos hormonais e as alterações físicas, como o aumento ponderal ou das glândulas mamárias, trazem a consciencialização da gravidez e vulnerabilidade emocional. Estas adaptações fazem parte de um processo de “preparação para acção” e ajudam a mulher para o papel de mãe, permitindo ainda o acolhimento da gravidez no seu meio social. Contudo, a ansiedade natural, mesmo em mulheres sem distúrbios de ansiedade

prévios, pode aumentar e interferir no normal funcionamento psicofisiológico da grávida (revisão em Figueiredo 2001).

O tema é relevante porque estudos tanto no modelo animal como em humanos mostram que o estado emocional da mãe na gravidez pode criar vulnerabilidades e predispor o seu filho para uma variedade de problemas psiquiátricos (Glover 2011). Há evidência da relação entre *stress* pré-natal e psicopatologia mais tarde na vida, independentemente de diversos factores pós-natais poderem interferir também neste processo (O'Connor et al 2002, Bergman et al 2007). No modelo animal desde há muito tempo se conhece uma ligação robusta entre processos de ansiedade e *stress* na mãe e alterações subsequentes no feto, sendo os efeitos persistentes na vida adulta. Em humanos, a presença de comportamentos compensatórios e outros factores de confundimento, dificultam estas avaliações. No entanto, o grupo de O'Connor et al (2002) publicou resultados de um estudo populacional prospectivo de coorte (estudo ALSPAC), com nível de evidência A, em que os múltiplos factores individuais e socioeconómicos foram bem isolados e controlados, que vieram corroborar os achados no modelo animal. Foi interessante constatar que os distúrbios de ansiedade da mãe, mais do que a depressão, tiveram repercussões no futuro indivíduo, já que no modelo animal se estudam precisamente estados de ansiedade induzida. A robustez destes resultados em humanos foi assim evidenciada (Ventura 2013).

Um outro aspecto tem sido estudado em diversas espécies animais: grávidas submetidas a diferentes tipos de *stress* ou ansiedade têm crias com alterações nos comportamentos reprodutivos e isto ocorre quer em machos quer em fêmeas (Weinstock 2008). Estas são menos maternais (Del Cerro et al 2010) e os machos têm comportamentos mais afastados do tipicamente masculino (Ward & Stehm 1991, Dörner & Döcke 1983). Verificam-se ainda nos descendentes dessas grávidas alterações nas preferências de género em comportamentos sexuais (Meek et al 2006). Em humanos os problemas emocionais maternos também se associaram a problemas comportamentais na criança, de forma diferente em rapazes e raparigas (de Bruijn et al 2009) e há muitos estudos nesta área, mas com resultados menos consistentes no que diz respeito aos comportamentos reprodutivos.

Já a grávida deprimida tem predisposição para comportamentos pessoais negativos, como uso de drogas (excesso de medicação ou drogas ilícitas) e défices nutricionais, que prejudicam ainda mais o desenvolvimento do feto. Vários estudos mostram que a depressão na gravidez se associa a défice na saúde dos descendentes. Um recente estudo prospectivo de coorte mostrou que a depressão na gravidez e pós-parto se associou a défice na saúde física das crianças nascidas naquele grupo: predisse maior incidência de doença nos filhos e de disfunção social aos 20 anos de idade, associando-se ainda ao aumento da incidência de depressão na adolescência (Raposa et al 2014).

Estes achados serão etiologicamente multifactoriais, mas é preciso encontrar então soluções que restabeleçam na mãe o sentimento de segurança e de bem-estar e facilitem o estabelecimento da ligação mãe-filho, sabendo-se que também a ausência de apoios sociais adequados é um dos factores que podem potenciar processos de perturbação psicológica na grávida.

Existe pouco consenso sobre qual a melhor forma de intervenção terapêutica nas diversas situações de distress na grávida. O apoio ao longo da gravidez e as intervenções preventivas podem ajudar a mulher, mais do que terapias específicas, a lidar com a ansiedade natural, a preparar-se para a maternidade e a lidar com os problemas que ocorram (Brazelton & Sparrow 2003). A gravidez nem sempre é bem aceite pela mulher, pois muitas vezes não foi planeada ou desejada. Noutros casos, ainda que a mulher deseje o bebé, sabe que o parceiro e/ou o seu enquadramento social não o irão aceitar. Mesmo os casais que desejam e planeiam a gravidez podem ter receio de não ter as melhores condições para criarem o filho, de não conseguirem adaptar-se aos novos papéis de pais, ou à coexistência dos papéis de pais com os papéis profissionais. Também alguns progenitores com doenças físicas incapacitantes ou com quadros de psicopatologia lidam com o desafio de ter de se preparar para responder às necessidades de um bebé, quando eles próprios precisam de ajuda. Ainda noutros casos o processo de gravidez é vivido com sobressaltos, perdas gestacionais, doença da mãe, notícia de alterações do desenvolvimento do feto. A ansiedade normal da gravidez (que prepara os pais para a parentalidade) pode, nestes casos, dar lugar a perturbações ansiosas (Valentine 1982). O receio passa a desencadear respostas de medo, fobias ou

obsessões com inibição de comportamentos normais (e.g., medo de sair de casa para não perder o bebé), e alteração do processo de parentalidade.

Regressando ao modelo de bioecológico de Brofenbrenner (1992), os problemas podem ocorrer em quatro aspectos: nas pessoas (e.g., doenças físicas, psicopatologia, incapacidades), nos contextos (e.g., pouca abertura do empregador para a gravidez, habitação inadequada para receber um bebé), decorrer do processo em si (e.g., perdas gestacionais, doenças associadas à gravidez), ou da idade reprodutiva da gestante (e.g., gravidez na adolescência, gravidez após os 40 anos). Haverá um comprimido que resolva estes problemas?

Fármacos antidepressivos (AD) e benzodiazepinas (BZ) são talvez dos medicamentos mais prescritos actualmente (e.g. fluoxetina e a sertralina). No entanto, também são os mais bem estudados quanto aos efeitos acessórios no feto e na gravidez. A investigação foi inicialmente centrada nos efeitos teratogénicos, procurando actualmente avaliar a sua influência nas complicações obstétricas, nos fluxos uterinos, na actividade fetal, nos resultados neonatais e no desenvolvimento neuro-comportamental a longo prazo. Das 15 a 20% das grávidas que sofrem de depressão ou de ansiedade no período perinatal, estima-se que 5-13% toma medicação (Hanley et al 2014) e tanto a doença em si como a medicação tomada coloca riscos tanto à mãe como ao feto.

De acordo com a classificação da *Federal Drug Administration* (FDA) norte americana, a paroxetina e os antidepressivos tricíclicos pertencem à categoria D, isto é, há evidência de risco em fetos humanos e só devem ser usados se o benefício justificar o risco potencial. As restantes drogas AD e BZ utilizadas, pertencem à categoria C, ou seja, não há estudos adequados em mulheres e, em animais, ocorreram alguns efeitos colaterais no feto, mas o benefício do produto pode justificar o risco potencial durante a gravidez. Além disso, a exposição fetal varia também com a dose, a duração e as propriedades farmacocinéticas dos medicamentos em causa, bem como com a respectiva interacção com compartimentos fetal, materno e placentar (Ray et al 2014). Apesar da medicação antidepressiva na grávida se associar a potenciais efeitos teratogénicos, principalmente se tomada no primeiro trimestre, e à síndrome de adaptação pós-natal no RN, com mais complicações respiratórias por hipertensão pulmonar

persistente (a associação é dose-dependente e mais forte com a fluoxetina no terceiro trimestre), a interrupção do tratamento na mãe antes do parto não é recomendada (Hanley et al 2014). De facto, além de não melhorar o prognóstico no RN, pode haver agravamento da doença psiquiátrica e maior compromisso da relação mãe-filho após o nascimento. Nestes casos, o acompanhamento psiquiátrico, obstétrico e pediátrico apertado, bem como o apoio familiar, é essencial, quer antes quer após o parto.

Embora a medicação em casos seleccionados possa diminuir os sintomas, todas as opções de intervenção devem ser consideradas, principalmente nos casos menos graves que são também os mais habituais. Estas intervenções podem visar aspectos cognitivos, comportamentais, suporte social, questões nutricionais, qualidade habitacional e apoio familiar, sendo vantajosa a sua conjugação. Essa intervenção atempada e individualizada, com respostas integradas, baseada na resolução de problemas percebidos pelos próprios, com apoio psicológico e no reforço das suas competências naturais para a parentalidade, é a melhor opção para intervir em grávidas, como o têm mostrado novos programas de cuidados integrados em comunidades em curso no Reino Unido (e.g. *Nurse family partnership*), nos Estados Unidos ou na Austrália.

A melhor intervenção deve ser sempre preventiva. Vários estudos indicam que a intervenção antes da expressão dos problemas diminui significativamente a sua incidência (Love et al 2005) e é mais económica porque evita o custo de intervenções longas e mais dispendiosas, embora seja oferecida a uma população mais abrangente (Smith 1988, Wood 1981). A gravidez na adolescência é um bom exemplo porque está associada essencialmente a problemas sociais e psicológicos, devendo os profissionais, de forma transdisciplinar, apoiar a adolescente a preparar-se para a maternidade lidando com os problemas de definição da sua identidade (esperados para a idade) e com a integração de um novo papel - a maternidade. Já para a mãe acima dos 35 anos, que espera um bebé muito desejado mas muito adiado ou que demorou a chegar, a ansiedade situa-se previsivelmente nas dúvidas sobre a saúde do bebé e do parto. Nestes casos, a diminuição de uma ansiedade desnecessária consegue-se pela contínua informação e acompanhamento do processo de gravidez (Macfarlane 1992).

A intervenção integradora de todas as abordagens e especialidades é a melhor. Actualmente, os profissionais trabalham de forma tendencialmente multidisciplinar e em equipa, reunindo-se para discutir os casos, partilhar informação e combinar formas de *intervenção articulada*. Embora se possa estabelecer alguma previsão dos riscos associados a uma determinada gravidez (revisão em Canavarro & Pereira 2001), ela será sempre desafiada pela complexidade de cada caso, sendo de considerar o nível socioeconómico, a literacia dos pais, a origem cultural e religiosa da família, o contexto territorial (urbano ou rural) ou a relação com o parceiro, entre outros (Sameroff & Fiese 2000). O papel do parceiro da mãe, por exemplo, foi estudado por Van den Berg et al (2005) e parece ser muito importante para o desenvolvimento do bebé. Os autores verificaram que as grávidas com parceiros emocionalmente cruéis eram as que tinham filhos com mais problemas de desenvolvimento.

Por isso, em cada família, devem-se procurar conhecer estes factores e indagar a organização, a natureza e a coerência das relações. A intervenção mais eficaz é *individualizada* e começa com um processo de pesquisa sobre cada família visando a melhor resposta para cada caso. Um problema muito frequente é a depressão pós-parto, também conhecida por "*blues*", e pode afectar entre 26-84% das puérperas. Consiste num conjunto de sinais e sintomas ligeiros como desconforto, humor instável, choro fácil, labilidade emocional, ansiedade, insónia, perda de apetite, irritabilidade. Tipicamente ocorre nos primeiros 10-12 dias após o parto, melhorando progressivamente. Uma explicação para esta situação considerada normal, será a remoção abrupta da placenta no final do parto, o que leva à redução muito marcada de hormonas esteróides, ali produzidas até então em grandes quantidades. Em mulheres sensíveis às variações hormonais, os sintomas podem ser mais marcados e factores genéticos também estarão envolvidos, mas a ausência de apoio social adequado favorece a descompensação. A simples instabilidade do humor é favorecida por alterações do sono no final da gravidez, e as alterações no ritmo circadiano consequentes da amamentação frequente e do trabalho de parto, podem potenciá-la (O'Hara et al 2014). Os primeiros 30 dias pós parto são, na verdade, um período especialmente vulnerável para descompensação

psicológica, comparando com qualquer outro período pós-parto (Munk-Olsen et al, 2006).

Por outro lado, a relação mãe-filho logo após o nascimento, tanto em animais como em humanos, tem mostrado especial relevância. Bergman et al (2010) concluíram que uma boa relação neste período moderou os efeitos negativos esperados pelas ocorrências durante a gravidez, principalmente em aspectos cognitivos (linguagem verbal, memória). Pelo contrário, os maus tratos neste período, principalmente em filhos cujas mães tiveram depressão durante a gravidez, têm mostrado associação a aumento de psicopatologia nessas crianças. Curiosamente, os filhos de mães com depressão na gravidez mas sem maus tratos ou crianças com maus tratos mas filhas de mães não deprimidas, não mostraram associação tão relevante (Pawlby et al 2011).

Estes resultados evidenciam a importância de ajudar as famílias desde início a definirem as suas necessidades e a encontrarem ou colocarem em práticas as suas soluções (*intervenção como resposta aos problemas sentidos*) – agindo nas causas e não apenas nos sintomas. Para muitas grávidas, equacionar a melhor forma de compatibilizar a gravidez e a carreira profissional (ou meramente a manutenção de um emprego que permite sustentar a família) pode ser altamente potenciador de *stress*. Os técnicos de acção social podem ser chamados a ajudar nas soluções específicas para cada família ou grávida.

Particularmente, em famílias cujos factores de risco podem afectar gravemente a qualidade da relação entre pais e crianças (e.g., Barnard & Kelly 1990), a preparação da família para a maternidade deve constituir uma preocupação clínica e deve ser feita antes do parto ocorrer (e.g. Gomes-Pedro et al 1995). A investigação desenvolvida em Portugal indica que os factores socioeconómicos são muito importantes a moldar as relações entre pais e filhos (e.g. Fuertes et al 2008). Numa atitude preventiva, os profissionais de saúde podem preparar os pais para a parentalidade, apoiá-los e informá-los nos períodos críticos, promover neles a auto-confiança, bem como a confiança nos profissionais, criando afinal parcerias de actuação. Nesse sentido, o Modelo *Touchpoints* (Brazelton & Sparrow 2003) fornece uma base importante para intervenção junto das famílias. Esta abordagem *Touchpoints* é um modelo conceptual que envolve uma abordagem prática para

promover as competências dos pais e favorecer o desenvolvimento de relações seguras entre a criança e os seus familiares. Segundo este modelo a família da criança juntamente com os profissionais reúnem esforços para tornar as etapas críticas do desenvolvimento em períodos de transição positiva.

Os dados dos estudos empíricos apresentados indicam que a auto-regulação infantil é um elemento importante no desenvolvimento do bebé e no estabelecimento da vinculação (e.g. Fuertes et al 2009). Todavia, os comportamentos parentais parecem moderar esta relação (op cit). Ora, no contexto do modelo *Touchpoints* podemos: 1) informar os pais, 2) ajudá-los a interpretar os esforços do bebé quando se tenta regular e quando não se consegue regular, e 3) promover a sua auto-confiança na prestação parental. Daí a importância do acompanhamento pré-natal. Na ligação prática/teoria, a abordagem *Touchpoints* é um paradigma conceptual suportado pela evidência a dois níveis: 1) para definir os seus pressupostos; e 2) a aplicação prática é testada por estudos, sendo os resultados utilizados para rever os seus princípios (Brazelton & Show 2003). Os autores indicam que o uso deste modelo permite aumentar significativamente os conhecimentos dos pais sobre o desenvolvimento infantil, integrados nos conceitos específicos da teoria do *Touchpoints* e sobre as relações nas famílias. Ajuda ainda a melhorar a prestação parental, o relacionamento pais-bebé, sendo também um moderador do *stress* parental, das percepções dos pais sobre o comportamento de seus filhos e atingindo um efeito indirecto positivo no desenvolvimento infantil, com melhoria da saúde mental das mães e aumento do tempo de amamentação.

Este tipo de intervenção, com apoio mais individualizado e sistémico, ocupa mais tempo e implica disponibilidade e formação dos profissionais, mas para além de ser mais eficaz, é mais humanizada e humanizadora de todos: grávidas, famílias e profissionais. A integração de cuidados médico-psico-sociais tem sido aplicada em programas de acompanhamento de grávidas sinalizadas, ou em comunidades, com resultados muito promissores no que respeita ao bem-estar das mães e boa evolução psico-cognitiva e emocional das suas crianças (Le et al 2011, Glover 2014). Além destas medidas comunitárias e da promoção da boa interacção mãe-filho após o nascimento, os ambientes relaxantes, a massagem, ou a audição de música calma, também têm mostrado influência benéfica nos níveis hormonais e

em parâmetros vitais como a pressão arterial ou a frequência cardíaca, promovendo o bem-estar da grávida. Vários estudos nesta área mostram resultados interessantes, devendo ser também considerada a sua aplicação nos programas de saúde perinatais (Deligiannidis & Freeman 2014, Fankurt et al 2014, Bjorn et al 2013, Ventura et al 2012).

Pontos a reter:

1. Os distúrbios de ansiedade na grávida predispõem o filho para problemas cognitivo-comportamentais
2. A depressão perinatal associa-se a défice de saúde física na criança
3. Apoio social deficiente potencia processos de perturbação psicológica na grávida e na puérpera
4. Programas de apoio integrado transdisciplinar são os mais eficazes na ajuda à mulher grávida
5. Grávidas com apoio médico-socio-familiar-laboral têm maior probabilidade de ter filhos com boa saúde física e mental e bom desempenho cognitivo

3. Influência do estado psicológico da mãe na epigenética do feto/RN

Teresa Ventura MD PhD

Vimos que, tanto no modelo animal como em humanos, o estado emocional da mãe na gravidez pode predispor o seu filho para uma variedade de problemas comportamentais e psiquiátricos (Talge et al 2007, Glover 2011) e que a relação mãe-filho após o nascimento pode moderar alguns desses aspectos (Bergman et al 2007). O *stress* pós-traumático, a esquizofrenia, a depressão, entre outros, podem decorrer de vulnerabilidade relacionada com acontecimentos traumáticos muito precoces (Heim et al 2004, Seckl & Holmes 2007). Factores de ordem genética podem aumentar a vulnerabilidade ao *stress* em grau variável e esses factores podem explicar até 60% da variação nas respostas de cada indivíduo ao mesmo factor (Charmandari et al 2003). No entanto, a relevância clínica dos efeitos do

stress antenatal parece resultar da associação destas patologias à desregulação do eixo HHSR-G (Watson et al 2004, Lopez-Duran et al 2009, Vreeburg et al 2009, Valeria et al 2010). Vejamos este exemplo: num estudo em doentes com depressão major, mais de 50% apresentaram níveis elevados de cortisol e o tratamento farmacológico bem-sucedido dessas depressões levou à normalização desses níveis (Pariante et al 2008). Por outro lado, os doentes com síndrome de *Cushing*, que se associa a cortisol aumentado, apresentam incidência elevada de depressão (Michaud et al 2009), reforçando esta ideia. Outros estudos indicam que, mesmo níveis de *stress* moderados, são suficientes para aumentar a vulnerabilidade do indivíduo (O'Connor et al 2002b) e a ansiedade materna aparenta ter mais efeitos nocivos sobre o feto do que a depressão (O'Connor et al 2002a, Field et al 2003, Keim et al 2011). Curiosamente, um estudo encontrou ligeira aceleração no desenvolvimento motor e na linguagem associada a queixas depressivas na gravidez (Keim et al 2011).

O ambiente em que o feto se desenvolve (principalmente hormonal e nutricional) será o factor condicionante das alterações epigenéticas que ocorrem na estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA), maioritariamente adição ou redução de grupos metil (CH₃) no DNA ou nas histonas e alteração do micro RNA, podendo essas alterações ser reversíveis com a variação do ambiente (Glover 2014). Exemplificando, num estudo em que se avaliaram amostras de cérebros de roedores sujeitos a *stress*, foi encontrado maior número de metilações (alterações epigenéticas) na região promotora do receptor de glucocorticóides (Muller & Bale 2008); esta mesma alteração foi encontrada no sangue do cordão de crianças filhas de mães violentadas pelo parceiro durante a gravidez (Radtke & Gunter 2011). Já vimos atrás (Secção 3) que variação nas metilações do DNA ou das histonas, se traduzem em diferentes fenótipos após o nascimento. No entanto, os mecanismos subjacentes à adição ou à subtração dos grupos metil ou acetil, são ainda pouco claros e actualmente objecto de grande volume de investigação.

A desregulação do eixo HHSR-G foi evidenciada em alguns estudos prospectivos em humanos, verificando-se activação ou supressão duradoura desse eixo, resultante de *stress* ou ansiedade a que estiveram sujeitos durante a gravidez (Gutteling et al 2004, O'Connor et al 2005, Tollenaar et al 2010, Grant et al 2009).

No modelo animal, verificou-se que essa alteração das respostas do eixo HHSR-G pode ser transmitida pelos primeiros descendentes a gerações subsequentes (Mathews & Phillips 2011) e que o efeito do *stress* na gravidez se traduz no feto em aumento das metilações do DNA do gene promotor da enzima 11 β HSD2, levando a uma menor expressão desse enzima que, como já vimos, regula os níveis de cortisol disponível (Pena et al 2012). Estes autores constataram que as alterações epigenéticas no hipotálamo do feto e na placenta, embora de natureza diferente, estavam associadas, apontando estes resultados para a possibilidade de os efeitos no córtex cerebral poderem ser previstos a partir da análise da placenta. Estudos em animais mostram que as alterações epigenéticas subjacentes a alguns aspectos comportamentais são transmitidas a pelo menos duas gerações (Dias & Ressler 2014). Nos humanos, já vimos que estes estudos são muito mais difíceis de realizar e que os estudos epidemiológicos falham por vezes na exclusão de todos os factores de confundimento, mas apesar disso, os resultados também sugerem transmissão aos filhos e aos netos, conferindo ao tema uma importância inesperada em saúde pública.

4. Sugestões de abordagens a implementar: domicílio e ambientes clínicos

Marina Fuertes PhD, Teresa Ventura MD PhD

As intervenções (quer terapias comportamentais personalizadas, quer cuidados sociais, familiares e de saúde integrados, quer intervenções relaxantes, quer farmacológicas) pretendem modificar o estado psicológico, o que se traduz na modificação da produção e/ou expressão hormonal alteradas por situações de *distress*. Como vimos, os antidepressivos e as benzodiazepinas atravessam a barreira placentar e interagem com o feto (Hendrick et al 2003), pelo que só devem ser administradas em casos seleccionados e sob supervisão.

Assim, as terapêuticas não farmacológicas deveriam ser especialmente consideradas em grávidas para evitar os conhecidos efeitos indesejáveis. Várias modalidades foram já testadas, como psicoterapia, massagem, yoga e audição de música, sendo esta possivelmente a modalidade mais simples e acessível a

mulheres de todos os meios socioeconómicos (Ventura et al 2012). Todas mostraram eficácia em reduzir a ansiedade e/ou o cortisol em grávidas (Cunningham & Zayas 2002, Narendran et al 2005, Chang et al 2008, Kimber et al 2008, Maharana et al 2009, Field et al 2009, 2010, Ventura et al 2012). Em geral, o relaxamento envolve redução da actividade simpática, traduzindo-se em redução da frequência cardíaca e da pressão arterial, e vários autores apresentaram revisões dos efeitos positivos da música na fisiologia humana (Hirsch & Meckes 2000, Schneck & Berger 2006, Krout 2007).

Vários estudos encontraram evidência de que as intervenções de relaxamento estão associadas ao aumento da dopamina e à descida do cortisol e da noradrenalina (DiPietro et al 2008, Field et al 2004, Field et al 1999, Teixeira et al 2005). Estes estudos bioquímicos em grávidas são, no entanto, ainda escassos.

Os programas de intervenção podem ter lugar em gabinetes próprios ou no domicílio de uma forma regular, ou pontualmente em cenários clínicos. Uma situação habitualmente associada a episódios agudos de ansiedade na grávida é a realização de exames invasivos (Chang et al 2008, Hayes et al 2003). Mesmo numa gestante sem distúrbios de ansiedade, a acumulação de episódios consecutivos ou concomitantes de *stress* pode ter repercussões (Van Den Bergh et al 2005) e as intervenções relaxantes podem contribuir para melhorar quer o bem-estar quer os seus resultados obstétricos da grávida (Alder et al 2011).

A utilização de música em ambientes clínicos tem sido usada desde há muito e tem ganho popularidade, sendo actualmente mais investigada em neurociências do que nas ciências sociais (Thaut 2005). A sua utilização em unidades de cuidados intensivos neonatais mostrou efeitos positivos nas taxas de saturação de oxigénio, frequência cardíaca e respiratória dos recém-nascidos (Field et al 2006), possivelmente promovendo atenuação dos efeitos de ruído no ambiente. Noutros contextos, como a execução de colposcopias, a música foi eficaz em reduzir a ansiedade e o limiar de dor (Chan et al 2003, Galaal et al 2012), e reduziu o cortisol na saliva em colonoscopias (Uedo et al 2004). Em situações de pós-operatório, também se verificou recuperação mais rápida e menor valorização da dor (Ebnesahidi & Mohseni, 2008), ou redução da ansiedade (Johnson et al 2012), embora os resultados variassem com a personalidade individual (Bradshaw et al

2011). Em adultos jovens a audição de música associou-se a decréscimo no cortisol sérico, indicando interação com o eixo HHSR (Vanderark & Ely 1993) e o cortisol na saliva desceu mais rapidamente num grupo de adultos sujeitos a *stress* que ouviram música a seguir, do que nos que não ouviram (Khalfa et al 2003).

O tipo de música utilizado é importante para os resultados pretendidos. Num grupo de ginastas a música agitada associou-se a elevação dos níveis de cortisol (Brownley et al 1995). Já a música calma em cuidados pré-operatórios, foi mais eficaz que o midazolam oral a reduzir a ansiedade e no pós-operatório associou-se a significativa redução do cortisol e a estabilidade nos parâmetros cardiovasculares e respiratórios (Trappe 2012). Alguns tipos de música, especialmente estudada para induzir ressonância vibroacústica e relaxamento, têm-se mostrado muito eficazes em reduzir estados de ansiedade na grávida, aumentar o limiar de dor e reduzir a medicação analgésica com evidentes benefícios para o feto (Sidorenko 2000).

Um estudo recente em grávidas portuguesas que avaliou os efeitos de uma intervenção de relaxamento progressivo, aplicada regularmente durante a gravidez e levada a cabo por técnico especializado, mostrou que os exercícios relaxantes reduziram os níveis de *stress*, ansiedade e depressão e estabilizou parâmetros fisiológicos, promovendo o bem-estar na mãe (Bjorn et al 2013). Além destes exemplos de modelos de aplicação individual, programas transdisciplinares de intervenção precoce nas comunidades deveriam ser equacionados e implementados.

Visitas ao Domicilio

Nestas visitas a casa, os profissionais para além de estratégias para relaxar e lidar com o *stress* podem ter um papel importante na preparação para a maternidade como estratégia preventiva da depressão materna. Para este efeito, algumas têm sido aplicadas e bem-sucedidas (Cooper et al 2005):

1) *Preparação para a vinculação* – ajudar os pais a antecipar o período após o nascimento, os cuidados ao bebé e o tipo de relacionamento a estabelecer com o bebé. A relação segura com o bebé proporciona bem-estar e favorece o desenvolvimento e este conceito deve ser explorado com os pais (revisão em Fuertes 2011). Em primeiro lugar, os pais devem compreender a noção de *base*

segura (como podem ser uma base segura para os filhos). Esta noção não é mais do que o equilíbrio entre a activação da vinculação e a activação do sistema de exploração desencadeada para a curiosidade natural da criança (Bowlby 1969). O adulto protege e conforta a criança sempre que necessário e permite a exploração do meio que a rodeia (mostra-lhe o mundo!) sempre que essa protecção não é necessária (Ainsworth 1965). Os modelos parentais (às vezes diferentes para os pais e para as mães) podem e devem ser discutidos mesmo antes do bebé nascer. Qual a diferença de apoiar ou mimar? Qual o momento de confortar e qual o momento de incentivar a exploração? Como confortar? O adulto deve assumir o papel de figura mais velha que conforta, protege, define regras e indica os caminhos: “*Bigger, Stronger, Wiser and Kind*” (Cooper et al 2005).

2) *Promoção de comportamentos sensíveis* – algumas experiências internacionais mostram a importância de ajudar os pais a preparar-se para a relação com os seus filhos em cinco grandes domínios: a) compreensão das necessidades afectivas da criança; b) aquisição de capacidades de observação e dedução dos comportamentos infantis; c) reflexão funcional; d) regulação emocional e e) empatia. Estes domínios são trabalhados num modelo prático “*user-friendly*” em que os pais observam e discutem situações relacionais previamente filmadas. Segundo Fuertes (2011) este processo para as famílias disfuncionais, é longo e, muitas vezes, doloroso. Assim, a intervenção deve procurar ser muito sensível e atenta. Com efeito, muitos dos pais em “risco” (também eles) não tiveram bases seguras e, alguns continuam a não ter. Segundo Powell et al (2007), a intervenção pode remetê-los (se não for cuidadosamente planeada) para fragilização emocional ou para a sensação de desamparo. Ao contrário, os pais devem ser ajudados a compreender e encontrar fontes de apoio. Sem esta consolidação emocional, dificilmente podemos pedir aos (futuros) pais para fornecerem aquilo que eles não têm. Para dar apoio é necessário estar apoiado.

Pontos a reter:

1. Antidepressivos e benzodiazepinas atravessam a placenta
2. A implementação pré-natal de competências parentais mostra ser benéfica

3. As intervenções relaxantes reduzem o cortisol e a testosterona, aumentam a dopamina, reduzem ansiedade, *stress*, pressão arterial e frequência cardíaca
4. Planos de intervenção regulares (domicílio ou ambulatório) e pontuais (cenários clínicos) são benéficos para a grávida
5. Apoio de cuidados integrados individuais e no domicílio são promissores

Secção 5

Os novos paradigmas em Obstetrícia

1. Características da mulher grávida e risco clínico

Teresa Ventura MD PhD

A população grávida actual apresenta características específicas que envolvem mais desafios para a mãe e para o feto do que há algumas décadas atrás, necessitando frequentemente de vigilância obstétrica apertada. O aumento da idade média das mulheres portuguesas na primeira gravidez (31,0 anos em 2012) e a maior percentagem de recém-nascidos com baixo peso ao nascer especialmente nas mulheres com mais idade (INE 2013), bem como a elevada incidência de obesidade na população feminina, e ainda a multiculturalidade trouxeram um novo perfil à actual população de grávidas em Portugal. Por outro lado, a evolução do aconselhamento genético, a melhoria das técnicas anestésicas, o suporte tecnológico e multidisciplinar alargado, tem permitido a ocorrência de gravidezes viáveis em situações que há poucas décadas não eram possíveis. Provavelmente este novo paradigma merecia também uma renovação na abordagem da mulher grávida (ver Secção 6).

Diabetes e gravidez

Ana Cristina Nércio MD

Durante a gravidez ocorrem alterações fisiológicas no metabolismo dos hidratos de carbono, entre as quais um aumento da resistência à insulina, o que também acontece com o aumento da idade da mulher. Apesar do seu mecanismo não estar completamente esclarecido, a insulino-resistência habitual na grávida parece resultar do aumento dos níveis séricos de somatomamotrofina coriónica humana (HCS) e da hormona de crescimento de origem placentar (GHP), hormonas que parecem interferir no número disponível de receptores para a insulina (Graça 2010).

O hipercortisolismo fisiológico progressivo da grávida, resultante da produção autónoma placentar de CRH e de cortisol, bem como do aumento da produção da *Cortisol Biding Globulin* (CBG) a nível hepático, promovido pelos altos níveis de estrogénios circulantes e essenciais à manutenção da gravidez, e a inibição parcial do mecanismo de *feedback* negativo do eixo HHSR, também contribuem com altos

níveis de cortisol circulante, com um equilíbrio instável entre cortisol total e livre (sendo este o biologicamente activo e habitualmente $\leq 1\%$), com implicações directas no metabolismo dos hidratos de carbono e ajudando a compreender porque os diferentes tipos de *stress* podem afectar o controlo glicémico das grávidas (ver Secção 2).

Na gestação normal, a resistência à insulina nos tecidos alvo é compensada pelo aumento da secreção pancreática de insulina. Na presença de diabetes, quer nas situações prévias à gravidez (diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2), quer nas situações em que a intolerância aos hidratos de carbono se inicia ou é reconhecida pela primeira vez durante a gravidez, situação conhecida como diabetes gestacional (DG), a elevação da glicémia materna acarreta hiperglicemia e hiperinsulinemia fetal, com consequências para a mãe e para o feto (Queirós & Monteiro 2010).

O relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes refere que a prevalência da Diabetes em Portugal no ano de 2012 foi de 12,9%, a que corresponde um valor estimado de um milhão de indivíduos. A prevalência DG foi de 4,8%, registando-se um aumento nos últimos anos, condicionado pela alteração nos factores de risco para a DG como idade materna mais avançada, história familiar de diabetes, Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 30, e alterações demográficas na população englobando aspectos migratórios (OND 2012).

A introdução em Portugal, a partir de 2011, dos novos critérios para o diagnóstico da DG resultantes do estudo HAPO (*Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes*) (HAPO 2008) permitem uma universalização do diagnóstico da DG, mas essa alteração de critérios utilizados (valores mais baixos da glicémia plasmática em jejum e apenas um valor positivo na prova de tolerância oral à glicose) poderá contribuir para um aumento da prevalência estimada. No entanto, este não será o único factor a contribuir para esse aumento. Actualmente a alteração do metabolismo dos glúcidos apresenta-se de formas diversas e com um espectro mais heterogéneo e amplo do que a tradicional divisão em diabetes tipo 1, tipo 2 e gestacional (Tuomi et al 2014). O excesso de peso comum entre a população de todas as idades, também ele com uma grande variabilidade individual, é um forte condicionador do risco de diabetes adquirida e contribui para uma grande percentagem das diabetes tipo 2 a necessitarem de terapêutica (Wali et al 2014).

Poderá, aliás, estar presente numa mesma pessoa alguma predisposição genética para ambas as formas de diabetes, o que aumenta a vulnerabilidade para a doença se instalar, sendo os factores de risco ambientais (nutrição e hábitos de vida) responsáveis pela precocidade do quadro, e verificando-se formas híbridas na população (e.g., diabetes auto-imune lactente em adultos) (Tuomi et al 2014). A alteração continuada dos hábitos alimentares no que respeita a horas, diversidade e redução calórica, bem como a introdução de actividade física regular tem mostrado induzir a alteração do perfil metabólico do indivíduo e reverter algumas situações de doença declarada (Poston & Patel 2014, Dunn et al 2014). O exercício físico promove a libertação de muitas moléculas de oxigénio instáveis, criando um potencial oxiredutor necessário para oxidar os grupos sulfidril livres da cisteína usados para estabilizar as ligações necessárias à configuração tridimensional das proteínas biologicamente activas (Watson 2014). Não são ainda claros os mecanismos subjacentes à ligação de um ambiente oxidativo com a maior sensibilidade à insulina encontrada nos tecidos alvo dos diabéticos, mas parecem estar envolvidas duas enzimas oxiredutoras, pois em ratos com diabetes tipo 2 as cadeias polipeptídicas dessas enzimas tinham mais grupos oxireduzidos do que ratos sem diabetes (Watson 2014). Com base em múltiplos estudos metabólicos que envolvem a produção celular de energia, Watson sugere que não são as respostas inflamatórias que estão na base da insulinoresistência e da diabetes tipo 2, pois essas respostas serão secundárias à falência da criação de ligações bioquímicas promotoras da tridimensionalidade das proteínas biologicamente activas, e o exercício físico contraria esse efeito, promovendo essas ligações que, segundo ele, são a forma mais eficaz de prevenir e tratar a diabetes tipo 2. Sabe-se os ilhéus de células β , local onde é produzida a insulina, têm uma resposta variável consoante a sensibilidade dos tecidos-alvo a esta hormona, verificando-se um aumento da produção quando há resistência à sua actuação, por forma a manter a homeostasia glicémica no organismo (Khan et al 2014). Hexoses (múltiplos açúcares), aminoácidos e alguns ácidos gordos têm reconhecidamente um papel nesta disfunção das células β , bem como no microbioma do indivíduo (ver Secção 2), havendo actualmente grande investigação em curso sobre os mecanismos subjacentes às diferentes formas de diabetes, bem como sobre propostas

terapêuticas adequadas (Khan et al 2014), dada a abrangência da actual epidemia em curso na sociedade.

Apesar dos progressos na vigilância e no tratamento, a insulina continua a ser a forma mais utilizada para tratar a grávida com diabetes, sendo esta uma situação de risco acrescido tanto para a grávida como para o feto, quer na diabetes prévia, como na desenvolvida durante a gravidez.

As implicações decorrentes da diabetes não terminam com o parto, prosseguem num contínuo a médio e a longo prazo, repercutindo-se nestas mulheres e nos seus filhos. Para a mãe, estas consequências incluem o maior risco de desenvolvimento de hipertensão gestacional e pré-eclampsia durante a gravidez e a longo-prazo de diabetes mellitus tipo 2 e outras complicações metabólicas, como a síndrome metabólica e doença cardiovascular. Para o feto, o excesso de glicose atravessa a placenta e causa um estado de hiperinsulinismo que pode conduzir a macrossomia, distócia de ombros, parto por cesariana, síndrome de dificuldade respiratória e complicações metabólicas neonatais (SPEDM et al 2011, DGS 2011). As consequências a longo prazo para os filhos resultam possivelmente de alterações epigenéticas envolvendo alguns mecanismos moleculares adquiridos in-útero, como as alterações dos padrões de metilação do DNA fetal, que condiciona o desenvolvimento de diversas patologias na vida adulta, nomeadamente metabólicas e vasculares, resultantes dessas alterações do meio intra-uterino (Szostak-Wegierek 2014).

Pontos a reter:

1. O metabolismo normal da grávida favorece o aparecimento de diabetes
2. A idade avançada é outro factor promotor
3. O exercício, a dieta e os hábitos de vida podem reverter o quadro
4. A diabetes na grávida favorece a ocorrência de complicações na mãe e no feto
5. Diabetes na gravidez tem potenciais efeitos a longo prazo no descendente

Hipertensão e Pré-eclâmpsia

Margarida Enes MD

A pré-eclâmpsia (PE) afeta cerca de 5% das gestações (Wallis et al 2008). O seu diagnóstico é clínico (ACOG 2002) e tem por base alterações que não lhe são específicas. De igual modo, a classificação da gravidade do quadro assenta em critérios clínicos e laboratoriais que, apesar de úteis na identificação da lesão de órgão-alvo, também não são específicos. O seu tratamento definitivo é o parto e, dados os riscos que acarreta para a grávida e para o feto, a prematuridade é um desfecho frequente.

Nos últimos anos assistimos a grandes avanços no conhecimento da etiopatogenia da PE e, ainda que a etiologia e outros aspetos permaneçam por esclarecer, é consensual que um desequilíbrio entre fatores pró e anti-angiogénicos produzidos pela placenta desempenhe um papel central na sua fisiopatologia (Rana et al 2012). Destes fatores, a *soluble Fms-like tyrosinacinasase 1* (sFlt-1), factor anti-angiogénico libertado em grandes quantidades pela placenta pré-eclamptica, e o *Placental Growth Factor* (PlGF) são altamente promissores já que vários estudos têm demonstrado a sua aplicabilidade no rastreio, diagnóstico, prognóstico e tratamento da PE (Rana et al 2012, Savaj e Vaziri 2012, Powe et al 2011, Tinnakorn et al 2013). O rácio sFlt-1/PlGF parece permitir a identificação de mulheres em risco para parto iminente e ser uma ferramenta fiável para discriminar diversas desordens hipertensivas relacionadas com a gravidez (Verlohren et al 2012).

O PlGF pertence à família dos *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), é o homólogo com origem na síntese placentar e actua nos receptores sFlt-1, que correspondem à forma solúvel do receptor endotelial para VEGF e PlGF. O sFlt-1 é produzido pela placenta e libertado na circulação materna onde funciona como modulador negativo do VEGF e PlGF disponíveis em circulação (Tinnakorn et al 2013). Estudos em animais sugerem que níveis circulantes elevados de proteínas anti-angiogénicas como sFlt-1 podem causar praticamente todas as complicações que caracterizam a PE: hipertensão arterial, proteinúria, edema cerebral, alterações hematológicas e restrição de crescimento fetal (Lu et al 2007, Maynard et al 2003). Os resultados de vários estudos nesta área são consistentes e concordantes, confirmando que grávidas com PE têm os níveis circulantes de sFlt-1 aumentados

e os de PIGF diminuídos, sendo estas alterações detectáveis várias semanas antes do início da doença clínica (Rana et al 2012). Os níveis de sFlt-1 aumentam ao longo da gravidez em todas as gestações, principalmente no final. Contudo, nas grávidas que desenvolvem PE, o aumento é mais precoce (21-24 semanas vs 33-36 semanas) e mais acentuado. Os níveis de PIGF nas grávidas com PE são inferiores aos constatados nas que não desenvolvem a doença. Esta alteração no padrão de PIGF é detectável já no primeiro trimestre, antes de se iniciar o normal aumento da concentração de sFlt-1 (Rana et al 2012).

Tendo em conta estas alterações já conhecidas, foi proposto um modelo para rastreio de PE às 11-13 semanas de gestação (SG) que integra os seguintes parâmetros: características maternas (idade, etnia, peso, antecedentes pessoais de PE, hipertensão (HTA), diabetes (DM2), Lupus sistémico (LES), Síndrome de Anticorpo Anti Fosfolípido (SAAF) e situações de Procriação Medicamente Assistida (PMA), e ainda o índice de pulsatilidade na artéria uterina (IP-AU), a pressão arterial média e os doseamentos de PAPP-A e PIGF (Akolekar et al 2013, Nicolaides 2011). Conjugando estes parâmetros é possível a deteção de 96% casos de PE com necessidade de parto antes das 34 SG, o que corresponde a 54% de todos os casos de PE, para uma taxa de falsos positivos de 10% (Akolekar et al 2013, Poon et al 2014).

No que respeita ao diagnóstico e prognóstico da PE, vários estudos têm demonstrado que o rácio sFlt-1/PIGF permite identificar grávidas com *early onset* PE (<34 SG) com elevada sensibilidade e especificidade. Este rácio, sFlt-1/PIGF, é melhor marcador de PE do que o doseamento isolado dos biomarcadores, apoiando a hipótese de que é o desequilíbrio entre os fatores pró e anti-angiogénicos e não os níveis isolados de sFlt-1 ou PIGF a conduzir à síndrome PE (Rana et al 2012, Verlohren et al 2012, OhKuchi et al 2011).

Rana et al (2012) demonstraram que o rácio sFlt1/PIGF tem valor preditivo positivo para um desfecho adverso materno e/ou fetal na grávida com suspeita de PE em idade gestacional (IG) inferior às 34 SG. Ainda neste grupo, o rácio sFlt1/PIGF demonstrou um valor prognóstico superior a outros parâmetros avaliados aquando da instalação do quadro clínico, nomeadamente, pressão arterial sistólica, uricemia, provas de função hepática (principalmente ALT) e creatininemia.

Estes biomarcadores, em particular o sFlt1, podem-se revelar importantes a nível terapêutico. Até à data, a dequitação é o único tratamento definitivo conhecido para a PE. As estratégias terapêuticas atualmente disponíveis para estabilizar a doença e evitar as suas complicações, permitindo prolongar a gravidez na PE pré-termo, têm um valor limitado.

Partindo da referida premissa, atualmente consensual, de que a PE envolve um desequilíbrio na produção placentar de factores pró e anti-angiogénicos, com excesso relativo de sFlt1, Ravi *et al* em 2011 publicaram um estudo piloto sobre a remoção extracorporal deste fator na grávida com instalação precoce (*early on set*) de PE: o *dextran sulfate cellulose apheresis* (Ravi *et al* 2011). O estudo incluiu inicialmente 5 grávidas submetidas a um tratamento isolado. Todas apresentavam PE estabelecida em IG inferior a 32 semanas e níveis circulantes de sFlt-1 pelo menos duas vezes superiores ao limite superior do normal. Só foram incluídos fetos com crescimento normal e mães sem outra patologia. Nos 5 casos após a sessão de aferese (que consiste em colher seletivamente uma pequena percentagem de um componente sanguíneo (neste caso plasma) com a ajuda de um aparelho automático – separador celular – sendo os restantes componentes sanguíneos restituídos ao dador, através da mesma punção), constatou-se uma redução dos níveis circulantes de sFlt-1 proporcional à duração da sessão. Não houve efeitos acessórios relevantes.

Este estudo pioneiro permitiu passar a outra fase. Com o objetivo de prolongar a gravidez durante pelo menos 14 dias após o internamento, os autores ofereceram tratamentos sucessivos de aferese a três grávidas com características similares ao grupo anterior. Duas grávidas, # 1 e # 2, foram submetidas a duas sessões e a grávida # 3 a quatro sessões. A gravidez foi prolongada 15, 19 e 23 dias em cada uma das três grávidas. Constatou-se crescimento fetal nos três casos. Os autores verificaram que o tratamento com aferese diminuiu os níveis de sFlt-1 circulante, diminuiu a proteinúria e estabilizou a PA da grávida sem evidência de efeitos adversos maternos ou fetais, permitindo assim prolongar a gravidez (Ravi *et al* 2011). Uma vez que cada semana a mais *in útero* representa uma diminuição importante na morbi-mortalidade do recém-nascido, a aferese de sFlt-1 surge como uma terapêutica promissora para a PE na gravidez pré-termo, necessitando,

todavia, de mais estudos a corroborar a sua eficácia e segurança, bem como de um acompanhamento transdisciplinar da gravidez em hospitais multidisciplinares.

Estes resultados, bem como a investigação na área da diabetes, ilustram bem os avanços no conhecimento das bases biohistoquímicas que se têm verificado em obstetrícia nas últimas décadas. O contexto social, psicológico e nutricional, condiciona um perfil da mulher grávida actual que, se tudo se mantiver no actual seguimento obstétrico, será difícil ir ao encontro das directivas de organizações como a Organização Mundial de Saúde (OMS), que apontam como objectivos estratégicos a redução do parto prematuro.

Alguns países do norte da Europa e outros corresponsabilizam o indivíduo pela sua saúde. Será que uma doente informada que deve perder peso, de contrário corre riscos de ter diabetes e hipertensão na gravidez, pode ser desvinculada dos habituais apoios à grávida? Algumas questões de bioética serão discutidas na Secção 7. O objectivo é essencialmente estimular a reflexão sobre o tema e sobre mudança de estratégias.

Pontos a reter:

1. 5% das grávidas são afectadas por algum grau de pré-eclâmpsia
2. Há grandes incertezas quanto à sua etiologia
3. O rácio sFLt-1/PIGF pode identificar desde cedo as mulheres com maior risco
4. A aferese de sFLt-1 mostra resultados promissores no tratamento
5. Tratar eficazmente a PE pode reduzir as taxas de PPT

Obesidade - Consequências para a criança da obesidade na mãe e do ganho ponderal excessivo na grávida

Margarida Enes MD, Teresa Ventura MD PhD

A epidemia de obesidade que se observa actualmente em muitos países ocidentais e não ocidentais, tem-se reflectido no dramático aumento da prevalência de obesas entre as mulheres grávidas - esta prevalência ronda já os 30% nos países ocidentais (Gaillard et al 2014). Além disso, segundo o Instituto de Medicina dos EUA (IOM),

cerca de 40% das grávidas adquire excesso de peso durante a gravidez. Os dados estatísticos mais recentes sobre a prevalência do excesso de peso/pré-obesidade e obesidade em adultos em Portugal apontam para um milhão de obesos (IMC \geq 30Kg/m²) e cerca de 3,5 milhões de pré-obesos (IMC entre 25Kg/m² e 30Kg/m²). São números alarmantes mas que, apesar de tudo, apontam para um abrandamento na escalada progressiva das últimas décadas (DGS 2013).

A situação é preocupante, pois o excesso de peso está associado a um maior risco de complicações na gravidez (Gillman et al 2012). Por exemplo, a diabetes gestacional, a pré-eclampsia e as hemorragias pós-parto, são mais comuns em grávidas com excesso de peso do que nas de índice de massa corporal (IMC) normal (O'Brien et al 2003, Chu et al 2007a). A obesidade pré-gestacional favorece também o risco de aborto espontâneo, morte perinatal, parto pré-termo, em particular o iatrogénico, de macrossomia fetal, de parto distócico, nomeadamente por cesariana, de distócia de ombros, de trauma associado ao parto e de complicações pós-parto: hemorragia, tromboembolismo e infecção (Nuthalapaty and Rouse 2014, Rodrigues et al 2012, Davies et al 2010, Aviram et al 2011, ACOG 2013b).

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo. Na mulher obesa os níveis de leptina estão aumentados e os de adiponectina diminuídos, conduzindo a um estado de insulinoresistência, e a estas alterações pode ainda associar-se um aumento dos níveis de androgénios. Este desequilíbrio hormonal está associado à anovulação, comprometendo assim a fertilidade destas mulheres (Nuthalapaty & Rouse 2014).

A obesidade limita ainda a avaliação ecográfica fetal. Num estudo recente constatou-se que em 50% das grávidas obesas só foi possível completar o estudo morfológico fetal com duas ou mais avaliações ecográficas (Dashe et al 2009). Estima-se que em grávidas com IMC acima do percentil 97,5 só é possível avaliar de forma inequívoca 63% das estruturas fetais (Davies et al 2010). O desafio que a grávida obesa representa para o diagnóstico pré-natal é agravado pelo maior risco de malformações fetais nesta população, nomeadamente, defeitos do tubo neural, malformações cardíacas, hérnia diafragmática, hidrocefalia, hipospádias, rim quístico, onfalocelo e fenda orofacial (ACOG 2013b, Gunatilake and Perlow 2011).

Em geral, a obesidade na gravidez duplica o risco de morte fetal e aumenta em 1,5 vezes o risco de defeitos congénitos (Chu et al 2007b, Block et al 2013).

Do exposto facilmente se depreende que a mulher obesa representa um desafio desde o período pré-concepcional até ao pós-parto, merecendo uma avaliação global e multidisciplinar. O ganho ponderal durante a gravidez tem especial importância nesta população já que tem efeitos directos na saúde imediata e futura da grávida e da criança. Na verdade, nem todas as grávidas obesas estão em igual risco acrescido de complicações. O maior risco acrescido aplica-se às que exibem maior evidência de resistência à insulina, a qual está subjacente à diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, hiperinsulinémia fetal e macrossomia.

Em 2009 o IOM publicou guidelines relativas ao aumento ponderal ideal na gravidez de acordo com o IMC pré-gravidez, recomendando um ganho total de 6,8 a 11,3 Kg na grávida com excesso de peso/pré-obesidade e 5 a 9 Kg na grávida obesa (Rasmussen & Yaktine 2009). Desde então vários estudos demonstraram que ganhos ponderais abaixo destas recomendações se associam a crescimento fetal e desfechos perinatais semelhantes, com menor retenção de peso pela mulher no pós-parto e a longo prazo. Com base nestes estudos, a ACOG recomenda uma abordagem individualizada à grávida com excesso de peso/obesidade permitindo ganhos ponderais inferiores ao ideal descrito na literatura, desde que haja um adequado crescimento fetal (ACOG 2013a).

Mas o problema aparenta ter implicações muito para lá do parto. Alguns estudos sugerem que, em resposta à exposição *in-utero* a níveis aumentados de glicose, lípidos e citocinas inflamatórias, ocorrem alterações epigenéticas que podem conduzir a alterações transitórias e/ou permanentes na programação metabólica fetal (Nuthalapaty & Rouse 2014, Aviram et al 2011). Os autores deixam, no entanto, a ressalva de que esta relação entre o *milieu* metabólico materno e a programação fetal é difícil de estudar dadas as múltiplas condicionantes envolvidas, incluindo as pós-natais.

Na verdade, existe considerável evidência de que a obesidade da mãe e o ganho excessivo de peso durante a gestação estão, de forma independente, associados a um maior risco de que a criança venha a apresentar síndrome metabólica

(obesidade, hipertensão, hiperglicemia e dislipidemia) em adulto, asma e consequências cardiovasculares de longo prazo (Fraser et al 2010, Gillman et al 2012, O'Reilly & Reynolds 2013, Mamun et al 2014, Yu et al 2014, Forno et al 2014). A instabilidade no final da gravidez dos valores de glicemia capilar, avaliados uma hora após o início do jantar, nas mulheres obesas, encontrou-se associada ao aumento da adiposidade neonatal (Harmon et al 2011), a qual está por sua vez associada ao desenvolvimento de obesidade na vida da criança e do adulto. Um estudo nos EUA, por exemplo, concluiu que um terço das crianças de elevado peso à nascença, vieram também mais tarde a ser adolescentes obesos (Cunningham et al 2014).

Os mecanismos subjacentes a estas associações não são conhecidos. A hipótese da sobrenutrição fetal sugere que existe eventual transferência excessiva de nutrientes através da placenta de mães obesas ou de mães com ganho excessivo de peso gestacional, transferência essa que pode afectar o desenvolvimento do feto, a sua acumulação de gordura, e o desenvolvimento do sistema hipotalâmico-endócrino (inclui eixo HHSR), principalmente o que controla o apetite e o metabolismo energético (Poston et al 2011). Isto poderia predispor para o risco acrescido de problemas de saúde já mencionados.

Uma palavra ainda para a mulher grávida com antecedentes de cirurgia bariátrica. Nela a gravidez associa-se a menor risco de diabetes gestacional, hipertensão, pré-eclampsia e macrosomia comparativamente à mulher obesa não submetida a esta cirurgia. Estas grávidas, porém, devem ser avaliadas quanto a défices nutricionais de ferro, vitamina B12, ácido fólico, vitamina D e cálcio, e ser instituída suplementação se necessário. A grávida com banda gástrica deve ser avaliada periodicamente pelo cirurgião geral, pois podem ser necessários ajustes (ACOG 2013b).

Não obstante a reconhecida dimensão do problema, ainda não existem intervenções que se possam implementar e que tenham sido validadas através de sucesso comprovado na gestão da obesidade durante a gravidez (Poston e Patel 2014). As intervenções mais comuns têm-se cingido a recomendações de mudança de estilo de vida, envolvendo dieta e actividade física. Estas intervenções conduzem a reduções limitadas no ganho de peso durante a gestação, mas não foi possível

associá-las a reduções do peso à nascença ou da macrosomia (Oteng-Ntim et al 2012), e também não é ainda claro se as reduções têm um efeito benéfico a prazo na descendência. Atendendo às já mencionadas consequências da resistência à insulina na grávida, provavelmente as intervenções não-farmacológicas com sucesso devem visar a redução da ingestão de alimentos ricos em açúcares livres. Existe já evidência de que uma dieta de baixo índice glicémico durante a gravidez é eficaz em promover a tolerância à glucose (Louie et al 2013).

Em resumo, a obesidade e o ganho excessivo de peso na gravidez são actualmente comuns e tendem a aumentar de prevalência. Constituem um importante factor de risco para complicações no parto e para a saúde nos descendentes. Os mecanismos subjacentes, em especial para a saúde da criança, são mal compreendidos e ainda não existem intervenções junto da grávida que sejam baseadas em evidência e permitam comprovadamente melhorar os resultados clínicos. Até estas intervenções estarem disponíveis, os profissionais de saúde devem adoptar uma postura pragmática, mantendo as recomendações de mudança de estilo de vida e regras dietéticas que, pelo menos, não aparentem ser prejudiciais. No entanto, também este assunto deveria ser estudado e orientado pelas autoridades nacionais com responsabilidade técnico-normativa em saúde.

Pontos a reter:

1. A obesidade é uma epidemia mundial actual
2. O excesso de peso está associado a mais complicações na gravidez
3. O mesmo acontece no parto, com maior risco de cesariana
4. A diabetes é uma complicação comum
5. Não há actualmente consenso quanto às formas de intervenção

2. Será possível reduzir a prematuridade?

Margarida Enes MD

O parto prematuro (PPT), isto é, que ocorre antes das 37 semanas de gestação (SG), acontece habitualmente num de três contextos clínicos:

1) PPT por patologia materna ou problemas no feto que contraindicam a continuação da gravidez, em linguagem clínica, indicação materna e/ou fetal, ou seja, PPT iatrogénico, em que o parto ocorre após indução do trabalho de parto (TP) por decisão médica ou por cesariana eletiva (30-35% PPT); 2) PPT espontâneo por diversas causas, mas com as membranas amnióticas intactas (40-45% dos PPT); e 3) rotura prematura das membranas amnióticas que condicionam o início e a progressão do TP (25-30% dos PPT). Nestas duas últimas situações diz-se que ocorre um PPT espontâneo (Goldenberg et al 2008).

A prematuridade é uma causa importante de morbimortalidade infantil, sendo as complicações a ela associadas proporcionais ao grau de prematuridade, ou seja, quanto menor a idade gestacional fetal no parto, maior o risco de morbidade e de mortalidade neonatal. Estima-se que cerca de três quartos da mortalidade neonatal na Europa ocorre neste grupo e a taxa de prematuridade estimada nos países considerados de elevados recursos económicos varia entre 6-11% (Zeitlin et al 2013). Esta taxa tem vindo a aumentar nos últimos anos (Blencowe et al 2012). Em Portugal, os dados oficiais mais recentes são de 2013 e reportam um total de 81737 partos, dos quais 5892 (7,2%) ocorreram entre as 22 e as 36 semanas. Segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE), 5090 (86%) dos partos pré-termo, corresponderam a gestações simples e 802 (14%) a gestações gemelares (INE 2013). Numa análise mais particular, na população de grávidas do Hospital Dona Estefânia avaliada entre 2005 e 2008, Ventura e Gomes (2010) encontraram 8,1% de PPT, sendo o tempo médio de gestação em gémeos 34 semanas e 6 dias e em partos simples 38 semanas e 6 dias, ou seja em média os partos gemelares ocorreram um mês antes.

A gravidez múltipla tem, assim, um contributo importante para a taxa de PPT em todos os países, dada a elevada incidência do mesmo nestas gestações. A taxa de PPT na gravidez múltipla comparativamente à verificada na gravidez simples é 40-

60% versus 5-10% e cerca de 50% das gestações gemelares e 90% das gestações trigemelares terminam em PPT (Iams et al 2014). Dada a associação destas gestações com as técnicas de apoio à fertilidade, uma estratégia importante a seguir para a diminuição do PPT passa pelo controlo do número de embriões implantados aquando destes procedimentos. Note-se, todavia, que mesmo as gestações simples decorrentes de tratamentos de fertilidade têm maior risco de PPT comparativamente a gestações espontâneas (Jackson et al 2004). Como já foi dito, há actualmente cada vez mais mulheres a adiarem a primeira gravidez. No estudo de Ventura e Gomes (2010), a idade média das mulheres portuguesas foi de 30,6 anos, verificando-se um lento mas progressivo aumento da idade da mulher no parto ao longo da última década (INE 2013). Também a percentagem de PPT tem vindo a aumentar, apesar dos objectivos da OMS e das expectativas nacionais. Entre 2004 e 2007, a percentagem de RN pré termo em Portugal aumentou, passando de 6,8% para 9,1%, embora o plano nacional de saúde esperasse 4,9% de PPT em 2010, valor que foi largamente ultrapassado (ver Ventura & Gomes 2010).

Grande parte do aumento da taxa de PPT em gestações simples deve-se ao aumento do PPT iatrogénico, isto é, por indicação materna e/ou fetal (Goldenberg et al 2008). A pré-eclâmpsia/eclâmpsia, que poderá vir a ser alvo de estratégias terapêuticas eficazes, e a restrição de crescimento fetal associada a redistribuição dos fluxos sanguíneos, são indicações frequentes.

Tendo em conta os factores etiopatogénicos, o contexto social e as características da população, será pouco provável que se consiga reduzir a taxa de PPT nos próximos anos, se nada for mudado na estratégia de acompanhamento das grávidas. Pelo contrário, a manterem-se as causas etiopatogénicas, a estabilidade das actuais taxas será a hipótese mais favorável.

Pontos a reter:

1. Causas mais comuns de PPT são patologia da mãe (PE), RPM ou decisão médica por patologia do feto
2. A taxa de PPT espontâneo é maior nas gravidezes decorrentes de técnicas de procriação assistida (PMA), em especial nas múltiplas (gémeos)

3. O controlo do número de embriões implantados poderá reduzir o PPT
4. O *stress* e a ansiedade também podem levar a PPT
5. No actual contexto é muito difícil reduzir taxas de PPT

3. Desvios do crescimento no feto

Ana Bernardo MD

O adequado crescimento do feto está dependente de factores hormonais placentares, nomeadamente de *Insulin Growth Factor* (IGF) 1 e 2 (Verma & Verma 2013), e de adequado aporte sanguíneo proveniente da mãe e através da placenta. O processo é complexo, envolve múltiplas variáveis, todas elas sujeitas a possíveis desvios do normal e a alterações mais ou menos comprometedoras, daí resultando o melhor ou pior crescimento do feto ao longo de toda a gestação.

Os desvios do crescimento do feto podem ocorrer em qualquer trimestre, sendo tanto mais graves quanto mais precocemente se iniciarem. Alterações genéticas do feto, malformações cardíacas ou vasculares, defeitos de placentação, patologia materna hipertensiva ou favorável ao tromboembolismo, ou a diabetes, são apenas alguns exemplos das múltiplas causas de desvio do crescimento fetal.

Estudos recentes têm desenvolvido algoritmos com o objectivo de tentar identificar precocemente gestações com maior risco de desenvolverem recém-nascidos (RN) pequenos (leves) para a idade gestacional (LIG). Este é um grupo heterogéneo que inclui fetos constitucionalmente pequenos e que têm risco aumentado para morte perinatal ou *handicap* e inclui também os fetos com restrição de crescimento devido a compromisso na placentação, doença genética ou alterações ambientais (e.g. infecções congénitas). Cerca de metade das gravidezes com RN pequenos para a idade gestacional podem ser identificadas às 11-13 semanas através da avaliação de características maternas e de marcadores ecográficos (biofísicos), dos quais se destacam a translucência da nuca e a fluxometria das artérias uterinas, e também de marcadores bioquímicos, isto é, a concentração sérica de vários produtos placentares, alguns já referidos atrás, como a Pregnancy-Associated Plasma

Protein- A (PAPP-A), a β HCG livre, e o factor de crescimento placentar (PGF) (Karagiannis et al 2011).

Esta identificação precoce de gestações em risco para o desenvolvimento de fetos LIG pode eventualmente melhorar o desfecho da gravidez através da individualização do esquema habitual de vigilância (aumentando o numero de consultas e monitorização fetal através de ecografia). Existe também evidência sobre a utilização profilática de aspirina em baixa dosagem no início da gravidez, o que pode reduzir para metade a incidência dos fetos com potencial de restrição de crescimento (Roberge et al 2013).

Algumas destas situações obedecem a um padrão de distribuição dos fluxos sanguíneos capazes de ser captados na ultrassonografia (ecografia) por efeito Doppler, que começam por se desviar do padrão normal, seguindo uma sequência: artérias uterinas, artéria umbilical, artéria cerebral média do feto e *ductus venosus*, relacionado com a função cardíaca fetal. As artérias renais do feto, apesar de não serem avaliadas por *eco-Doppler* dão informação indirecta através do volume de líquido amniótico (LA), que fica reduzido devido à vasoconstrição das artérias renais. A diminuição do LA é um dos primeiros sinais a aparecer, pois o rim, na hierarquia fisiológica, é considerado um órgão que se adapta melhor a condições de hipóxia e, vimos que a redistribuição sanguínea, que começa pelo aumento da resistência dos fluxos, segue uma sequência que tem em conta essa hierarquia.

Quando se começam a detectar alterações na quantidade de LA, é preciso verificar se o crescimento fetal está também comprometido. Tanto o LA como o tamanho fetal podem estar aumentados (e.g. diabetes) ou diminuídos (e.g. hipertensão, tabagismo), ou pode o LA aumentar (hidrâmnios) ou diminuir (oligoâmnios) independente da tendência no feto.

A redistribuição de fluxo sanguíneo é um fenómeno de adaptação e tem por objectivo poupar os órgãos nobres do feto (coração e cérebro). Em fetos com início precoce de restrição de crescimento foi descrito um padrão de progressão clínico característico: começa com alterações precoces de disfunção placentar que se manifestam na avaliação Doppler das artérias, com elevado índice de pulsatilidade (que traduz resistência à passagem do fluxo) na artéria umbilical e diminuição

marcada na artéria cerebral média (Khalil et al 2012). As repostas tardias são caracterizadas pela progressão até à reversão do fluxo diastólico final na artéria umbilical e por alterações na avaliação Doppler das veias. Depois destas repostas vasculares tardias, parâmetros cardíacos fetais e de dinâmica fetal tornam-se anómalos. A deterioração nas avaliações Doppler arteriais culmina em parâmetros de Doppler venosos anómalos. O agravamento destes parâmetros está associado a um prognóstico sombrio (Turan et al 2011). O *ductus venosus* é uma estrutura vascular fetal que assegura inicialmente passagem parcial directa do sangue da veia umbilical esquerda para veia cava inferior, permitindo ao cérebro do feto acesso a sangue oxigenado da placenta, sem passagem hepática (Kiserud et al 2000). Alterações do fluxo neste *ductus*, com ausência ou reversão da *onda a*, traduzem um aumento no risco de morte fetal. Esta alteração no fluxo do *ductus* deve-se possivelmente a alterações centrais da hemodinâmica fetal bem como a alterações metabólicas. Assim, e sabendo que a duração deste achado (fluxo ausente ou reverso no *ductus venosus (onda a)*) tem impacto no prognóstico fetal, independentemente da idade gestacional, a programação do parto deve ser realizada. Cada dia desta alteração do Doppler tem consequências no prognóstico fetal e é pouco provável que a sobrevivência do feto ultrapasse mais de uma semana (Turan et al 2011).

Em conclusão, perante uma situação de crescimento insuficiente ou excessivo do feto há que tentar enquadrar a situação num diagnóstico preciso e actuar de forma individualizada e com equipa multidisciplinar. Dependendo da situação, será necessário o envolvimento de neonatologista, cirurgião pediátrico, cardiologista, diabetologista, endocrinologista, entre outros.

Os desvios do crescimento do feto são sempre um desafio acrescido para os pais e para os profissionais de saúde. Quando ocorrem no final da gestação e são ligeiros (situação mais frequente), não têm habitualmente grandes consequências no prognóstico fetal e na planificação do parto. Já quando surgem precocemente, há que procurar caracterizá-los, acompanhar ecograficamente a tendência evolutiva, e descobrir a causa. Só perante essa etiologia será possível actuar de forma dirigida e maximizar as probabilidades de sucesso.

Pontos a reter:

1. O crescimento do feto depende de múltiplos factores
2. A gravidade do desvio do crescimento é proporcional ao seu início na gestação
3. Métodos biofísicos e bioquímicos ajudam a detectar gravidezes de maior risco
4. A redistribuição do fluxo sanguíneo é um fenómeno de adaptação que pretende poupar os órgãos nobres
5. Situações de crescimento fetal insuficiente ou excessivo requerem avaliação e orientação individualizada

3. A visão do pediatra: do feto à criança

Ana Maia Pita MD, Maria Teresa Neto MD PhD

Este capítulo procura abordar, de forma simples e acessível, questões práticas que podem ajudar a compreender situações pouco conhecidas da vida pré-natal e também auxiliar o prestador de cuidados a tomar decisões e a procurar ajuda, quando necessário. O pediatra é tradicionalmente visto como o médico que acompanha a saúde da criança após o nascimento. Tendo em conta o que se sabe actualmente sobre a importância dos primeiros 1000 dias de vida - da concepção aos dois anos de idade - é fundamental dar relevância não só a questões nutricionais e de estruturação psicológica, incluindo a vinculação parental pós-natal mas, também, à observação e ao bem-estar do feto.

O especialista em diagnóstico pré-natal (DPN), cada vez mais diferenciado em abordagens ecográficas e técnicas de intervenção *in-útero*, com objectivos diagnósticos e terapêuticos, começa a poder ser visto como o pediatra pré-natal. Esta terminologia faz sentido, mesmo sob o ponto de vista médico e pediátrico tradicional. Na realidade, com a tecnologia actual, o obstetra avalia, no feto, os mesmos parâmetros que, mais tarde, serão avaliados pelo pediatra. A avaliação do comportamento fetal constitui uma ferramenta para avaliar precocemente a disfunção cerebral ou anomalias do Sistema Nervoso Central (SNC). Como alguns autores referem, a avaliação do comportamento fetal é um meio de avaliar o

desenvolvimento cognitivo e neuromuscular, funcionando como “uma janela para o cérebro, relacionado com o comportamento pós-natal, a aprendizagem, a memória e a cognição” ou, ainda “a métrica pela qual se infere e mede a aprendizagem e a memória fetal” (de Vries et al 1982, Reissland & Hopkins 2010, Emory 2010, Sandman 2010, Sheridan et al 2010, Yigiter & Kavak 2006).

As componentes do comportamento fetal e modos de avaliação

O comportamento fetal pode ser estudado directa ou indirectamente e as “janelas” e os métodos utilizados são vários: os movimentos fetais, a velocidade de fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais, a frequência cardíaca fetal, a respiração fetal podem ser avaliados utilizando ecografia a duas, três ou quatro dimensões, Doppler ou magnetoencefalografia fetal.

Os movimentos fetais podem ser avaliados sob o ponto de vista quantitativo - número de movimentos fetais por período de tempo de observação; ou qualitativo - combinação da avaliação da velocidade, amplitude e força, de cada movimento individual (de Vries et al 1982, Reissland & Hopkins 2010, Emory 2010, Sandman 2010). O curioso é que, os movimentos fetais que o obstetra observa *in-útero*, são os mesmos que o neonatologista observa após o nascimento: pestanejar, piscar os olhos, abrir a boca e os olhos, bocejar, deitar a língua de fora, sorrir, chorar, sugar, deglutir, cuspir, fazer caretas, franzir o sobrolho, murmurar, chuchar nos dedos, movimentar as mãos e tocar partes da cabeça, ter soluços, movimentos respiratórios, movimentos de espreguiçamento e, em geral, movimentos da cabeça, do corpo e das quatro extremidades (de Vries et al 1982, Reissland & Hopkins 2010, Emory 2010, Sandman 2010). Os movimentos fetais podem ser estudados por ecografia e existem padrões de avaliação relacionados com a idade gestacional, pois variam com essa mesma idade (Sandman 2010, Yigiter & Kavak 2006, Filho et al 2013).

A frequência cardíaca fetal por outro lado, é influenciada por *stress* materno mas o seu valor e variabilidade são marcadores de desenvolvimento cognitivo fetal (Sandman 2010). Mais tarde, no final da gestação, dão indicações sobre o bem-estar fetal ao obstetra e ao neonatologista. Taquicardia ou bradicardia fetal mantidas ou ausência de variabilidade podem ser sinais de sofrimento fetal. Contudo, por vezes, traduzem lesão cerebral previamente estabelecida que se

manifesta como sofrimento fetal, situação que deve ser esclarecida nas situações classificadas de asfixia perinatal.

Por fim, a chamada “respiração fetal” corresponde a movimentos torácicos do feto cuja função é exercitar os músculos do tórax a fim de poderem desempenhar devidamente a sua função após o nascimento. Pode considerar-se que são um verdadeiro exercício de estilo, uma vez que não existem trocas gasosas in útero. Estes movimentos têm início pelas 10 semanas. Se a criança nascer às 27 semanas, perde pelo menos 10 semanas de treino - a diferença entre as 27 e as 37 semanas, o limite para ser considerada de termo. Essa perda pode ser uma vertente importante da falta de autonomia respiratória ao nascer nos RN com grande prematuridade, agravada por falta de maturação do pulmão. Também os movimentos respiratórios fetais são estudados pelo obstetra e interpretados como indicador de bem-estar e integridade fetal, nomeadamente neurológica.

Já a magnetoencefalografia fetal é um método não invasivo que permite investigar os potenciais evocados e a actividade espontânea cerebral gerada pelo feto. Esta tecnologia regista os campos magnéticos produzidos por regiões, órgãos ou aparelhos específicos - visual, auditivo, somatosensorial. É considerado um método promissor para avaliação objectiva do desenvolvimento cognitivo, podendo vir a identificar atrasos de desenvolvimento antes do nascimento (Reissland & Hopkins 2010, Sheridan et al 2010).

O acompanhamento pós-natal

Ao longo da gravidez, a curiosidade em relação ao ser em crescimento vai aumentando e a ansiedade inicial normal vai reduzindo à medida que a gravidez avança. É importante programar o acompanhamento do RN após o nascimento, bem como a escolha do médico que o vai vigiar. É aconselhável a marcação de consulta prévia ao nascimento, para um primeiro contacto com o médico assistente do futuro RN, nomeadamente para esclarecimento de dúvidas e estabelecimento de orientações iniciais e promoção do aleitamento materno.

Depois de muitas semanas a crescer e a desenvolver-se no útero da mãe, o dia do nascimento constitui o primeiro encontro cara a cara e corpo a corpo entre dois seres até então tão interdependentes e tão mutuamente desconhecidos. Por isso,

os primeiros tempos de vida para o recém-nascido e de pós parto para a mãe, são tão difíceis e tão mágicos. Habitualmente o nascimento ocorre após as 37 semanas de gestação. Nalguns casos, porém, nem tudo corre como planeado e o parto pode antecipar-se por razões variadas. Quando um bebé nasce antes de tempo tudo é mais assustador. Dependendo do tempo de gestação e do peso, um pré-termo necessitará de maiores ou menores cuidados médicos, não podendo em geral ficar junto da mãe. A qualidade dos cuidados prestados ao recém-nascido pré-termo tem evoluído muito nas últimas décadas, aumentando a probabilidade de sobrevivência destas crianças com relativamente poucas sequelas.

Nos primeiros tempos após o parto, apesar do fascínio com o novo ser, há alguns aspectos difíceis no relacionamento mãe-filho. A mãe está muitas vezes debilitada e extenuada, e os reajustamentos fisiológicos e as variações hormonais tornam-na mais vulnerável emocionalmente. O recém-nascido, por seu lado, vai-se adaptando a uma realidade completamente nova, reagindo frequentemente com choro, a forma como melhor se consegue expressar. O choro pode ser sinal de fome, cansaço, aborrecimento, desconforto, entre outros. Este período é especialmente exigente para a mãe, pois o bebé ainda não tem ciclos de sono e necessita de alimentação frequente ao longo das 24 horas. O primeiro mês pode ser particularmente difícil por estas razões, mas habitualmente vários aspectos melhoram nos meses seguintes. O lactente vai adquirindo novas capacidades de interacção com o meio e com as pessoas que o rodeiam, passa gradualmente a expressar-se por outras formas que não o choro, e os ciclos de sono vão-se estabelecendo. A mãe também vai conhecendo melhor o bebé e as suas necessidades e o dia-a-dia reorganiza-se progressivamente de modo a incluir o novo elemento.

As competências do recém-nascido

Durante bastante tempo pensou-se que o recém-nascido tinha poucas competências mas, na verdade, à nascença o bebé tem já muitas funções desenvolvidas. Consegue ver e focar a cerca de 45 cm, gostando particularmente de faces humanas, objectos brilhantes e de contrastes (claro-escuro). A audição está também já desenvolvida (ver Secção 2). Ao longo da gravidez o feto vai progressivamente reconhecendo sons, principalmente o bater do coração e a voz da mãe, e estes serão poderosos calmantes nas primeiras semanas de vida. São

também capazes de reagir a sabores, nomeadamente o doce, salgado e amargo, preferindo o doce. Está demonstrado que o recém-nascido prefere o cheiro de comidas que a mãe comia regularmente na gravidez (Menella 2014). Muitas partículas, incluindo dos alimentos, passam para o líquido amniótico, afectando o seu sabor, tal como acontece posteriormente com o leite materno (Hepper 2005).

Vinculação

É frequente ouvir-se comentários como: “vai ficar mal habituado”, ou “sempre ao colo, vai ficar mimado”... Mas na verdade, um bebé necessita de grande proximidade e contacto físico quase permanente com a mãe, durante as primeiras semanas ou meses. Muitos dos seus reflexos designados primitivos (como a preensão palmar e plantar), provavelmente servem para manter esta proximidade. A postura, preferencialmente em flexão, facilita o transporte junto ao tronco da mãe. A proximidade física da mãe ou principal cuidador, juntamente com os cuidados de higiene e a alimentação (principalmente a amamentação), são muito importantes, mas a principal base para a vinculação é a resposta da figura materna (mãe ou outro cuidador) nos momentos em que a criança se sente alarmada, isto é, a vinculação depende da mãe ser capaz ou não de ser uma base segura para a criança. O desenvolvimento emocional e de competências sociais vão-se consolidando a partir dessa sensação de proteção e conforto no perigo e da oportunidade de exploração autónoma quando se sente segura. Pode, assim, defender-se que “não há mimo, nem colo excessivos para um recém-nascido”.

Alimentação e Crescimento

Nas primeiras semanas alimentar-se é, aparentemente, a principal actividade do bebé. Só está alerta nos momentos em que tem fome. No entanto, enquanto é alimentado, muitas outras funções estão activadas: o tacto, visão e olfacto, através do contacto próximo com a mãe ou outro cuidador, bem como o gosto ao contactar com o leite, pensando-se que são bastante importantes as variações de sabor características do leite materno.

O melhor alimento para o bebé nos primeiros meses de vida (pelo menos nos primeiros 6 meses), é o leite materno porque tem a composição ideal de nutrientes e vai-se adequando às várias fases de crescimento, além de ter componentes que

fornece proteção contra infecções, numa altura em que o sistema imunitário é ainda muito imaturo (assunto já abordado na Secção 2). O leite materno contém substâncias muito importantes para o desenvolvimento do SNC, particularmente da visão (ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa ou LCPUFAs, etc), bem como diversas hormonas que regulam o crescimento adequado do RN, com múltiplas vantagens biológicas para o RN (Sousa et al 2014).

O aleitamento materno tem ainda vantagens para a mãe pois ajuda na recuperação do peso inicial e eventualmente poderá proteger para algumas patologias. É ainda bastante prático e económico, teoricamente não requerendo equipamento específico, nem qualquer tempo de preparação ou aquecimento. A amamentação, no entanto, nem sempre é fácil de estabelecer umas vezes por factores relacionados com a mãe, outras por características e competências do bebé. É importante conhecer alguns aspectos básicos sobre amamentação e conhecer técnicas que podem ajudar ao sucesso da amamentação. Este assunto é demasiado complexo para desenvolver no contexto deste livro, pois as necessidades e questões são muito variáveis dependendo das características de cada mãe e de cada bebé. Assim, é mais importante divulgar a existência de muita informação na internet, como o Manual de Aleitamento Materno da Unicef (www.unicef.pt/docs/manual_aleitamento.pdf), e de várias estruturas de apoio à amamentação, disponíveis em caso de necessidade (<http://www.sosamamentacao.org.pt>) e ainda departamentos de Saúde Materno-Infantil nas Unidades de Saúde Geral e Familiar, entre outros.

Apesar da longa lista de factores a favor da amamentação, existem circunstâncias em que esta não é possível. Nesses casos, a alternativa são as fórmulas lácteas. Existem no mercado várias marcas e tipos de fórmulas, cuja produção é bastante controlada. Serão todos sensivelmente equivalentes, devendo a escolha do leite artificial (LA) ser orientada pelo médico assistente de cada RN, até porque pode haver indicação para escolha de uma fórmula láctea com características especiais. Em termos gerais, existem LA mais adequados para os primeiros 6 meses de vida (LA 1), e outros para os meses seguintes (LA 2). Existem ainda leites artificiais de crescimento para eventual utilização após os 12 meses (LA 3).

A amamentação poderá ser exclusiva até aos 6 meses, podendo a introdução de outros alimentos além do leite ser iniciada entre os 4 e os 6 meses, consoante algumas particularidades de cada lactente, as circunstâncias de vida familiar e profissional da mãe. Esta mudança na alimentação do bebé é designada por diversificação alimentar. Esta fase é muito importante, uma vez que o bebé necessita de novos nutrientes, que não são fornecidos pelo leite. Além disso, é essencial o contacto com novos estímulos, ou seja novos sabores, texturas e cheiros. É fundamental ir introduzindo vários alimentos diferentes e ir variando, embora deva ser introduzido um alimento de cada vez e com alguns dias de intervalo (3 a 7 dias entre cada alimento novo), de modo a serem detectadas eventuais intolerâncias ou alergias. É muito importante que os novos alimentos sejam dados com colher, uma vez que o bebé tem que aprender a engolir alimentos progressivamente mais sólidos e, posteriormente a mastigar. Sabe-se que a criança está preparada para ingerir alimentos sólidos por volta dos 4 meses de idade, altura em que deixa de existir ou diminui francamente o reflexo de extrusão da língua, fundamental para a amamentação. Caso a criança não seja estimulada nesta altura, ou até ao limite máximo de 10 meses (Northstone et al 2001), esta capacidade pode ser “perdida” ou muito dificultada.

A diversificação alimentar é, ainda, uma oportunidade para educar o bebé, nomeadamente introduzir regras como aprender a esperar e a controlar os seus impulsos (fome). No início pode haver maior ou menor dificuldade na aceitação dos novos alimentos e da colher, mas com persistência e tranquilidade, ou seja, tentando pequenas quantidades todos os dias, sem forçar e sem conflitos, acaba por se conseguir ultrapassar eventuais problemas.

Não há regras rígidas na diversificação alimentar, até porque não existe um conhecimento científico absoluto nesta área. Acima de tudo os novos alimentos devem ter qualidade nutricional e ser introduzidos de forma gradual. O tipo de alimentos a iniciar está muito relacionado com aspectos culturais e disponibilidade local, devendo ser orientado pelo médico assistente. No entanto, de forma muito resumida e geral, as recomendações mais actuais (ESPGHAN 2008) incluem: introdução de glúten entre os 4 e os 7 meses de idade, de preferência quando ainda sob aleitamento materno (uma vez que nestas circunstâncias poderá haver

diminuição ou atraso no aparecimento de doença celíaca (Lionetti et al 2014)); introdução gradual de vegetais, cereais e frutas a partir dos 4 – 6 meses; introdução de carne, peixe e ovo entre os 6 – 7/9 meses; introdução de leite de vaca após os 12 meses (nunca antes dos 9 meses, pois antes dessa idade o intestino do bebé ainda não está preparado para processar e absorver as proteínas do leite de vaca); não adicionar sal ou açúcar (ou mel) na preparação da comida, pelo menos nos primeiros 12 – 24 meses.

Após os 12 meses as recomendações apontam para essencialmente uma dieta variada, equilibrada, incluindo alimentos de qualidade, evitando excesso de sal, gordura (particularmente saturada) e açúcar (incluindo sumos artificiais). A importância duma alimentação saudável tem sido amplamente discutida e divulgada, uma vez que tem vindo a ser demonstrado o seu efeito benéfico na prevenção de obesidade, diabetes e doenças cardio-vasculares na idade adulta.

Vários estudos evidenciam que, filhos de mãe com dieta macrobiótica ou vegan sem suplementos nutricionais, em aleitamento materno exclusivo ou/e que iniciem diversificação alimentar com este tipo de dietas, desenvolvem deficiências de energia, proteínas, vitaminas (B12, D, riboflavina), e cálcio, com atraso importante no crescimento e desenvolvimento psico-motor. Assim, estes lactentes devem ter acompanhamento nutricional especializado, fazendo suplementação adequada dos nutrientes essenciais em falta (Génova & Guyda 2007, Needlman 2000).

A par da alimentação é fundamental avaliar o crescimento e desenvolvimento do bebé, sendo o acompanhamento médico essencial nesta fase. A Direcção-Geral de Saúde (DGS) (Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil, Junho de 2013 - Norma da Direcção-Geral da Saúde nº 010/2013) recomenda a avaliação da criança em momentos chave: 1ª consulta idealmente nos primeiros 7-10 dias, 1 mês de vida, e aos 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18 e 24 meses. Estes primeiros 1000 dias são fulcrais para toda a vida do indivíduo e devem ser especialmente acompanhados e orientados. Nestas consultas são avaliados marcadores biológicos que alertam para eventuais riscos e desvios ao normal crescimento, como o peso, comprimento e perímetro cefálico. Estes marcadores são comparados com as curvas de crescimento da OMS de 2006 (em percentis) obtidas através do registo de crescimento de um grande grupo de lactentes saudáveis (8.500), dos vários

continentes, com aleitamento materno e meio socioeconómico favorável. Nas curvas verifica-se um maior crescimento nos primeiros meses, com desaceleração após os 8 meses. Esta desaceleração da velocidade de crescimento é fisiológica (“normal”) e corresponde habitualmente a uma diminuição também fisiológica do apetite do bebé. Quando essa desaceleração não ocorre e, pelo contrário, a criança aumenta de percentil progressivamente, devem ser tomadas medidas correctivas, pois sabe-se que isso pode aumentar o risco de problemas metabólicos na idade adulta (Péneau 2011).

Através das curvas de crescimento é determinado a que grupo de peso, comprimento e perímetro cefálico (percentil) pertence cada bebé, e como vai evoluindo. É importante que a criança tenha percentis semelhantes para as três variáveis de crescimento e que estes percentis se mantenham relativamente estáveis ao longo do tempo, ou seja, que não haja grandes subidas, nem grandes descidas de percentis. Subidas ou descidas superiores a 2 curvas devem ser vigiadas e podem implicar investigação específica. De facto, não é desejável o lactente não aumentar ou mesmo perder peso, mas também não é adequado um aumento demasiado rápido. O crescimento acelerado até aos 2 anos de vida aumenta o risco de obesidade e de doenças metabólicas (Barker et al 2005).

Desenvolvimento psico-motor

O padrão de desenvolvimento assume grande variabilidade entre crianças e as condições ambientais podem influenciar fortemente os processos de desenvolvimento, como já foi dito. Esta evolução contínua desde o nascimento e, já iniciada na vida fetal, designa-se *Desenvolvimento Psico-Motor*, e traduz a maturação do sistema nervoso condicionada por interações ambientais.

Sabe-se hoje que o RN já vê, conseguindo seguir com os olhos objectos de cor viva e mostrando preferência pela fixação de faces humanas e círculos concêntricos (especialmente círculos brancos e pretos), a uma distância de cerca de 20 cm que corresponde sensivelmente à distância da face da mãe quando o bebé se encontra ao colo e/ou a mamar (Needlman 2000). À medida que vai sendo exposto a diferentes estímulos visuais, vai-se consolidando a visão em toda a sua complexidade de conexões nervosas. Gradualmente o lactente vai conseguindo fixar mais objectos, por mais tempo, progressivamente a maiores distâncias, e vai

atribuindo significado ao que vê, ou seja, é capaz de os representar e de operar sobre as suas representações. Esta noção de permanência de objeto começa pelos 6 a 9 meses (Libertus & Needham 2010). Os sinais de bom desenvolvimento da visão incluem acompanhar pessoas e objectos a distâncias maiores, com movimento concomitante da cabeça, a partir das 4 semanas. Progressivamente, o lactente começa a interessar-se pelas suas mãos em movimento e por objectos ao seu alcance, conseguindo gradualmente controlo do movimento das mãos para agarrar e manipular objectos (Needlman 2000).

É particularmente importante a interacção com a mãe ou outro cuidador preferencial, uma vez que o bebé vai aprendendo a imitar e a interpretar as expressões faciais, o que é fundamental para o seu desenvolvimento e posterior interacção social. Um dos primeiros sinais de interacção é o sorriso intencional, associado a satisfação generalizada, e que surge habitualmente entre as 4 e as 8 semanas de vida, em resposta ao contacto visual com um dos cuidadores habituais.

Além da visão, todos os outros sentidos e capacidades motoras, estão em evolução. O controlo motor das mãos e o tacto, que traduzem integridade neuronal, são igualmente importantes e acompanham a maturação da visão. Quando o lactente começa a conseguir agarrar objectos (pelos 4 meses), em grande parte já domina a compreensão visual do espaço à sua volta e aprende progressivamente a levar os objectos à boca (4 a 5 meses). Ao levar objectos à boca, o lactente contacta com diferentes formas, texturas e sabores, o que contribui para o desenvolvimento simultâneo do tacto, visão (correspondência entre aspecto visual, formas e texturas) e sabor. Além disso, nesta altura começa também a descobrir os limites entre o seu corpo e os objectos externos a ele e vai tomando cada vez mais consciência de si próprio. A exploração do seu próprio corpo passa a envolver além das mãos, as orelhas, o nariz, os pés. Por outro lado, a manipulação dos objectos que agarra é fundamental para o desenvolvimento progressivo do controlo das mãos e dedos, com gradual evolução da motricidade, inicialmente mais grosseira e descoordenada, depois com controlo mais fino e harmonioso. Com cerca de 12 meses habitualmente já consegue virar páginas de um livro, com 13 meses riscar uma folha com lápis, a partir dos 15 meses fazer torres de cubos e a partir dos 2 anos, compor puzzles (Needlman 2000).

O controlo dos movimentos da cabeça (4 a 8 semanas de vida) também traduz o desenvolvimento do sistema nervoso e muscular, pois reporta aumento de força e capacidade de controlo dos músculos do pescoço e do tronco, permitindo rolar sozinho (5 a 7 meses), posteriormente sentar-se com apoio (6 a 8 meses) e mais tarde sentar-se sozinho (9 a 10 meses). Só depois desta competência adquirida, é que começa a poder sustentar o corpo nos membros inferiores e a ter coordenação suficiente para gatinhar (7 a 10 meses) e depois levantar-se (8 a 12 meses), andar apoiado (9 a 15 meses) e, mais tarde, andar sem apoio (12 a 18 meses) (Needlman 2000).

A audição é outro sentido em desenvolvimento progressivo que se inicia cedo na vida fetal e é fundamental para as competências verbais. O RN demonstra desde os primeiros dias de vida preferência pelas vozes femininas, sendo capaz de voltar os olhos nessa direcção. Mais tarde começa também a virar a cabeça e a conseguir localizar a origem dos sons (8-10 meses). Progressivamente começa a emitir sons e depois a balbuciar (6 meses), mais tarde responde a ordens verbais (7 a 10 meses) e reage a ordens simples, como o “não” (7 a 9 meses). Pelos 9 meses pode responder à chamada do seu nome. As primeiras palavras surgem aos 12 a 15 meses, mas a construção de frases simples é mais comum cerca dos 20 meses. Habitualmente só pelos 30 e 36 meses a linguagem atinge maior desenvolvimento (Needlman 2000).

Socialização

A interacção com os outros começa também desde o nascimento, porém, nas primeiras semanas o RN não consegue manter-se mais de 40 min consecutivos acordado e atento ao exterior. Habitualmente, o RN oscila entre 6 estados de comportamento: sono calmo, sono agitado, sonolência, alerta / atento e calmo, “rabugento”, e choro. Os períodos de choro são habitualmente mais intensos e demorados por volta das 6 semanas de vida (cerca de 3 horas por dia), e depois diminuem gradualmente. Os momentos em que está calmo e alerta são os mais favoráveis à interacção com as outras pessoas. Progressivamente vai controlando melhor a transição entre os vários estádios e permanecendo mais tempo alerta e calmo, interagindo durante mais tempo e mais conscientemente com os outros, e respondendo de forma adequada ao “tom emocional” com que comunicam com ele.

O interesse por tudo à sua volta vai-se sedimentando. O estabelecimento de associações, e não avaliações sociais como alguns autores defenderam no passado, vai moldando comportamentos (Scarf et al 2012).

Após o período inicial de exploração do mundo que o rodeia através da sensibilidade oral, entra num período em que atira objectos para o chão (a partir dos 9 meses). Esta nova etapa associa-se, por um lado, com a já falada noção de permanência de objecto, por outro, com competências de “causa-efeito”, e ao atirar objectos ao chão, está também a estabelecer uma interacção através do “jogo atira-apanha”. Também por volta dos 9 meses o lactente começa a reagir ao “estranho” e a demonstrar a chamada “ansiedade de separação”, podendo chorar à aproximação de pessoas não familiares e principalmente ao afastamento dos pais. Simultaneamente o lactente está a tomar consciência de si próprio, e a partir dos 9-12 meses começa a demonstrar as suas vontades e intenções, nomeadamente a mostrar sinais de afirmação própria. O início da “Era das Birras” poderá dar os primeiros sinais, mas será mais pelos 2 anos que a criança deliberadamente reage à frustração usando comportamentos negativos. Este poderá ser um período difícil mas, desde que o comportamento opositivo e afirmativo se mantenha dentro de limites razoáveis, corresponde a um desenvolvimento esperado e adequado. É fundamental que os pais mostrem nesta fase, limites firmes bem estabelecidos, ajudando o RN a desenvolver-se como pessoa responsável e bem adaptada.

Este segundo período de “ansiedade de separação” e necessidade de grande proximidade dos pais, principalmente da mãe que ocorre pelos 18-24 meses. E traduz-se muitas vezes em birras, particularmente à hora de deitar. Algumas crianças recorrem a um objecto favorito de conforto (fralda, cobertor ou brinquedo), chamado “objecto de transição”, um elemento indutor de segurança. Este será relevante até à transição definitiva para o pensamento simbólico, altura em que a representação simbólica dos pais fica estabelecida e interiorizada. Esta transição traduz-se, também a partir dos 18 meses, no início de “jogos de faz-de-conta” com os seus brinquedos (Needlman 2000).

O sono

Um recém-nascido saudável dorme cerca de 16 horas por dia; entre os 2 e 6 meses cerca de 14 a 16 horas por dia (9 a 10 horas durante a noite); entre os 6 meses e 2

anos de idade cerca de 13 a 14 horas (10 a 11 horas nocturnas). O electroencefalograma de sono mostra pelos 4-6 meses um padrão maturo com demarcação clara entre sono rápido (REM) e 4 estadios de sono lento (não REM). Apesar disso, os ciclos de sono são ainda curtos (50 a 60 minutos), quando comparados com o adulto. Daí que os bebés tenham mais períodos de sono leve, acordando mais facilmente e várias vezes durante o sono. De resto, o ciclo luz-sombra, resultante da interacção da retina com os núcleos supra-quiasmáticos do hipotálamo e que condiciona o ciclo do sono, só se estabelece progressivamente após o nascimento (Knutsson et al 1997). A importância do sono ficou evidente num estudo prospectivo que constatou aumento do risco de morte em qualquer idade adulta principalmente em homens que na infância tinham períodos de sono mais curtos ou mais longos do que o esperado, sugerindo que o padrão do sono pode ser um aspecto comportamental vital e um indicador de padrões de saúde (Duggan et al 2014).

Infantário, creche ou outros cuidadores

A ida para o infantário ou creche, ou colocação ao cuidado de outros cuidadores (familiares, ama, entre outros), depende essencialmente das circunstâncias de vida da família. Em alguns países existe uma intervenção governativa mais forte em termos de flexibilidade de horários e diversidade de escolhas laborais, que não existem em Portugal. De facto, actualmente no nosso país é muito frequente nas grandes cidades a mãe ter que trabalhar a tempo inteiro a partir dos 4-6 meses após o parto, em alguns casos mesmo antes disso.

Até aos 2-3 anos a creche ou infantário pode trazer o risco de transmissão de doenças infantis variadas. Alguns estudos apontam também para maiores índices de agressividade em crianças que iniciaram o infantário cedo (Loeb et al 2007). No entanto, se a creche for de boa qualidade e se frequentada até 7 horas por dia pode trazer benefícios para o desenvolvimento infantil (especialmente para aquisição de competências sociais, linguísticas e motoras). Alguns estudos sugerem mesmo um melhor desenvolvimento global e melhor socialização de crianças que frequentaram infantários de qualidade desde idades inferiores a 3 anos (Sylva et al 2004). As crianças aprendem com os pares e com as educadoras especializadas (educação e desenvolvimento) que conhecem estratégias para a promoção do

desenvolvimento. Qualquer creche de boa qualidade pode ser um espaço importante de compensação para crianças com problemas de desenvolvimento decorrentes de problemas sociais (e.g., más condições sócio-económicas, distúrbios parentais). Por vezes é a única estratégia para ajudar crianças em risco. As equipas de intervenção podem mesmo trabalhar em articulação com os educadores de infância. As crianças com perturbações do desenvolvimento, como perturbações do espectro autista, podem ser mais precocemente detectadas. Em Portugal, dois terços destes problemas são sinalizados pelas educadoras de infância (ver dados do SNIPI) e em crianças de origem minoritárias, pode ser uma forma essencial de introdução à língua local.

A escolha da creche deve ter em conta aspectos práticos (localização, preço), mas também a formação das educadoras, o número de lactentes por cuidador, a estabilidade do pessoal, a higiene, as dimensões, a iluminação e segurança das instalações, a qualidade alimentar e a existência de materiais lúdicos adequados.

Desvios do desenvolvimento e doenças físicas

Durante os primeiros meses de vida é possível detectar desvios ao normal desenvolvimento, sendo estas crianças idealmente sinalizadas e orientadas para consultas especializadas.

As crianças com antecedentes de prematuridade ou com baixo peso para a idade gestacional, são especialmente vulneráveis a doenças físicas e a desvios do desenvolvimento considerado adequado. Nestes casos será fundamental um acompanhamento em consulta de pediatria e desenvolvimento, habitualmente disponíveis em hospitais com unidades pediátricas. Adicionalmente, neste período inicial de vida, a criança é especialmente sensível à ocorrência de doenças de origem infecciosa, particularmente após o início de frequência de creche ou infantário.

Em grande parte dos episódios de doença, particularmente nas primeiras semanas de vida, é necessária a avaliação pelo médico assistente, para exclusão de doença grave e eventual intervenção terapêutica. Assim, é fundamental a existência de um médico que, além de observar a criança nas idades-chave para avaliação regular do seu crescimento e desenvolvimento, a examina nas situações de doença.

Progressivamente, os episódios de doença aguda vão diminuindo, e os cuidadores também vão conseguindo avaliar com mais facilidade a gravidade das situações e actuar em conformidade.

Conclusão

Tendo em conta a importância deste período da vida do indivíduo para o seu futuro e, por consequência, para as futuras sociedades, é fundamental a existência de estratégias e implementação de valores que ajudem nas decisões parentais (mães e pais), quanto ao acompanhamento dos filhos, em especial nos primeiros dois anos de vida.

Pontos a reter:

1. Avaliar o comportamento do feto informa sobre o seu desenvolvimento
2. O recém-nascido já tem muitas competências
3. É fundamental a vinculação à mãe ou ao principal cuidador
4. Os percentis de crescimento devem manter-se estáveis ao longo do tempo
5. O desenvolvimento nos primeiros anos deve ser monitorizado

Secção 6

Reformulando o seguimento obstétrico

Teresa Ventura MD PhD

Face aos actuais conhecimentos científicos aqui apresentados, relativos à influência do meio intra-uterino e dos primeiros dois anos de vida na vida do adulto, é natural questionarmo-nos sobre o que fazer para englobar estes conhecimentos de forma a tirar deles o melhor partido, beneficiando toda a sociedade. O objectivo desta Secção é formular sugestões que possam ser ponto de partida de debate e uma ajuda na elaboração de consensos e procedimentos.

Intervenção Nutricional na Gravidez

Mónica Pitta Grós Dias

As questões nutricionais são um aspecto que importa rever. Vimos na Secção 2 como é relevante o estado nutricional da grávida. Apresentam-se aqui algumas noções práticas de nutrição na grávida que é importante divulgar. Já vimos que a intervenção nutricional precoce, num período crítico e específico do desenvolvimento (janela de oportunidade), acarreta um efeito duradouro ao longo da vida do indivíduo, predispondo-o ou não a determinadas doenças (Barker 2007). A forma como a grávida se alimenta, marca o desenvolvimento do feto e tudo leva a crer que pode ser determinante para o proteger de várias patologias crónicas não transmissíveis. A nutrição fetal, que lhe chega pela mãe, é onde tudo começa.

É por isso importante que a grávida, ou a mulher que pense em engravidar, tenha boas indicações nutricionais já que os primeiros dias após a concepção são talvez dos mais importantes (Davenport & Cabrero 2009). A ingestão energética deve assegurar, nas mulheres normoponderais, o ganho de peso adequado ao Índice de Massa Corporal (IMC) prévio à gravidez e garantir um parto de termo sem complicações. Em média uma mulher não grávida com IMC normal deve ingerir 1800kcal a 2000kcal / dia.

As *necessidades energéticas* variam ao longo da gravidez: no 1º trimestre são iguais às das mulheres não grávidas, já no 2º trimestre requer um aporte extra de 340kcal /dia e no 3º trimestre de gravidez o aporte extra deve ser de 452kcal /dia.

A recomendação de *proteína* para mulheres adultas não grávidas é de 0,8g /kg/dia. Segundo a DDR (Dose Diária Recomendada), as mulheres grávidas necessitam de 1,1g de proteína/kg/dia. É, pois, necessário o aporte extra de 6g de proteínas por dia.

A ingestão de *lípidos* durante a gravidez e amamentação influencia o crescimento, desenvolvimento e saúde da criança. As recomendações para ingestão de gordura durante a gravidez, são de 20 a 35% do valor energético total (VET) diário. É de salientar a importância da recomendação da quantidade de ácidos gordos de cadeia longa (n-3), no mínimo 200mg de ácido docosahexaenóico (DHA) /dia. Na prática deve-se recomendar duas porções de peixe de água salgada/semana (uma porção de peixe gordo, como por exemplo: salmão, sardinha, atum). Um aumento da ingestão de DHA pela grávida aumenta o fornecimento deste ácido gordo ao feto e ao lactente, otimizando o desenvolvimento da acuidade visual, funções cognitivas, maturidade dos padrões do sono, atividade motora espontânea e a imunidade (Walsh & McAuliffe 2014). Estudos sobre os efeitos benéficos da suplementação de *ácidos gordos n-3* na gravidez, mostram uma associação desta suplementação com um leve aumento do peso à nascença e diminuição do risco de RN pré-termo (Nash et al 2013). Existe também um aumento da necessidade do consumo de alimentos ricos em certas vitaminas e minerais. Segue-se uma lista de noções básicas sobre nutrientes a que qualquer grávida deve ter acesso.

Vitaminas

Tiamina (B1) e Riboflavina (B2): as necessidades de tiamina e riboflavina estão aumentadas, uma vez que são necessárias para a libertação de energia celular.

Fontes de tiamina: cereais integrais e a carne. *Fontes da riboflavina*: hortaliças verdes, carne, lacticínios e levedura de cerveja.

Vitamina C: a necessidade de vitamina C está aumentada, particularmente no último trimestre por estar associada ao rápido crescimento do feto nos últimos meses de gravidez. Esta aumenta ainda a absorção de ferro não-heme. *Fontes*: Frutas e sumos de frutas (laranja, tangerina, tangerina, limão, kiwi, morango), brócolos, espinafres, couves, agriões, tomate, pimento.

Ácido Fólico: essencial à divisão celular. A deficiência nesta vitamina pode levar a defeitos no encerramento do tubo neural, aborto espontâneo, restrição de

crescimento, pré-eclâmpsia, anemia megaloblástica (mãe) (Wilson et al 2003). As Recomendações de Ingestão Dietética (DRI) de ácido fólico para todas as mulheres em idade fértil que planeiam engravidar incluem um suplemento de 400µg /dia e de 600µg durante a gravidez. A suplementação deverá começar no mínimo um mês antes da concepção e prolongar-se, pelo menos, até às 12 semanas de gravidez. O Folato é a forma sintética do ácido fólico e mais biodisponível encontrada naturalmente nos alimentos. *Fontes:* extrato de levedura, gérmen de trigo, carne de bovino, vegetais de folha verde escura, leguminosas secas, soja, amêndoas, amendoins, arroz integral e alguns cereais.

Vitamina A: está diferenciada em duas formas: retinol (alimentos de origem animal) e carotenoides precursores da vitamina A (frutos amarelo-laranja, cenouras e vegetais de folha verde escura). Na forma de retinol deve ser limitada. Estudos epidemiológicos em humanos mostram que a exposição a elevadas doses desta vitamina durante a gravidez, mesmo que em doses farmacológicas, pode ser teratogénica (Mills et al 2007). Evitar o consumo de alimentos muito ricos nesta vitamina: fígado e produtos derivados (e.g., patê de fígado), suplementos multivitamínicos que contenham vitamina A, suplementação com óleo de peixe, também rico em vitamina A. Todos eles podem ser prejudiciais ao feto.

Vitamina D: participa na homeostasia do cálcio e na mineralização óssea. A prevalência de défice de vitamina D nas mulheres em idade fértil, gravidez e infância e o aumento da incidência de raquitismo é um problema de saúde pública. O défice nesta vitamina está associado a problemas na grávida (eg, gestações mais curtas, pré-eclâmpsia) e no feto (hipocalcemia/raquitismo e baixa estatura) (Marshall et al 2012). *Fontes:* óleos de fígado de peixe, peixes gordos (salmão, sardinha, cavala, sarda), gema de ovo, leite, manteiga, margarina.

Minerais

Cálcio: o aumento da concentração de 1,25-dihidroxitamina D3 sintetizada pela placenta aumenta a absorção de cálcio. A densidade óssea diminui durante o 1º trimestre de gravidez para fornecer as reservas de cálcio suficientes ao feto. As recomendações de cálcio para as grávidas são iguais às das restantes mulheres adultas: as DRI são de 700mg e a Ingestão Adequada (AI) 1000mg /dia. *Fontes:* produtos lácteos. *Fontes alternativas de cálcio:* leguminosas, soja e os produtos de

soja fortificados com cálcio, frutos oleaginosos, frutos secos, vegetais de folha verde escura, peixes com espinhas, alimentos feitos com farinhas enriquecidas.

Ferro: as necessidades de ferro estão aumentadas para assegurar o desenvolvimento do feto e da placenta e produção de eritrócitos. O feto acumula a maioria do ferro no último trimestre de gravidez a partir das reservas de ferro maternas. A Recomendação Dietética Adequada (RDA) inclui um suplemento diário de ferro de 27 mg. Há dificuldade em alcançar as recomendações deste mineral exclusivamente através da alimentação, sendo em geral necessária a suplementação. *Fontes:* carnes vermelhas magras, aves, peixe, gema de ovo, leguminosas, vegetais de folha verde escura, pão e “cereais de pequeno-almoço” fortificados, frutos secos e nozes.

Zinco, cobre e magnésio: as necessidades destes minerais estão ligeiramente aumentadas durante a gravidez. *Fontes de zinco:* carne bovina magra, aves, peixe, leite e ovos, feijão, nozes, amendoins, cereais de grãos integrais e produtos feitos a base de soja. *Fontes de cobre:* carnes, nozes, grãos de cereais e leguminosas.

O *magnésio* é necessário para o crescimento fetal. Autores sugerem que suplementação com magnésio durante a gravidez está associada à baixa incidência de pré-eclâmpsia e de atraso de crescimento intra-uterino, embora estes dados não sejam consensuais (Schoenaker et al 2014, Makrides et al 2014). A suplementação de magnésio é importante na diminuição das contrações uterinas. As RDA para o magnésio são de 350mg. Uma ingestão adequada de magnésio consegue-se através de uma alimentação variada que inclua nozes, leguminosas, cereais integrais, hortaliças de folhas escuras.

Sódio: durante a gravidez, o metabolismo do sódio está alterado, no entanto os mecanismos compensatórios mantêm o equilíbrio de fluidos e eletrólitos. As recomendações para o sódio são iguais às das restantes mulheres adultas: 2300mg/dia.

Recomendações Dietéticas Gerais durante a gravidez:

- ✓ Fazer cerca de 6 refeições por dia, não ficando mais de 3 horas sem comer durante o dia e mais de 8 horas durante a noite;
- ✓ Comer devagar, mastigar bem os alimentos e evitar o *stress* durante refeição;
- ✓ Ingerir no mínimo 2L água por dia;

- ✓ Ingerir sopa, legumes ou salada à refeição, porque fornecem fibra;
- ✓ Lavar e desinfetar os alimentos que são ingeridos crus (ex: legumes e frutas);
- ✓ Ingerir leite ou derivados três vezes por dia, devido ao seu aporte em cálcio;
- ✓ Consumir 3 a 4 peças de fruta por dia;
- ✓ Variar os tipos de confeitaria, entre cozidos, assados, grelhados e estufados;
- ✓ Não consumir fritos mais do que uma vez por semana;
- ✓ Dar preferência ao azeite em detrimento de outras gorduras;
- ✓ Consumir peixe rico em omega-3: salmão, sardinha, arenque, sarda, cavala, atum (2 vezes por semana);
- ✓ Retirar sempre a gordura visível da carne e evitar as partes queimadas;
- ✓ Moderar a adição de sal (adicionar ervas aromáticas e especiarias) para evitar a hipertensão arterial;
- ✓ Moderar o consumo de cafeína (máximo dois cafés por dia).

Suplementação

Para além da importância da suplementação em ácido fólico e ferro, uma alimentação completa e equilibrada que permita um ganho ponderal adequado, deve fornecer as vitaminas e os minerais suficientes para a grávida. A suplementação com antioxidantes parece reduzir o risco de pré-eclâmpsia e o baixo peso à nascença, embora os eventuais efeitos preventivos ou terapêuticos das vitaminas antioxidantes, nomeadamente C e E, permanecem controversos. Estudos de revisão mostram não haver evidência de benefício quanto à ingestão de antioxidantes acima das doses recomendadas, não havendo recomendações relativas a grávidas (Chmurzynska 2010). Algumas situações justificam suplementação multivitamínica e mineral: é o caso das mães subnutridas, da gestação múltipla e das mães dependentes de tabaco, álcool ou drogas. Em grávidas vegans deve ser dado suplemento de vitamina B12 e vitamina D ao longo de toda a gravidez. Grávidas infetadas pelo VIH (vírus de imunodeficiência humana), especialmente as que fazem tratamento anti-retroviral, também beneficiam de suplementação multivitamínica.

Uma proposta de vigilância integrada

Teresa Ventura MD PhD

A vigilância da gravidez actualmente, em geral, dá continuidade a práticas de há muito tempo e traduz-se por vezes em algoritmos de procedimentos e de exames complementares, que esquecem as características específicas e a individualidade da mulher. A Figura 2 resume um modelo integrativo de todos os cuidados que deveriam ser tidos em conta no seguimento de uma grávida. Apresenta-se em traços gerais uma proposta que se poderá chamar de “*Vigilância Integrada da gravidez*”.

Relativamente aos **cuidados pré concepcionais**, a Direcção-Geral da Saúde (DGS) tem diversas publicações quer no seu site (www.dgs.pt), quer no microsite interno da Saúde Reprodutiva que disponibiliza informação adequada e orientações nesta área.

As **questões laborais** são reconhecidamente um problema para a grávida portuguesa, independentemente da legislação que apoia a gravidez e das entidades que centralizam informação ou sinalização de casos (e.g. CITE – Comissão para a Igualdade no Trabalho e no Emprego. Acessível em www.cite.gov.pt). Qualquer grupo de trabalho nesta área tem uma capacidade de acção limitada, pois o que vemos na prática clínica diária revela que a raiz do problema está na mentalidade estrutural da população. Os patrões não gostam de trabalhadoras que tenham de faltar para ir a consultas ou exames, não aceitam mudar as tarefas a uma funcionária e colocá-la num local menos exigente fisicamente, nem aceitam que a funcionária tenha de comer a horas certas ou que tenha de picar o dedo quatro vezes ao dia para avaliar a glicémia, isto a título de exemplo. Se o tempo de gravidez pode constituir por si só, um risco de despedimento ou atitudes de má vontade do patrão, os primeiros tempos de vida do filho constituem uma preocupação baseada na realidade. Utilizar o tempo que oficialmente está determinado que a mãe fique em casa com o filho, pode não ser viável nas profissões liberais e nas mulheres que trabalham por conta própria. Se os pais tiverem profissão semelhante têm os mesmos condicionalismos e a licença de paternidade não pode ser utilizada. Pesa ainda o facto de, sempre que a criança estiver doente, a mãe ter que faltar ao trabalho se não houver apoio de avós – ou porque estão longe ou porque estão a

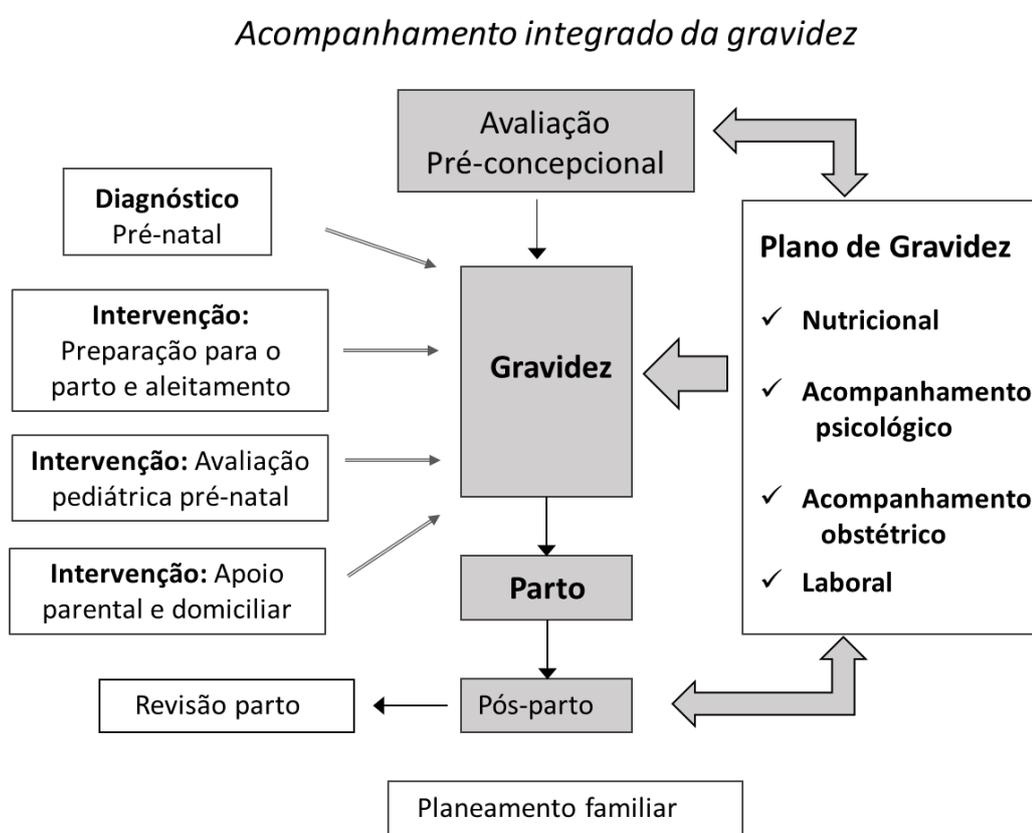
trabalhar. A população feminina jovem valoriza muito uma carreira profissional onde quer ter sucesso mas as condições estruturais da sociedade portuguesa são-lhe adversas.

Na verdade, na nossa prática clínica e na nossa vida diária, damos-nos conta que existem situações laborais de pressão excessiva e de perseguição ou mesmo assédio por parte dos patrões (homens e mulheres) quando sabem ter uma funcionária grávida. Estas situações de *bullying* e *harassment* laboral levam inevitavelmente a *stress* mais ou menos intenso e mais ou menos prolongado na grávida, com todas as potenciais consequências adversas nos descendentes e a longo prazo, que foram apresentadas já em capítulos anteriores. É certo que há legislação e alguma protecção legal, mas é ainda muito limitada. As pessoas que não têm contratos permanentes estão completamente desprotegidas. E mesmo as que estão cobertas por alguma forma de protecção, são apenas protegidas de despedimento, mas não têm forma de se defender do *bullying* e/ou *harassment* a que são frequentemente sujeitas, o que implica viver com elevados níveis de medo e *stress*. Por estes motivos, o sistema judicial deveria dar maior protecção à maternidade e estas atitudes patronais deveriam ser mesmo criminalizadas. Na verdade, o impacto a longo prazo e transgeracional que o *stress* na grávida pode causar, deveria fazer-nos pensar a todos numa nova forma de encarar a gravidez. A grávida deveria ser vista pelas entidades empregadoras e pela sociedade como um património do futuro no presente e beneficiar de um estatuto especial de protecção e apoio. Todos os cidadãos deveriam estar conscientes desta importância e da sua influência no desenho das futuras gerações. Faria ainda sentido que a própria legislação contemplasse benefícios para os empregadores de mulheres grávidas como forma de incentivo e de reconhecimento colectivo.

Por outro lado, os actuais benefícios monetários disponibilizados às famílias podem ser algum incentivo para certos grupos populacionais, mas não para outros. Se excluirmos a actual crise financeira que, na prática, pode limitar de modo irreversível a natalidade em Portugal – quem não tem perspectivas de emprego e não pode pagar casa nem é autónomo economicamente, não aspira a ter filhos – então poderíamos dizer que a real diversificação e flexibilização de horários, dando possibilidade tanto à grávida, como depois à mãe ou mesmo ao pai, de trabalhar a

tempo parcial, de ajustar a sua vida profissional às novas condições familiares, talvez fosse a melhor medida isolada para reverter este desinvestimento na gravidez em Portugal. A Figura 2 esquematiza uma proposta de acompanhamento da grávida em que os diversos aspectos a ter em conta são planeados de forma integrada desde início.

Figura 2 – Proposta de acompanhamento da gravidez planeado por objectivos e com cuidados integrados



Na pré-concepção ou na primeira consulta da gravidez propõe-se uma avaliação e caracterização multidisciplinar, devendo a grávida ficar com um plano de gravidez quanto a cuidados nutricionais (indicados por nutricionista), cuidados de aspectos emocionais (com base no perfil psicológico detectado), plano obstétrico (organização de acompanhamento periódico exclusivamente por médico ou partilhado por enfermeira especialista), e plano laboral contendo recomendações sobre possibilidades ou contra-indicações daquela grávida para determinadas

tarefas. Este plano inicial incluiria desde logo agendamento de *follow-up* nas áreas identificadas como mais vulneráveis.

No plano de gravidez inicial, deveriam ainda ser incluídos os tempos e os exames propostos para a realização de ecografias ou diagnóstico pré-natal, preparação para o aleitamento materno, o programa calendarizado de preparação para o parto, marcada a consulta de avaliação pediátrica pré-natal para o início do terceiro trimestre, e calendarizado o apoio social e domiciliário quando considerado conveniente. Este plano de gravidez deveria contemplar todo o período da gravidez, parto e primeiros dois meses pós-parto, até à revisão da puérpera, já que todo este tempo é essencial para a saúde da mulher e do seu filho. Os cuidados pediátricos, entretanto seriam calendarizados de acordo com as directivas actuais e já praticadas quer nos cuidados primários de saúde, quer noutros locais mais diferenciados em pediatria.

O plano de acompanhamento psicológico deveria também prolongar-se para além deste período em casos vulneráveis sinalizados, por exemplo, situações de violência doméstica, associadas a graves situações de medo e de ansiedade.

Nesta perspectiva, seria ainda de introduzir a figura da *gestora da grávida*, certamente encarnada por uma enfermeira cuidadora e organizada, que integraria todos os aspectos de acompanhamento e servindo de ponte facilitadora para as diversas áreas do plano individual de cuidados.

Esta maneira de ver o seguimento da gravidez é muito mais exigente sob o ponto de vista do envolvimento dos cuidados de saúde, já que requer técnicos de várias áreas a trabalharem de uma forma multidisciplinar integrada numa fase inicial e depois de forma transdisciplinar e a longo prazo. Quer os cuidados primários de saúde quer os cuidados hospitalares deveriam ser reestruturados em saúde materna, tendo novas linhas de orientação mais atentas e abrangentes, pois o investimento feito nos primeiros mil dias da vida, ou seja, da concepção aos dois anos de vida, são fulcrais para toda a vida do indivíduo, trazendo afinal benefícios a toda a sociedade.

Secção 7

O feto, o cidadão - *Responsabilidade parental pela vida intra-uterina*

Jorge Marques da Silva PhD

Introdução

Ao longo deste livro demonstra-se que a vida intrauterina marca de forma indelével o futuro das pessoas e, por extensão, das sociedades. Na fase intrauterina e nas primeiras fases da infância, a futura pessoa/indivíduo não tem capacidade de se responsabilizar pela sua existência e pelo seu futuro. Essa responsabilidade cabe a terceiros, a vários actores sociais e à sociedade no seu todo e, sobretudo, aos pais. Esta secção trata da responsabilidade parental em, durante a gestação, proporcionar, e no que deles não depende, garantir que são proporcionadas por terceiros, as condições que maximizem a qualidade de vida da pessoa em formação. Este texto é enformado por uma perspetiva da Bioética e, portanto, a responsabilidade aqui aludida é, sobretudo, responsabilidade moral e só pontualmente referiremos também a responsabilidade jurídica.

O estatuto moral do embrião

O problema do estatuto moral do embrião tem sido objeto de um longo debate, largamente inconclusivo. É um assunto que divide fortemente a sociedade, sobretudo quando enquadrado no contexto da interrupção voluntária da gravidez, mas também, em menor proporção, no contexto da investigação com células estaminais embrionárias e, marginalmente, no que respeita aos embriões excedentários da fertilização *in-vitro*. Em parte, diferenças na forma como o estatuto moral do embrião é encarado nestas três situações, resultam de diferenças no conflito entre os interesses deste e o direito da grávida decidir sobre o seu corpo (Isaacs 2003). É – praticamente - consensual que um nascituro reúne o estatuto moral de uma pessoa adulta. O que divide a sociedade é a forma como esse estatuto é adquirido: se por inteiro no momento da fecundação, se gradualmente, durante o desenvolvimento embrionário, se apenas se materializa

instantaneamente no momento do nascimento (Flower 1989).² Esta última visão é defendida por, no entendimento de alguns autores, ser o momento em que o feto se transforma num ser social, o que lhe confere direitos morais (Isaacs 2003). Uma consequência desta visão é que seria moralmente legítimo interromper uma gravidez (saudável) no final do período de gestação mas ilegítimo eliminar um recém-nascido. Parece existir, contudo, uma diferença moralmente muito significativa entre a interrupção da gravidez nos estádios iniciais e na sua fase final (Isaacs 2003). Este texto não trata, porém, do estatuto moral do embrião, embora este seja relevante para o que aqui se discute.

Responsabilidade pela futura pessoa

A três distintas visões sobre o valor moral do feto são particularmente importantes para a avaliação das ações com efeito imediato sobre ele – designadamente a interrupção da gravidez. Como afirma Isaacs (2003), se o feto possui direitos morais plenos, tem que ser encarado como uma entidade diferente da mãe, fazendo com que a mulher grávida inclua dois pacientes diferentes. Os conflitos morais surgem quando a autonomia da mãe – o direito a viver de acordo com as suas preferências – colide com os interesses do feto.

Do que este texto trata é da responsabilidade parental e social para com uma pessoa futura. Trata-se de uma responsabilidade prospetiva (que poderá ser reclamada retrospectivamente, como já tem acontecido) que enferma de algumas dificuldades metafísicas, análogas às que, no contexto do desenvolvimento sustentável, surgem quando se enunciam responsabilidades para com as gerações futuras – dificuldades que se podem enunciar da seguinte forma: como podemos ser responsáveis por entidades não-existentes?³ Trata-se, aqui, de definir os limites na restrição de autonomia a que se devem sujeitar as mulheres grávidas, em nome

² Na realidade, têm sido considerados vários momentos importantes para o estatuto moral do embrião: a fertilização, momento em que o embrião adquire o genoma completo; a nidação, fase em que o embrião se implanta no útero; perda da possibilidade de se gerarem gémeos idênticos, i.e., aquisição definitiva da individualidade, que se concretiza cerca de duas semanas após a fertilização; aparecimento dos movimentos fetais às 6 ou 7 semanas de gestação; aquisição de forma distintamente humana, algumas semanas mais tarde; ou o nascimento.

³ Este problema não se coloca àqueles que consideram que, no momento da fecundação, se forma uma pessoa com estatuto moral pleno.

dos futuros interesses do feto. Esses limites são, em larga medida, impostos ou, pelo menos, sugeridos, por médicos e outro pessoal de saúde. De facto, a reprodução humana é hoje uma área médica bem estabelecida, mas a ideia de que é legítimo interferir ou controlar a gestação é ainda controversa em muitas sociedades (Bateman 2002). Reconhece-se a qualquer pessoa, no exercício da sua autonomia, o direito de fumar, ainda que isso prejudique a sua saúde. Mas se um grávida fumar, isso prejudicará a saúde do feto, ainda que moderadamente (Isaacs 2003). Deve a autonomia da mulher- isto é, a sua capacidade de escolha – ser limitada face ao (moderado) impacto que a sua ação teria na saúde do feto? E quando o impacto, ao invés de moderado, é severo? A ingestão de álcool, sobretudo quando excessiva, pode causar danos cerebrais ao feto; esses danos podem traduzir-se num conjunto de condições designadas por Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD), que nas suas condições mais severas podem afetar de tal modo as capacidades cognitivas dos indivíduos que alguns juristas defendem que devem ser considerados inimputáveis quando cometem algum crime (Mitten 2004); acresce que os custos para criar uma criança com FASD são extremamente elevados e invariavelmente suportados, pelo menos em larga medida, pela sociedade (Gearing et al 2005); o consumo de cocaína pode impedir o fornecimento de sangue ao cérebro do feto, causando a sua morte (Isaacs 2003); ou, sobretudo quando acompanhado pelo consumo de opiáceos, pode comprometer a regulação psicológica e comportamental da futura criança, condições influentes na qualidade das aprendizagens iniciais (Conradt et al 2013). Será que, nestas circunstâncias, se justifica a imposição de restrições comportamentais à mulher grávida, e sanções a quem prejudica a saúde do feto? Aparentemente, algumas sociedades pensam que sim: no Japão, os obstetras consideram as grávidas responsáveis por manter os parâmetros fisiológicos dentro de valores adequados para o desenvolvimento do embrião, devendo seguir estritamente um vasto conjunto de instruções que lhes são fornecidas – sugerindo a perspetiva de que as narrativas médicas encaram o corpo da mulher como o meio físico e psicológico ao serviço do desenvolvimento do feto (Ivry 2007); nos Estados Unidos, mulheres que prejudicaram o desenvolvimento cerebral dos fetos através do consumo de cocaína receberam pesadas penas de prisão (até 12 anos). Nesse país, aliás, têm decorrido, embora raramente, acções judiciais interpostas por filhos portadores de algum grau de deficiência, contra os

médicos que acompanharam a sua gestação, ou mesmo contra os pais, a quem responsabilizam pela sua qualidade de vida diminuída e perda de identidade. Essas acções, designadas “acções por vida indevida” (*wrongful life suit*) referem-se geralmente a danos inerentes às condições de concepção (como, por exemplo, anomalias genéticas parentais não detetadas ou não valorizadas), excluindo os danos eventuais ocorridos na fase de vida intrauterina (Shiffrin 1999). Não obstante, admite-se que danos sofridos durante a gravidez possam igualmente diminuir a futura qualidade de vida e perturbar a identidade das pessoas, podendo gerar acções judiciais do tipo indicado (McMahan 1998). Mais, evidências recentes sugerem até que o estado nutricional das mães no momento da concepção pode afetar o epigenoma do feto, condicionando o seu desenvolvimento cerebral e provocando diminuição funcional permanente (Dominguez-Salas et al 2014), o que eventualmente altera as condições de responsabilidade moral: a mulher já não seria apenas moralmente responsável pelo embrião ou feto que transporta no útero, tornar-se-ia responsável por um potencial embrião (embora, aqui de forma ainda mais premente, surjam as dificuldades inerentes à responsabilização por uma entidade inexistente). Talvez se deva, alternativamente, considerar que estes novos dados criam ou reforçam a responsabilidade da mulher pelo seu “estado reprodutivo” – que se traduziria em responsabilidades secundárias difusas para com ela própria, para com o futuro embrião e para com a sociedade.

Para além dos atrás indicados, há outros problemas com a coerção maternal, nomeadamente na dificuldade em definir o que é significativamente prejudicial para o feto (Isaacs 2003). E podemos mesmo especular sobre as obrigações da mãe em proporcionar o que é benéfico para o feto, isto é, aquilo que poderia conferir características à futura pessoa acima do normal. Este problema, o do melhoramento, tem sido discutido sempre no contexto específico do melhoramento genético, e no pressuposto de que é vontade parental proporcioná-lo, questionando-se sobre a legitimidade moral dessa vontade (Wasserman 2003). Mas nada impede que se estenda a discussão a outras formas, não-genéticas, de melhorar as capacidades da pessoa futura (nutricionais, epigenéticas?), e na perspetiva inversa: sobre a obrigação parental em proporcionar esse melhoramento. Uma situação que se distingue ainda das acima descritas, por se referir à autonomia de aceitar ou

rejeitar terapêuticas, é a que concerne a grávidas diabéticas. Sabendo que o controlo da diabetes da mãe influi na saúde do feto, será legítimo forçar a mães a tomar insulina? Uma situação de certo modo análoga é a que respeita às grávidas seropositivas. Se receberem medicamentos anti-retrovirais durante a gestação e durante o trabalho de parto (de acordo com os protocolos actuais), o mesmo para o bebé nos primeiros tempos de vida, e se forem sujeitas a parto por cesariana quando a carga viral é elevada, e adotarem aleitamento artificial, o risco de transmissão da doença cai para menos de 1% (Briand et al 2013). Se uma mulher informada e competente recusar a toma de anti-retrovirais ou o parto por cesariana, deve ser forçada a aceitá-los? A um bebé que desenvolva SIDA será prestada assistência médica, com ou sem consentimento da mãe - e se se admitem intervenções compulsivas para prevenir o abuso ou negligência infantil, seria estranho que assim não fosse. Mas se se impõe tratamento ao bebé e não os procedimentos preventivos à grávida, estaremos a admitir que o valor moral é adquirido no momento do parto. Nos Estado Unidos e na Austrália a adoção das medidas descritas tem sido judicialmente imposta a grávidas seropositivas (Isaacs 2003). E quanto às opções religiosas da mãe? É aceite que, com base no Princípio da Autonomia, que uma Testemunha de Jeová adulta pode recusar uma transfusão sanguínea, ainda que isso coloque a sua vida em risco. Mas, uma vez mais nos Estado Unidos, uma grávida Testemunha de Jeová que sofreu uma hemorragia foi forçada a receber uma transfusão sanguínea para salvar o feto (Isaacs 2003).

A proposta de criminalizar comportamentos da grávida potencialmente prejudiciais para o feto tem causado apreensão, por ser considerada uma das formas que o estado usa para exercer legalmente controlo sobre o corpo e a vida das mulheres (Martin & Coleman 1995). Nesta perspectiva, a maternidade deve ser entendida como uma função social e é dever da sociedade minimizar as dificuldades das grávidas (Jayakumar 2009).

Este conflito de interesses entre a mãe e o feto é considerado a fonte da maioria dos dilemas éticos em obstetrícia (DiGiovanni 2010) e tem sido extensivamente abordado na literatura feminista, onde este é frequentemente descrito como um “parasita” ou mesmo um “predador”. Não parece, contudo, sensato atribuir-lhe tais características. A realidade, felizmente, revela que a conflitualidade entre interesses

da mãe e do feto é geralmente baixa. Esta assume-se quase sempre como guardiã moral dos interesses do feto, numa relação que tem muito mais de simbiótica que de parasítica. Quando surgem reais situações de conflito de interesse, a mãe, no uso da sua autonomia, deve decidir atendendo aos interesses de ambos. Nas fases iniciais da gestação está bem estabelecido que os interesses da mãe devem prevalecer, mas a situação torna-se menos clara nas fases mais avançadas (Isaacs 2003). Na realidade, há um problema mais vasto, que excede o conflito de interesses mãe-feto e configura uma ameaça à liberdade reprodutiva, afetando os dois progenitores. O envolvimento de médicos e outros profissionais de saúde nas escolhas dos pacientes referentes à sua sexualidade e à sua reprodução envolve claramente valores que extravasam os diretamente ligados ao exercício da medicina – valores que entroncam em convicções morais sobre o que é a “vida boa” em termos de sexualidade e reprodução, vida familiar, saúde e deficiência. A legitimidade da autoridade médica neste caso pode portanto estar aberta a discussão (Bateman 2002). A responsabilidade pelas decisões tomadas durante a gestação que podem afetar a vida da futura pessoa pode, aliás, assumir complexidade especial nas gestações medicamente assistidas. De facto, à complexidade da relação terapêutica adicionam-se os problemas específicos resultantes do envolvimento do médico num ato reprodutivo, concorrendo para criar um conflito potencial no qual pode deixar de ser evidente quem, nesta nova matriz reprodutiva, deve tomar as decisões fundamentais sobre produção de uma criança. Devem ser tomadas por quem, enquanto profissional, é responsável pela fertilização e implantação? Por quem, enquanto dador, contribui com as células reprodutivas? Ou por aqueles que, enquanto futuros pais, acabarão por assumir as responsabilidades pela criança em gestação? Ou, noutros casos, pela “mãe-incubadora”, que assegura durante a gestação todo o ambiente intra-uterino ao feto? Uma vez mais, a escolha do decisor em caso de conflito dependerá da ponderação da responsabilidade do médico pela segurança e sucesso do processo em contraponto à liberdade do paciente fazer livre escolhas (Bateman 2002). Por exemplo, muitos candidatos a pais não consideram necessário justificar o seu pedido para assistência na reprodução, pois entendem que as razões porque querem ter filhos e as condições em que planeiam criá-los são assuntos da sua esfera privada. Mas há médicos que, dadas as suas responsabilidades enquanto

profissionais, consideram seu dever recusar ou interromper programas de reprodução assistida se entenderem que as condições em que a criança nascerá são inaceitáveis. Quando os pais não aceitam essa decisão médica surgem conflitos de interesses que levam a tentativas de arbitragem. Em França, tal geralmente implica a intervenção de um psicólogo, o parecer de um comitê de ética ou um recurso legal (Bateman 2002).

Uma outra questão, relacionada mas distinta das abordadas, tem a ver com a responsabilidade maternal e paternal na garantia de diagnóstico e terapias fetais. Uma vez que as possibilidades terapêuticas intra-uterinas são ainda limitadas (Nuffield Council on Bioethics 2006), é no diagnóstico que se situa a maior parte do campo de ação dos pais. Esse diagnóstico pode resultar, frequentemente em interrupção da gravidez. Nesse caso, é duvidoso que se possa falar de responsabilidade dos pais para a futura criança, pois esta não existirá. No limite pode existir uma responsabilidade para com uma criança hipotética, responsabilidade essa que consistiria precisamente em garantir que essa hipótese (avaliada como negativa para a potencial criança) não se venha a verificar. Uma outra situação é a que se pode verificar em processos de reprodução medicamente assistida. Nesses casos, pode ser feito um diagnóstico genético pré-implantatório (PGD, *Preimplantation Genetic Diagnosis*), que consiste geralmente na análise de uma ou duas células obtidas por biopsia de um embrião com 3 dias de idade. Esta técnica foi desenvolvida desde 1989 para evitar a implantação uterina de embriões com deficiências genéticas mais ou menos graves, como hemofilia, fibrose quística ou anomalias cromossômicas. O recurso ao PGD permite selecionar embriões saudáveis para a implantação uterina, evitando o recurso ao aborto eugénico na sequência de um diagnóstico pré-natal positivo (Soini et al 2006). Também é clara, aqui, a obrigação parental de realizar PGD enquanto responsabilidade perante a futura criança. Na realidade, a realização de PGD traduzir-se-á no facto da futura criança (saudável) existir em detrimento de uma outra futura criança (com deficiência). Perante a criança que não existirá, a responsabilidade parental é semelhante à acima discutida, relativa à situação de uma criança que não existirá devido à prática de aborto eugénico. Perante a criança que, em virtude da seleção embrionária decorrente do PGD, passará a existir, não parece existir nenhuma

responsabilidade parental que implique a prática de PGD. Reconhecer essa possibilidade implicaria reconhecer que os pais têm a obrigação de gerar todos os filhos saudáveis biologicamente possíveis.

Além da responsabilidade parental perante o embrião/feto, poderíamos ainda falar de uma não menos importante: a responsabilidade da sociedade e dos meios laborais perante as condições físicas e psicológicas envolventes de uma mulher enquanto grávida.

Os aspectos abordados neste capítulo, sendo eventualmente controversos, não são de somenos importância e merecem séria ponderação, pois a ciência reconhece hoje como de grande importância o papel vital do período intra-uterino e dos primeiros dois anos de vida na formação dos indivíduos e das futuras sociedades.

Secção 8

O que estamos a transmitir às futuras gerações?

Teresa Ventura MD PhD

As novas epidemias e a Saúde pública

Ao longo deste livro foi transmitida informação actual que evidencia a relevância de intervir desde a concepção para melhorar a saúde e a qualidade de vida dos nossos filhos e dos filhos dos nossos filhos. Muitas questões permanecem por esclarecer relativas, nomeadamente, às causas, mecanismos subjacentes e formas de intervenção ideais nas diversas situações. Actualmente investe-se muito em investigação clínica dirigida a estes temas e a própria metodologia de investigação tem evoluído. A ênfase é agora maior nos estudos prospectivos, numa tentativa de eliminar progressivamente os factores de confundimento que possam ter enviesado os resultados dos estudos retrospectivos. Mas a investigação no modelo animal, sempre mais avançada e detalhada que em humanos por razões de ordem ética, tem mostrado que as alterações no epigenoma condicionadas pelo ambiente se podem transmitir a duas ou mais gerações, mesmo quando o ambiente desfavorável é descontinuado nas gerações seguintes (Dias & Ressler 2013), resultados com implicações inegáveis em saúde pública.

Homologias evolutivas em diferentes espécies

Além deste aspecto transgeracional, os biólogos do desenvolvimento encontraram em todas as espécies de vertebrados e em alguns invertebrados um processo homólogo de condicionamento futuro. O eixo neuroendócrino representa uma forma de sinalização que prevaleceu na evolução das espécies e que permite a adaptação do “recém-nascido” ao ambiente por mecanismos semelhantes desde a larva dos insectos até ao feto humano. Em todos os vertebrados, incluindo humanos, tanto os glucocorticóides como a *Corticotropin Releasing Factor* (CRF) actuam tanto na periferia como centralmente para adaptar o desenvolvimento às diversas situações ambientais, incluindo as desfavoráveis (Figura 3). A coordenação dessas respostas neuroendócrinas nos vertebrados é adequada à sobrevivência imediata. O *stress*, se prolongado, amplifica as respostas endócrinas e acelera o desenvolvimento assegurando a antecipação da viabilidade, mas à custa do crescimento, e levando

a maior vulnerabilidade para desequilíbrios ou desajustes fisiológicos em adulto. Tanto as respostas neuroendócrinas gerais como as adaptações individuais no decurso do desenvolvimento enquadram-se num mecanismo comum e com raízes profundas na história evolutiva dos vertebrados, aspectos bem conhecidos na biologia do desenvolvimento. Este processo ilustra o conceito de plasticidade inicial do desenvolvimento, que procura explicar porque um mesmo genótipo se pode traduzir em muitos fenótipos diferentes, tantos quanto o tipo de ambientes encontrado durante o desenvolvimento (Crespi & Denver 2005). Essa resposta adaptativa precoce à diversidade do ambiente visa manter ou melhorar a integridade e funcionamento do indivíduo, quer num período de crise coincidente com o desenvolvimento fetal, quer mais tarde ao longo da vida (Gluckman et al 2005, Gluckman et al 2007, Ellison 2010). A mediação é feita pelo eixo endócrino (em humanos e chimpanzés o HHSR) em vertebrados tão diversos como anfíbios e mamíferos; os mecanismos são transversais a todos os vertebrados e traduzem-se no final em alterações morfológicas e fisiológicas idênticas, como mostra a Figura 3 (baseado em Crespi & Denver 2005).

Figura 3 - A influência do ambiente adverso na vida precoce

Anfíbios	Mamíferos
Condições climatéricas adversas	Factores físicos/psicológicos adversos
Hormonas tiroideias e corticosteróides: sinergia na remodelação de tecidos e maturação de órgãos	CRF, ACTH e cortisol: sinergia na remodelação de tecidos e maturação de órgãos
Maturação rápida dos órgãos à custa do crescimento (redução do peso)	Maturação rápida dos órgãos - Restrição do Crescimento (RCF)
Água → Terra	Nascimento (Água → Ar / Terra)
Alteração permanente na morfologia e fisiologia	Alteração permanente na morfologia e fisiologia

Perante este dados, processos que envolvem condições de gravidez adversas em humanos e desfechos menos favoráveis nos descendentes (e.g. ansiedade crónica,

atraso na linguagem, hiperactividade e défice de atenção) são vistos por alguns investigadores como adaptativos e enquadrados num contexto de “pressão evolutiva”, em que as variações do ambiente levam a uma resposta flexível e ajudam a desenvolver mecanismos que preparam para ambientes adversos após o nascimento (Glover 2011). Outros processos, por exemplo a maior incidência de esquerdinos e de ambidextros (Obel et al 2003, Glover et al 2004, Rodriguez et al 2010), não são adaptativos mas podem reflectir um padrão de lateralidade alterado, que em si poderá ser adaptativo (Glover 2011).

Importa sublinhar que, em geral, os processos bioquímicos e fisiológicos de resposta ao *stress* asseguram um desempenho adequado do indivíduo no dia-a-dia e esse é o principal objectivo deste sistema fisiológico. No entanto, níveis de ansiedade e/ou *stress* elevados e inabituais ou persistentes podem ter implicações negativas, como exemplificado nas Secções 2 e 4. Também importa referir que, em humanos, a maioria dos indivíduos não é sequer afectada e os que o são têm grande variabilidade individual nos quadros que apresentam, provavelmente porque há muitos mecanismos subjacentes possíveis à relação causa-efeito (meio ambiente-fenótipo), limitando a compreensão e a decisão sobre intervenções eficazes, o que também já foi apontado na Secção 1. De momento parece consensual ser necessária muito mais investigação nesta área.

O baixo peso à nascença tem-se revelado um marcador de risco para problemas em adulto (Schlotz & Phillips 2009), independentemente das causas que possam ter estado na sua origem. No essencial, o efeito do *stress* pré-natal no neurodesenvolvimento fetal condiciona o sucesso do crescimento e desenvolvimento em ambientes adversos e após o nascimento mostra adaptações específicas para cada sexo. É importante reforçar que os actuais biomarcadores de risco para doença no adulto, como o baixo peso, nas diversas espécies não são um pré-requisito para doença e a diversidade dos ambientes fetais traduz-se em diferentes e graduais modificações aparentemente com carácter adaptativo, discutindo-se que possam integrar o processo evolutivo (Gluckman et al 2005, Gluckman & Hanson 2010, Matthews & Phillips 2012).

Base biológica dos comportamentos e estratégias de mudança

Ao longo deste livro constatámos que diversos estudos têm apontado para a existência de uma base epigenética e morfológica para alguns comportamentos e défices de saúde, como por exemplo comportamentos anti-sociais (Secção 3-1). Essas alterações epigenéticas e da morfologia de órgãos podem ser induzidas por factores tão diversos como a nutrição, o ambiente hormonal, a exposição a químicos ou os hábitos de vida. Há estudos prospectivos em humanas, iniciados há uma ou duas décadas, cujos resultados estão a corroborar resultados anteriores derivados do modelo animal. É possível que venham a contribuir para o delineamento de estratégias de intervenção em situações de risco. Actualmente, estas situações são sinalizadas principalmente pelo peso ao nascer, sendo necessários biomarcadores mais específicos ou que, conjugados com o peso, aumentem a especificidade dos métodos (Ventura et al 2013).

Mas os tempos mudam e a investigação tem de se adaptar: muitos dos trabalhos que Barker e seus colaboradores realizaram na altura, hoje seriam impensáveis tendo em conta a actual legislação das comissões de ética e de protecção de dados (Olsen 2014), o que também tem condicionado a forma como se desenvolvem estudos individuais ou populacionais.

Além disso, muitos governos têm hoje intervenção directa e financiada em áreas de investigação que consideram estratégicas para o desenvolvimento do país. Esta poderá ser uma dessas áreas, pois a sua abrangência na sociedade é relevante. Um discurso ao país do primeiro-ministro britânico em 2006 mencionou que “a criminalidade tem de se começar a combater in-útero”, evidenciando estratégias nacionais apoiadas na ciência.

As estratégias de mudança no terreno passam por renovação da abordagem da gravidez, melhor enquadramento laboral e por intervenções precoces e preventivas transdisciplinares apoiadas por um contínuo aprofundar de conhecimentos. Esses novos conhecimentos podem em qualquer altura levar a reformular teorias e conceitos, e a propor novas formas de abordar os desafios. O seguimento obstétrico planificado e transdisciplinar e a criação de um perfil sócio-laboral confortável para a mulher, é de momento essencial para que esta se possa sentir confiante e segura também no caminho da maternidade.

Referências Bibliográficas

- Aagaard-Tillery KM, K Grove, J Bishop, X Ke, Q Fu, R McKnight and RH Lane (2008) "Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome." *J Mol Endocrin* 41(2): 91-102
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (2002). "Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia". *Practice Bull* nº 33
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (2012). Committee Opinion No. 521: "Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination". *Obstet Gynecol* 119:690-1
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (2013a). Committee Opinion No. 548: "Weight gain during pregnancy". *Obstet Gynecol*. 121(1):210-2
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (2013b). Committee Opinion No. 549: "Obesity in pregnancy". *Obstet Gynecol*. 121(1):213-7
- Adair LS (2012) "How could complementary feeding patterns affect the susceptibility to NCD later in life?" *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22(10):765-9
- Agostoni C, M Caroli (2012) "Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs". *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. (10):775-80.Review
- Agostoni C, C Braegger, T Decsi, S Kolacek, B Koletzko, KF Michaelsen, W Mihatsch et al (2008) "Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46(1): 99-110
- Agostoni C, M Caroli (2007) "Role of fats in the first two years of life as related to later development of NCDs." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22(10):775-80
- Agostoni C, E Riva, R Bellu, S Trojan, D Luotti, M Giovannini (1994) "Effects of diet on the lipid and fatty acid status of full-term infants at 4 months." *J Am Coll Nutr* 13:658e64
- Ainsworth MD (1965) "Further research into the adverse effects of maternal deprivation". *In* J Bowlby *Child Care and Growth of Love*. London: Penguin Book
- Akolekar R, A Syngelaki, L Poon, D Wright, KH Nicolaidis (2013) "Competing risks mode in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers." *Fetal diagnosis and therapy* 33(1):8-15
- Al-Asmakh M, F Anuar, F Zadjali, J Rafter, S Pettersson (2012) "Gut microbial communities modulating brain development and function" *Gut Microbes* 3:4:366-373
- Alder J, C Urech, N Fink, J Bitzer, I Hoesli (2011) "Response to Induced Relaxation During Pregnancy: Comparison of Women with High Versus Low Levels of Anxiety." *J Clin Psychol Med Settings* 18:13–21
- Alladi PA, S Wadhwa, N Singh (2002) "Effect of prenatal auditory enrichment on developmental expression of synaptophysin and syntaxin 1 in chick brainstem auditory nuclei." *Neuroscience* 114:577-90
- Antoniades L, AJ MacGregor, T Andrew, TD Spector (2003) "Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins." *Rheumatology (Oxford)* 42(6): 791-796
- Arabin B (2002) "Music during pregnancy." *Ultrasound Obstet Gynecol*; 20:425–30

Aviram A, M Hod, Y Yogev (2011) "Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long term risks – a link to maternal nutrition". *International Jour Gynecology and Obstetrics* 115 Suppl.1:S6-10

Ayes S, A Baum, C McManus, S Newman, K Wallston, J Weinman & R West (2007) "Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine". Cambridge: Academic Press

Barbazanges A, PV Piazza, M Le Moal, S Maccari (1996) "Maternal glucocorticoid secretion mediates longterm effects of prenatal stress." *J Neurosci*; 16(12): 3943–3949

Barker DJ (2004) "The developmental origins of chronic adult disease." *Acta Paediatr Suppl* 93(446): 26-33

Barker DJ (2006) "Adult consequences of fetal growth restriction." *Clin Obstet Gynecol* 49(2): 270-28

Barker DJ (2007) "The origins of the developmental origins theory." *J Intern Med* 261(5):412-417

Barker DJ & C Osmond (1986) "Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales." *Lancet* 1(8489): 1077-1081

Barker DJ, C Osmond, J Golding, D Kuh, ME Wadsworth (1989) "Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease." *Bone Miner J* 298:564 –567

Barker DJ, PD Winter, C Osmond, B Margetts, SJ Simmonds (1989) "Weight in infancy and death from ischaemic heart disease." *Lancet* 2(8663): 577-580

Barker DJ, CN Hales, CH Fall, C Osmond, K Phipps, PM Clark (1993) "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth." *Diabetologia* 36(1): 62-67

Barker DJ, C Osmond, TJ Fõrsen, E Kajantie, JG Eriksson (2005) "Trajectories of growth among children who later develop coronary heart disease or its risk factors." *N Engl J Med*; 353:1802-1809

Barker DJ, C Osmond, E Kajantie, JG Eriksson (2009) "Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort." *Ann Hum Biol* 36(5): 445-458

Barnard KE & JF Kelly (1990) "Assessment of parent-child interaction". In SJ Meisels and JP Shonkoff (Eds.), *Handbook of early childhood intervention*, pp. 278-302. Cambridge University, New York.

Baron-Cohen S, B Auyeung, B Nõrgaard-Pedersen, DM Hougaard, MW Abdallah, L Melgaard, AS Cohen, B Chakrabarti, L Ruta, MV Lombardo (2014) "Elevated fetal steroidogenic activity in autism." *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/mp.2014.48.

Barton SC, MAH Surani, ML Norris (1984) "Role of Paternal and Maternal Genomes in Mouse Development". *Nature* 311:374-376

Bateman S (2002) "When reproductive freedom encounters medical responsibility: changing conceptions of reproductive choice". *In: Current Practices and controversies in assisted reproduction*. Report WHO Meeting 2001. WHO: Geneva

Beeghly M, M Fuertes, C Liu, MS Delonis & E Tronick (2010) "Maternal Sensitivity in Dyadic Context: Mutual Regulation, Meaning-Making, and Reparation". *In Deborah Winders Davis and M. Cynthia Logsdon Maternal Sensitivity: A Scientific Foundation For Practice* (pp. 59-83), NY: Nova Science Publishers

Been JV, UB Nurmatov, B Cox, TS Nawrot, CP van Schayck, A Sheikh (2014) "Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis". *Lancet* 383: 1549–60

Begley S (2014) "Medical Breakthrough: The Viral Link to Mental Illness." The Saturday Evening Post. (Acedido em Agosto de 2014) www.saturdayeveningpost

Benowitz I, DB Esposito, KD Gracey, ED Shapiro, M Vazquez (2010) "Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants". Clin Infect Dis 51: 1355–1361

Bergman K, P Sarkar, TG O'Connor, N Modi, V Glover (2007) "Maternal stress during pregnancy predicts cognitive ability and fearfulness in infancy". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 46:1454-1463

Bergman K, V Glover, P Sarkar, DH Abbott, TG O'Connor (2010) "In utero cortisol and testosterone exposure and fear reactivity in infancy." Hormones and Behavior; 57: 306–312

Bernardi M, F Trevisani, A Gasbarrini, G Gasbarrini (1991) "Degradation of circulating cortisol steroids", pp. 268-273 in: Henriksen JH (Ed). Degradation of bioactive substances: physiology and pathophysiology. CRC Press, Inc. Florida, USA

Bhat N, JG Wright, KR Broder et al. (2005) "Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004." N Engl J Med 353: 2559–2567

Birch LL, AE Doub (2014) "Learning to eat: birth to age 2 y" Am J Clin Nutr 99(3): 723S-728S

Bisgard KM, FB Pascual, KR Ehresmann, CA Miller, C Cianfrini et al. (2004) "Infant pertussis: who was the source?" Pediatr Infect Dis J 23:985-989

Bjorn M, S Jesus, MI Morales (2013) "Estrategias de relajación durante el período de gestación. Beneficios para la salud." Clínica y Salud 24: 77-83

Black RE, DH Huber, GT Curlin (1980) "Reduction of neonatal tetanus by mass immunization of non-pregnant women: duration of protection provided by one or two doses of aluminium-adsorbed tetanus toxoid." Bull World Health Organ 58:927–30.

Blencowe H, S Cousens, MZ Oestergaard, D Chou, AB Moller, R Narwal, A Adler, C Vera Garcia et al. (2012) "National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications." Lancet 379:2162–72.

Blencowe H, J Lawn, J Vandelaer, M Roper, S Cousens (2010) "Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus." Int J Epidemiol 39 (Suppl.1): i102–9

Block SR, SM Watkins, JL Salemi, R Rutkowski, JP Tanner, JA Correia, et al. (2013) "Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose–response relationship." Paediatr Perinat Epidemiol. 27:521-31

Blume HK, CI Li, CM Loch, TD Koepsell (2008) "Intrapartum fever and chorioamnionitis as risks for encephalopathy in term newborns: a case-control study." Dev Med Child Neurol 50:19-24

Boksa P (2008) "Maternal infection during pregnancy and schizophrenia." J Psychiatry Neurosci 33:183-5

Bohlke K, K Galil, LA Jackson et al. (2003) "Postpartum varicella vaccination: is the vaccine virus excreted in breast milk?" Obstet Gynecol 102: 970–7

Bornstein SR, GP Chrousos (1999) "Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH) and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs." J Clin Endocrinol Metab; 84:1729–36

- Bowlby J (1969) "Attachment and Loss" (Vol. I) London: Penguin Book
- Bradshaw DH, GW Donaldson, RC Jacobson, Y Nakamura, CR Chapman (2011) "Individual differences in the effects of music engagement on responses to painful stimulation." *J Pain* 12(12):1262-73
- Bradt J (1997) "Ethical issues in multicultural counseling: implications for the field of music therapy." *The Arts in Psychotherapy* 24: 137–143
- Brair ME, BJ Brabin, P Milligan, S Maxwell, CA Hart (1994) "Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria." *Lancet* 343: 208–209
- Braunschweig D, J Van de Water (2012) "Maternal Autoantibodies in Autism" *Arch Neurol* 69(6):693-699
- Brazelton B & J Sparrow (2003) "The Touchpoints™ Model of Development." *Touchpoints Newsletters*, 6: 1-10
- Briand N, C Jasseron, J Sibiude, E Azria, J Pollet, Y Hammou, J Warszawski, L Mandelbrot (2013). "Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010" *Am J Obstet Gynecol*;209(4):335e1-335e12
- Bronfenbrenner U (1979) "The ecology of human development: Experiments by nature and design". Cambridge: Harvard University Press.
- Bronfenbrenner U (1992) "Ecological systems theory". In R. Vasta (Ed.) *Six theories of child development: Revised formulations and current issues* (pp.187-248). Philadelphia: Jessica Kingsley
- Broutin H, J-F Guégan, E Elguero, F Simondon, B Cazelles (2005) "Large-Scale Comparative Analysis of Pertussis Population Dynamics: Periodicity, Synchrony, and Impact of Vaccination." *Am Jour Epidemiology* 161: 1159-1167
- Brouwers MM, WF Feitz, LA Roelofs, LA Kiemeneij, RP de Gier, N Roeleveld (2006) "Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol?" *Hum Reprod*; 21: 666–669
- Brown RW, KE Chapman, CR Edwards, JR Seckl (1993) "Human placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: evidence for and partial purification of a distinct NAD-dependent isoform." *Endocrinology*; 132: 2614-2621
- Brown AS (2012) "Epidemiologic Studies of Exposure to Prenatal Infection and Risk of Schizophrenia and Autism." *Develop Neurobiol* 72: 1272–1276
- Brown AS, S Vinogradov, WS Kremen, JH Poole, RF Deicken, JD Penner, IW McKeague et al. (2009) "Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia." *Am J Psychiatry* 166:683-90
- Brownley KA, RG McMurray, AC Hackney (1995) "Effects of music on physiological and affective responses to graded treadmill exercise in trained and untrained runners." *Inter J Psychophysiology* 19: 193-201
- Burd I, B Balakrishnan, S Kannan (2012) "Models of Fetal Brain Injury, Intrauterine Inflammation, and Preterm Birth." *Am J Reprod Immunol* 67: 287–295
- Canavarro C (2001) "Gravidez e Maternidade – Representaçõess e tarefas de desenvolvimento". In M.C. Canavarro (Ed). *Psicologia da Gravidez e Da Maternidade* (pp.17-50). Coimbra: Quarteto Editora

- Canavarro C & Al Pereira (2001) "Gravidez e maternidade na adolescência". In MC Canavarro (Ed). *Psicologia da Gravidez e Da Maternidade* (pp.323-358). Coimbra: Quarteto Editora
- Carr BR, CR Parker, JD Madden, PC MacDonald, JC Porter (1981) "Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy." *Am J Obst Gynecol*; 139: 416-22
- Causevic M, M Mohaupt (2007) "11[beta]-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in pregnancy and preeclampsia." *Mol Aspects Med*; 28: 220-226
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2007). "Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". *MMWR* 56 (No. RR-4): 28, 31
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2011) "General recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." *MMWR* 60 n° 2
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2011) "Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." *MMWR Morb*
- CDC (Centers for Disease Control Prevention) (2013) "Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2012". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:131–5
- Challis JR, D Sloboda, SG Matthews, A Holloway, N Alfaidy, FA Patel, W Whittle, M Fraser, et al. (2001) "The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health." *Molec Cel Endoc*;185: 135-144
- Chan YM, PW Lee, TY Ng, HY Negan, LC Wong (2003) "The use of music to reduce anxiety for patients undergoing colposcopy: a randomized trial." *Gynecologic Oncology* 91: 213-217
- Chang SC, CH Chen (2005) "Effects of music therapy on women's physiologic measures, anxiety and satisfaction during cesarean delivery." *Res in Nursing and Health*; 28: 453–461
- Chang MY, CH Chen, KF Huang (2008) "Effects of music therapy on psychological health of women during pregnancy." *J Clin Nurs*; 17: 2580-2587
- Charil A, DP Laplante, C Vaillancourt, S King (2010) "Prenatal stress and brain development." *Brain Res Rev*; 65(1):56-79
- Charmandari E, C Tsigos, G Chrousos (2005) "Endocrinology of the stress response" *Annu Rev Physiol*; 67:259–84
- Chau V, DE McFadden, KJ Poskitt, SP Miller (2014) "Chorioamnionitis in the Pathogenesis of Brain Injury in Preterm Infants" *Clin Perinatol* 41: 83–103
- Chen DG, YF Huang, JY Zhang, GP Qi (1994) "Influence of prenatal music and touch-enrichment on the IQ, motor development, and behavior of infants." *Clin J Psychol*; 8:148–51
- Chen Z, AC Karaplis, SL Ackerman, IP Pogribny, S Melnyk, S.Lussier-Cacan, MF Chen, A Pai, et al. (2001) "Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition." *Hum Mol Genet* 10(5): 433-443

- Cheour-Luhtanen M, K Alho, K Sainio, T Rinne, K Reinikainen, M Pohjavuori, M Renlund, O Aaltonen, O Eerola, R Naatanen (1996) "The ontogenetically earliest discriminative response of the human brain." *Psychophysiology*; 33,478– 481
- Cherry JD (2012) "Epidemic pertussis in 2012 – The resurgence of a vaccine preventable disease." *N Engl J Med* 367:785–787
- Chisaka H, JF Johnstone, M Premyslova, Z Manduch, JR Challis (2005) "Effect of pro-inflammatory cytokines on expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in cultured human term placental trophoblast and human choriocarcinoma JEG-3 cells." *J Soc Gynecol Investig*; 12,303-309
- Chittka A, L Chittka (2010) "Epigenetics of royalty". *Plos Biology* 8:e1000532.
- Chmurzynska A (2010) "Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases." *Nutr Rev* 68(2):87-98
- Chong S, E Whitelaw (2004) "Epigenetic germline inheritance." *Curr Opin Genet Develop* ; 14, 692–696
- Chrousos GP, T Kino (2005) "Ikaros transcription factors: flying between stress and inflammation." *J Clin Invest*; 115:844–848
- Chrousos GP, DJ Torpy, PW Gold (1998) "Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System: Clinical Implications." *Ann In Med*; 129(3):229-240
- Chu SY, WM Callaghan, SY Kim, CH Schmid, J Lau, LJ England et al. (2007a) "Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus". *Diabete Care*30:2070-6
- Chu SY, SY Kim, J Lau, CH Schmid, PM Dietz, WM Callaghan et al. (2007b) "Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis." *Am J Obstet Gynecol* 197:223-8
- Claessens SE, NP Daskalakis, R van der Veen, MS Oitzl, ER de Kloet, D Champagne (2011) "Development of individual differences in stress responsiveness: an overview of factors mediating the outcome of early life experiences." *Psychopharmacology*; 214:141-154
- Clark ME, RR Mccorkle, SB Willians (1981) "Music therapy assisted labor and delivery." *J Music Therapy*; 18, 88–100
- Cohen-Bendahan CC, C van de Beek, SA Berenbaum (2005) "Prenatal sex hormone effects on child and adult-sex typed behavior: methods and findings." *Neurosci Biobehav Rev*; 29:353-84
- Collinge W (1998) "Subtle energy", Warner Books, New York.
- Conradt E, SJ Sheinkopf, BM Lester, E Tronick, LL LaGasse, S Shankaran, H Bada, CR Bauer, TM Whitaker, JA Hammond (2013) "Prenatal Substance Exposure: Neurobiologic Organization at 1 Month". *The Journal of Pediatrics* 163: 989 – 994
- Cooper G, K Hoffman, B Powell & R Marvin (2005) "The Circle of Security Intervention: Differential Diagnosis and Differential Treatment". *In* Berlin, LJ Ziv, Y Amaya-Jackson, M Greenberg. *Enhancing Early Attachments – Theory, Research, Intervention and Policy* (pp. 127-151). New York: Guilford
- Copper R, RL Goldenberg, A Das, N Elder, M Swain, G Norman, R Ramsey, P Cotroneo, et al., and the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (1996) "The preterm prediction study: Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation." *Am J Obstet Gynecol*; 175:1286-92

- Corbier P, DA Edwards, J Roffi (1992) "The neonatal testosterone surge: a comparative study." *Arch Int Physiol Biochim Biophys*; 100 (2): 127–31
- Courchesne E (1990) "Chronology of postnatal human brain development: event-related potential, positron emission tomography, myelinogenesis, and synaptogenesis studies, event-related brain potentials. Event- Related Brain Potentials: Basic Issues and Applications". Oxford University, New York
- Crespi E, J Denver (2005) "Ancient origins of Human developmental plasticity." *Am J Hum Biol*; 17:44-54
- Crowe BJ (2004) "Music and soul making: Toward a new theory of music therapy". Scarecrow Press.
- Csaba G (1980) "Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting." *Biol Rev Camb Philos Soc* 55: 47–63
- Cunningham SA, MR Kramer, KM Narayan (2014) "Incidence of childhood obesity in the United States." *N Engl J Med* 370:403-11
- Cunningham M, LH Zayas (2002) "Reducing depression in pregnancy: designing multimodal interventions." *Social Work* 47:114-123
- Dakin CL, CA Wilson, I Kalló, CW Coen, DC Davies (2008) "Neonatal stimulation of 5-HT(2) receptors reduces androgen receptor expression in the rat anteroventral periventricular nucleus and sexually dimorphic preoptic area." *Eur J Neurosci*; 27 (9): 2473–80
- Dalhousie University (2013) Pertussis maternal immunization study. Identifier: NCT00553228. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/nct00553228> (Acedido em Agosto 2014)
- Dashe JS, DD McIntire, DM Twickler (2009) "Maternal obesity limits the ultrasound evaluation of fetal anatomy". *J Ultrasound Med* 28:1025-30
- Davenport MH, MR Cabrero (2009) "Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet". *J Physiol*. 587(Pt 14):3423-4
- Davies GA, C Maxwell, L McLeod, R Gagnon et al. (2010) "SOGC Clinical Practice Guidelines: Obesity in pregnancy. No. 239" *Int J Gynaecol Obstet*. 110(2):167-73
- Davis EP, LM Glynn, F Waffarn, CA Sandman (2011) "Prenatal maternal stress programs infant stress regulation." *J Child Psychol Psychiatry*; 52:119–29
- de Bruijn AT, HJA van Bakel, AL van Baar (2009) "Sex differences in the relation between prenatal maternal emotional complaints and child outcome". *Early Hum Develop*; 85:319–324
- de Quervain DJ, B Roozendaal, JL McGaugh (1998) "Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory." *Nature*; 394:787-790
- Del Cerro MC, C Perez-Laso, E Ortega, JL Martin, F Gomez, MA Perez-Izquierdo, S Segovia (2010) "Maternal care counteracts behavioral effects of prenatal environmental stress in female rats". *Behavioural Brain Res*; 208: 593–602
- De-Regil LM, AC Fernandez-Gaxiola, T Dowswell, JP Pena-Rosas (2010) "Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects." *Cochrane Database Syst Rev*(10): CD007950
- de Vries JI, GH Visser, HF Prechtl (1982) "The emergence of fetal behavior. I. Qualitative aspects." *Early Hum Dev* 7:301-22

de Weerth C, RH Zijl, JK Buitelaar (2003) "Development of cortisol circadian rhythm in infancy." *Early Hum Develop*; 73(1-2):39–52

Deligiannidis KM, MP Freeman (2014) "Complementary and alternative medicine therapies for perinatal depression". *Best Pract Res Clin Obstet Gynaec* 28(1):85-95

Dennison EM, HE Syddall, AA Sayer, HJ Gilbody, C Cooper (2005) "Birth weight and weight at 1 year are independent determinants of bone mass in the seventh decade: the Hertfordshire cohort study." *Pediatr Res* 57(4): 582-586

DGS (2011) "Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional". Norma nº007, 31/01/2011, Direcção Geral da Saúde, Portugal

DGS (2013) "Portugal Alimentação Saudável em Números". Direcção Geral da Saúde, DGS ISSN:2183-0738

Dias BG, KJ Ressler (2014) "Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations." *Nat Neurosci* 17(1): 89-96

DiGiovanni LM (2010) "Ethical Issues in Obstetrics". *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 37: 345 -357

Dionísio F (2011): *Uma Tampa para cada Tacho – conflitos genéticos e evolução*. Ed Bizâncio

DiPietro JA, KA Costigan, P Nelson, ED Gurewitsch, ML Laudenslager (2008) "Fetal responses to induced maternal relaxation during pregnancy." *Biological Psychology* 77:11–19

Dole N, DA Savitz, AM Siega-Riz, MJ McMahon, P Buekens (2003) "Maternal stress and preterm birth." *Am J Epidem*; 157:14-24

Doman J, S Thompson, V Grochocinski, D Jarrett, DJ Kupfer (1986) "A computer algorithm to determine the nadir and rise time in nocturnal cortisol secretion." *Psychoneuroendocrinology*; 11:359–366

Dörner G, WD Döcke (1983) "Prevention of demasculinization and feminization of the brain in prenatally stressed male rats by perinatal androgen treatment". *Exp Clin Endocrinol*; 81: 88-90

Dominguez-Salas P, SE Moore, MS Baker, AW Bergen, SE Cox, RA Dyer, AJ Fulford, Y Guan, E Laritsky, MJ Silver, GE Swan, SH Zeisel, SM Innis, RA Waterland, AM Prentice, BJ Hennig (2014) "Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles". *Nature Communications* 5: 3746

Draganova R, H Eswaran, P Murphy, M Huotilainen, C Lowery, H Preissl (2005) "Sound frequency change detection in fetus and newborns, a magnetoencefalographic study". *Neuroimage*; 28: 354-361

Drake AJ, BR Walker, JR Seckl (2004) "Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats." *Am J Physiology – Regular, Integrative and Comparative Physiology*; 288: R34–R8

Dube K, J Schwartz, MJ Mueller, H Kalhoff, M Kersting (2010) "Complementary food with low (8%) or high (12%) meat content as source of dietary iron: a double-blinded randomized controlled trial." *Eur J Nutr* 49(1):11–8

Duggan KA, CA Reynolds, ML Kern, HS Friedman (2014). "Childhood sleep duration and lifelong mortality risk". *Health Psychol.* 2014 Oct;33(10):1195-203

Dunn S, W Siu, J Freund, T Boutcher (2014) "The effect of a lifestyle intervention on metabolic health in young women". *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 7: 437-444

- Ebneshahidi A, M Mohseni (2008) "The Effect of Patient-Selected Music on Early Postoperative Pain, Anxiety, and Hemodynamic Profile in Cesarean Section Surgery." *The J Alternative and Complementary Medicine* 14 (7): 827–831
- Eick AA, TM Uyeki, A Klimov et al. (2011) "Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants." *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:104-111
- Edwards KM (2003) "Pertussis: an important target for maternal immunization." *Vaccine* 21(24): 3483–3486
- Ellison PT (2010) "Fetal Programming and Fetal Psychology". *Inf Child Develop* 19:6–20
- Emory EK (2010) "A Womb with a View: ultrasound for evaluation of fetal neurobehavioral development." *Inf Child Dev* 19: 119–124
- Engert V, SI Efanov, K Dedovic, A Dagher, JC Pruessner (2011) "Increased cortisol awakening response and afternoon/ evening cortisol output in healthy young adults with low early life parental care." *Psychopharmacology* 214:261–268
- Englund JA (2007) "The influence of maternal immunization on infant immune responses." *J Comp Pathol* 137: S16–S19
- Englund JA, WP Glezen, C Turner, J Harvey, C Thompson, GR Siber (1995a) "Transplacental antibody transfer following maternal immunization with polysaccharide and conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines." *Journal of Infectious Disease*, 171, 99-105
- Englund J, EI Anderson, GF Reed et al. (1995b) "The effect of maternal antibody on the serological response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids." *Pediatrics* 96: 580–584
- Englund JA, IN Mbawuiké, H Hammill, MC Holleman, BD Baxter, WP Glezen (1993) "Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants." *J Infect Dis* 168: 647–656
- Entringer S, C Buss, Kumsta, DH Hellhammer, PD Wadhwa, S Wüst (2009) "Prenatal psychosocial stress exposure is associated with subsequent working memory performance in young women." *Behav Neurosci* 123(4): 886–893
- ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M et al. (2008) "Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition". *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 (1): 99-110
- ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, C Braegger, T Decsi, S Kolacek, B Koletzko, KF Michaelsen, et al. (2009) "Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49(1):112-25
- Esposito S, S Bosis, L Morlacchi, E Baggi, C Sabatini, N Principi (2012) "Can infants be protected by means of maternal vaccination?" *Clin Microbiol Infect* 5:85-92
- Eswaran H, R Draganova, H Preissl (2007) "Auditory evoked responses: A tool to assess the fetal neurological activity." *Applied Acoustics*; 68: 270–280
- Fancourt D, A Ockelford, A Belai (2014) "The psychoneuroimmunological effects of music: a systematic review and a new model" *Brain Behav Immun*. 36:15-26.
- FAO/WHO/UNU (2007) "Protein and amino acid requirements in human nutrition". *World Health Organ Tech Rep Ser* 935: 1e265

- Farquhar C, R Nduati, N Haigwood et al. (2005) "High maternal HIV-1 viral load during pregnancy is associated with reduced placental transfer of measles IgG antibody." *J Acquir Immune Defic Syndr* 40: 494– 497
- Fatemi SH, TD Folsom, TJ Reutiman, D Abu-Odeh, S Mori, H Huang, K Oishi (2009) "Abnormal expression of myelination genes and alterations in white matter fractional anisotropy following prenatal viral influenza infection at E16 in mice." *Schizophr Res.* 112:46-53
- Fatemi SH, TD Folsom, TJ Reutiman, H Huang, K Oishi, S Mori (2009) "Prenatal viral infection of mice at E16 causes changes in gene expression in hippocampi of the offspring." *Eur Neuropsychopharmacol.* 19: 648-53
- Fatemi SH, TJ Reutiman, TD Folsom, H Huang, K Oishi, S Mori, DF Smee, DA Pearce, C Winter, R Sohr, G Juckel (2008) "Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders." *Schizophr Res* 99:56-70
- Ferreira JC, S Choufani, J Kingdom, R Weksberg (2010) "Epigenetic Programming and Fetal Growth Restrictions." *Fetal and Mater Medic Review* 21(03): 204-224
- Ferreira, JC, S Choufani, D Grafodatskaya, DT Butcher, C Zhao, D Chitayat, C Shuman, J Kingdom, S Keating and R Weksberg (2011) "WNT2 promoter methylation in human placenta is associated with low birthweight percentile in the neonate." *Epigenetics* 6(4): 440-449
- Field T, M Hernandez-Reif, S Hart, H Theakston, S Schanberg, C Kuhn (1999) "Pregnant women benefit from massage therapy." *J Psychosomatic Obstet Gynaecol*; 20: 31-38
- Field T, A Martinez, T Nawrocki, J Pickens, N Fox, S Schanber (1998) "Music shifts frontal EEG in depressed adolescents." *Adolescence*; 33, issue 129, 109-17
- Field T, M Diego, M Hernandez-Reif, S Schanberg, C Kuhn, R Yando, D Bendell (2003) "Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: Effects on the fetus and neonate." *Depression and Anxiety* 17: 140–151
- Field T, MA Diego, M Hernandez-Reif, S Schanberg, C Kuhn (2004) "Massage therapy effects on depressed pregnant women." *J Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology* 25: 115–122
- Field T, M Hernandez-Reif, L Feijo, J Freedman (2006) "Prenatal, perinatal and neonatal stimulation: A survey of neonatal nurseries." *Infant Behav Devel* 29:24-31
- Field T, M.Diego, M Hernandez-Reif, O Deeds, B Figueiredo (2009) "Pregnancy massage reduces prematurity, low birth weight and postpartum depression." *Infant Behav Develop*; 32 (4): 454-460
- Field T, M Diego, M Hernandez-Reif (2010) "Prenatal depression effects and interventions: a review." *Infant Behav Develop* 33 (4): 409-418
- Figueiredo B (2001) Perturbações psicopatológicas do puerpério. *In* M.C. Canavarro (Ed). "Psicologia da Gravidez e Da Maternidade" (pp.161-188). Coimbra: Quarteto Ed
- Filho HA, EA Júnior, CF Júnior, LM Nardozza, AF Moron (2013) "Avaliação do comportamento fetal por meio da ultrassonografia de quarta dimensão: conhecimento atual e perspectivas futuras." *Rev Assoc Med Bras* vol59:5 SPaulo
- Finegan JK, B Bartleman, PY Wong (1989) "A window for the study of prenatal sex hormone influences on postnatal development." *J Genet Psychol* 150: 101–112

- Fitch WT (2006) "The biology and evolution of music: A comparative perspective." *Cognition*; 100:173–215
- Flower MJ (1989) "Neuromaturation and the Moral Status of Human Fetal Life". *In: Abortion Rights and Fetal Personhood* (Edd Doerr & James W. Prescott eds), pp. 65 - 75. Americans For Religious Liberty, Silver Spring, Maryland
- Forest MG, AM Cathiard, JA Bertrand (1973) "Evidence of testicular activity in early infancy." *J Clin Endocrinol Metab*; 37(1): 148–51
- Forestell CA, JA Mennella (2007) "Early determinants of fruit and vegetable acceptance." *Pediatrics* 120:1247–1254
- Forno E, OM Young, R Kumar, H Simhan, JC Celedon (2014) "Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma." *Pediatrics* 134:e535-e46
- Forsdahl A (1977) "Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease?" *Br J Prev Soc Med* 31(2): 91-95
- Forsdahl A (1978) "Living conditions in childhood and subsequent development of risk factors for arteriosclerotic heart disease. The cardiovascular survey in Finnmark 1974-75." *J Epidemiol Community Health* 32(1): 34-37
- Forsen T, J Eriksson, J Tuomilehto, A Reunanen, C Osmond and D Barker (2000) "The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes." *Ann Intern Med* 133(3): 176-182
- Forsen T, JG Eriksson, J Tuomilehto, C Osmond, DJ Barker (1999) "Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study." *BMJ* 319(7222): 1403-1407
- Forsen T, JG Eriksson, J Tuomilehto, K Teramo, C Osmond, DJ Barker (1997) "Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study." *Bmj* 315(7112): 837-840
- Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Brion MJ, Benfield L, et al. (2010) "Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood." *Circulation* 121:2557-64
- Fu Q, RA McKnight, X Yu, CW Callaway, RH Lane (2006) "Growth retardation alters the epigenetic characteristics of hepatic dual specificity phosphatase 5." *FASEB J* 20(12): 2127-2129
- Fu Q, RA McKnight, X Yu, L Wang, CW Callaway, RH Lane (2004) "Uteroplacental insufficiency induces site-specific changes in histone H3 covalent modifications and affects DNA-histone H3 positioning in day 0 IUGR rat liver." *Physiol Genomics* 20(1): 108-116
- Fu Q, X Yu, CW Callaway, RH Lane, RA McKnight (2009) "Epigenetics: intrauterine growth retardation (IUGR) modifies the histone code along the rat hepatic IGF-1 gene." *FASEB J* 23(8): 2438-2449
- Fuertes M (2006) "Práticas de Intervenção Precoce: Análise Comparativa entre a Realidade Portuguesa e a Experiência do Reino Unido". *Revista de Educação e Ciência: Alameda*, 2:32-35
- Fuertes M, A Faria, H Soares, P Crittenden (2008) "Mother-child patterns of interaction: the impact of premature birth and social economical background." *Acta Ethologica*, 12(1): 1-11

- Fuertes M, P Lopes-dos-Santos, M Beeghly, E Tronick (2009) "Infant coping and maternal interactive behavior predict attachment in a Portuguese sample of healthy preterm infants". *European Psychologist*, 14 (4), 320-331
- Fuertes M (2011) "Histórias de vida: da investigação à intervenção precoce." *Revista Das práticas à Investigação* (online), 1 (1): 89-109
- Gaillard R, JF Felix, L Duijts, VW Jaddoe (2014) "Childhood consequences of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy." *Acta Obstet Gynecol Scand* doi: 10.1111/aogs.12506
- Galaal K, A Bryant, KH Deane, M Al-Khaduri, AD Lopes (2011) "Interventions for reducing anxiety in women undergoing colposcopy." *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD006013
- Galinsky R, GR Polglase, SB Hooper, MJ Black, TJ Moss (2013) "The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development." *Journal of Pregnancy*, Article ID412831, 11p <http://dx.doi.org/10.1155/2013/412831>
- Gall SA, J Myers, M Pichichero (2011) "Maternal immunization with tetanus– diphtheria–pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels." *Am J Obstet Gynecol* 204:334.e1-5
- Gallou-Kabani C, A Vigé, MS Gross, C Boileau, JP Rabes, J Fruchart-Najib et al. (2007) "Resistance to high-fat diet in the female progeny of obese mice fed a control diet during the periconceptual, gestation, and lactation periods." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292(4): E1095-1100
- Gartner LM, J Morton, RA Lawrence, AJ Naylor, D O'Hare, RJ Schanler, AI Eidelman (2005) American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. "Breastfeeding and the use of human milk". *Pediatrics* 115:496-506
- Gearing RE, T McNeill, F Lozier (2005) "Father involvement and fetal alcohol spectrum disorder: Developing best practices". *Journal of Fetal Alcohol Syndrome International* 3: p.e14
- Genova T, H Guyda (2007) "Infants and children consuming atypical diets: Vegetarianism and macrobiotics." *Paediatr Child Health* 12(3): 185-88
- Gerra G, GG Mascetti, S Gardini, U Zambelli, M Timpano, MA Raggi, F Brambilla (2001) "Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans." *Psychoneuroendocrinology*; 26: 91-107
- Gerrish CJ, JA Mennella (2001) "Flavor variety enhances food acceptance in formula-fed infants." *Am J Clin Nutr* 73:1080–1085
- Giancoli DG (1998) "Physics. Principles with Application". Prentice Hall, Inc-5th Ed
- Gillman MW, L Poston (2012) "Maternal Obesity" Cambridge, UK: Cambridge Univ P
- Gitau R, D Adams, NM Fisk, V Glover (2005) "Fetal plasma testosterone correlates positively with cortisol." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 90: F166–F169
- Glezen WP (2003) "Effect of maternal antibodies on the infant immune response." *Vaccine* 21:3389-3392
- Glover V (2014) "Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done" *B Pract & Res Clin Obst Gyn* 28:25–35
- Glover V, J Hill (2012) "Sex differences in the programming effects of prenatal stress on psychopathology and stress responses: An evolutionary perspective." *Physiol Behav*; 106(5):736-40

- Glover V (2011) "Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective." *J Child Psychology and Psychiatry*; 52: (4)356-367
- Glover V, TG O'Connor, K O'Donnell (2010) "Prenatal stress and the programming of the HPA axis." *Neurosci Biobehav Rev*; 1241:1-6
- Glover V, TG O'Connor, J Heron, J Golding (2004) "Antenatal maternal anxiety is linked with atypical handedness in the child." *Early Hum Develop* 79: 107–118
- Gomes-Pedro J, M Patrício, A Carvalho, T Goldschmidt, F Torgal-Garcia, MB Monteiro (1995) "Early intervention with Portuguese mothers: a 2-year follow-up." *Journal Developmental Behavior and Pediatrics*. 16(1): 21-8
- Gluckman PD, MA Hanson (2010) "The Plastic Human." *InfChild Develop*;19:21-26
- Gluckman PD, MA Hanson, AS Beedle (2007) "Early life events and their consequences for later disease: A life history and evolutionary perspective." *Am J Hum Biology*; 19: 1-19
- Gluckman PD, MA Hanson, HG Spencer (2005) "Predictive adaptive responses and human evolution." *Trends in Ecology and Evolution*; 20: 527-533
- Godfrey KM, DJ Barker (2000) "Fetal nutrition and adult disease." *Am J Clin Nutr* 71(5 Suppl): 1344S-1352S
- Goedhart G, TG Vrijkotte, TJ Roseboom, MF.van der Wal, P Cuijpers, GJ Bonnel (2010) "Maternal cortisol and offspring birthweight: Results from a large prospective cohort study." *Psychoneuroendocrinology* 35:644-652
- Goldenberg RL, JF Culhane, JD Iams, R Romero (2008) "Epidemiology and causes of preterm birth." *The Lancet* 371:75 – 84
- Gomes MC, AC Paulo (1997) "Porque razão é tão difícil erradicar doenças infecciosas?" *Rev. Port. Doenças Infecciosas* 20: 212-219
- Graça LM et al (2010) *Medicina Materno-Fetal*. 4ª ed. Lidel
- Grant KA, C McMahon, MP Austin, N Reilly, L Leader, S Ali (2009) "Maternal prenatal anxiety, postnatal caregiving and infants' cortisol responses to the still-face procedure." *Develop Psychob* 51:625-637
- Graven SN, JV Browne (2008) "Auditory development in the fetus and infant." *Newborn & Infant Nursing Reviews* 8 (4): 187-193
- Guilloteau P, R Zabielski, HM Hammon, CC Metges (2009) "Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments." *J Physiol Pharmacol* 60 Suppl 3: 17-35
- Gunatilake RP, JH Perlow (2011) "Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida". *Am J Obstet Gynecol*. 204(2):106-19
- Gunn AJ, L Bennet (2008) "Timing of injury in the fetus and neonate." *Curr Opin Obstet Gynecol* 20: 175-81
- Gunther AL, N Karaolis-Danckert, A Kroke, T Remer, AE Buyken (2010) "Dietary protein intake throughout childhood is associated with the timing of puberty." *J Nutr* 140(3): 565e71

- Gunther AL, AE Buyken, A Kroke (2007a) "Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age." *Am J Clin Nutr* 85:1626e33
- Gunther AL, T Remer, A Kroke, AE Buyken (2007b) "Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age?" *Am J Clin Nutr* 86:1765e72
- Gutteling BM, C de Weerth, JK Buitelaar (2004) "Maternal prenatal stress and 4-6 year old children's salivary cortisol concentrations pre- and post-vaccination". *Stress*;7:257-260
- Haig D (2000) "The kinship theory of genomic imprinting". *Annual Review of Ecology and Systematics* 31:9-32
- Haig D (2004) "Genomic imprinting and kinship: How good is the evidence?" *Annual Review of Genetics* 38:553-585
- Haig D (2013) "Kin Conflict in Seed Development: An Interdependent but Fractious Collective". *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, Vol 29 29:189-211
- Haig D (2014) "Coadaptation and conflict, misconception and muddle, in the evolution of genomic imprinting". *Heredity* 113:96-103
- Hales CN, DJ Barker, PM Clark, LJ Cox, C Fall, C Osmond, PD Winter (1991) "Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64." *Bmj* 303(6809): 1019-1022
- Hall JG (1990) "Genomic Imprinting - Review and Relevance to Human-Diseases". *Am J Hum Gen* 46:857-873
- Hallan S, AM Euser, LM Irgens, MJ Finken, J Holmen, FW Dekker (2008) "Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trondelag Health (HUNT 2) Study." *Am J Kidney Dis* 51(1): 10-20
- Halperin BA, A Morris, D MacKinnon-Cameron, J Mutch, JM Langley et al. (2011) "Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women." *Clin Infect Dis* 53:885–892
- Hanley GE, TF Oberlander (2014) "The effect of perinatal exposures on the infant: antidepressants and depression". *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol* 28(1):37-48
- HAPO (2008) "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes" The HAPO study cooperative research group. *N Engl J Med* 358:1991-2002
- Harmon KA, L Gerard, DR Jensen, EH Kealey, TL Hernandez, MS Reece et al. (2011) "Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth." *Diabetes Care* 34:2198-204
- Harris A, J Seckl (2011) "Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease." *Horm Behav*; 59(3):279-89
- Harrison D, B Stevens, M Bueno, J Yamada, T Adams-Webber, J Beyene, A Ohlsson (2010) "Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review." *Arch Dis Child* 95(6): 406-413
- Hartter HK, OI Oyedele, K Dietz, S Kreis, JP Hojman, CP Muller (2000) "Placental transfer and decay of maternally acquired antimeasles antibodies in Nigerian children." *Pediatric Infectious Disease Journal*, 19, 635-641

- Hattersley AT, JE Tooke (1999) "The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease." *Lancet* 353(9166): 1789-1792
- Hayes A, M Buffum, E Lanier, E Rodahl, C Sasso (2003) "A music intervention to reduce anxiety prior to gastrointestinal procedures." *Gastroent Nursing* 26:145-149
- Healy CM, F Munoz, MA Ranch et al. (2004) "Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord and infant serum." *J Infect Dis* 190:335-40
- Healy CM, MA Rench, CJ Baker (2013) "Importance of timing of maternal Tdap immunization and protection of young infants." *Clin Infect Dis*, 56:539–544
- Heijmans BT, EW Tobi, AD Stein et al. (2008) "Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans." *Proc Natl Acad Sci USA*. 105:17046– 17049
- Heijtz RD, S Wang, F Anuar, Y Qiana, B Björkholm, SA Samuelsson, ML Hibber, H Forsberg, S Pettersson (2011) "Normal gut microbiota modulates brain development and behavior." *Proc Natl Acad Sci USA* 7:3047–3052
- Heim C, PM Plotsky, CB Nemeroff (2004) "Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression." *Neuropsychopharmacology*; 29:641–648
- Hendrick V, ZN Stowe, LL Altshuler, S Hwang, E Lee, D.Haynes (2003) "Placental passage of antidepressant medications." *Am J Psychiatry*; 160: 993-996
- Hepe DH, JC Kiefe-de Jong, B Durmuş, HA Moll, H Raat, A Hofman, VW Jaddoe (2013) "Parental, fetal, and infant risk factors for preschool overweight: the Generation R Study" *Pediatr Res*. 2013 Jan;73(1):120-7
- Hepper P (2005) "Unravelling our beginnings." *The Psychologist* 18: 474-77
- Hepper PG, BS Shahidullah (1994) "Development of fetal hearing." *Arch Dis Child*; 71(2): F81– F87
- Iams JD (2014) "Prevention of preterm parturition." *NEJM* 370:254-261
- Hertig A, P Liere, N Chabbert-Buffet, J Fort, A Pianos, B Eychenne et al. (2010) "Steroid profiling in preeclamptic women: evidence for aromatase deficiency." *Am J Obstet Gynecol*; 203:477.e1-9
- Hillhouse EW, D Grammatopoulos, NG Milton, HW Quartero (1993) "The identification of a human myometrial corticotropine-releasing hormone receptor that increases in affinity during pregnancy." *J Clin Endocrinol Metab*; 76: 731-41
- Hiipakka RA, S Liao (1998) "Molecular mechanism of androgen action." *Trends Endocrinol Metab*; 9 (8): 317–24
- Hirsch S, Meckes D (2000) "Treatment of the whole person: incorporating emergent perspectives in collaborative medicine, empowerment, and music therapy" *J Psyc Oncol*. 18:65-77
- Holmes MC, CT Abrahamsen, KL French, JM Paterson, JJ Mullins, JR Seckl (2006) "The mother or the fetus? 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice provide evidence for direct fetal programming of behavior by endogenous glucocorticoids." *J Neurosci*; 26: 3840-3844
- Hobel CJ, CP Arora, LM Korst (1999) "Corticotrophin-releasing hormone and CRH-binding protein: differences between patients at risk for preterm birth and hypertension." *Ann N Y Acad Sci*; 897:54-65

Hofman A, VW Jaddoe, JP Mackenbach, HA Moll, RF Snijders, EA Steegers, FC Verhulst, JC Witteman, HA Buller (2004) "Growth, development and health from early fetal life until young adulthood: the Generation R Study." *Paediatr Perinat Epidemiol* 18(1): 61-72

Hoppe C, C Mølgaard, A Juul, KF Michaelsen (2004) "High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys." *Eur J Clin Nutr* 58(9):1211-6

Howie GJ, DM Sloboda, T Kamal, MH Vickers (2009) "Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet." *J Physiol* 587(Pt 4): 905-915.

Hsieh TF, JY Shin, R Uzawa, P Silva, S Cohen, MJ Bauer, M Hashimoto, RC Kirkbride, JJ Harada, D Zilberman, RL Fischer (2011) "Regulation of imprinted gene expression in Arabidopsis endosperm". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108:1755-1762

Hughes V (2014) "Epigenetics: The sins of the father." *Nature* 507(7490): 22-24

Huizink AC, E Sihvola, L Pulkkinen, RJ Rose, J Kaprio (2007) "Chernobyl exposure as stressor during pregnancy and behaviour in adolescent offspring." *Acta Psych Scand*; 116(6): 438-446

Huleihel M, H Golan, M Hallak (2004) "Intrauterine infection/inflammation during pregnancy and offspring brain damages: Possible mechanisms involved." *Reproductive Biology and Endocrinology* 2:17

INE (2013) *Estatísticas Demográficas*. Instituto Nacional de Estatística, Portugal

Ip S, M Chung, G Raman, TA Trikalinos, J Lau (2009) "A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries." *Breastfeed Med* 4(suppl 1):S17-S30

Isaacs D (2003) "Moral status of the fetus: Fetal rights or maternal autonomy?" *J. Paedriath. Child Health* 39: 58-59

Ivry T (2007) "Embodied responsibilities: pregnancy in the eyes of Japanese ob-gyns". *Sociology of Health & Illness* 29 (2): 251-274

Jackson RA, KA Gibson, YW Wu, MS Croughan (2014) "Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis." *ObstGynecol* 103:551-63

James WH (1996) "Evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels at the time of conception." *J Theor Biol* 180:271-86

James WH (2001) "Finger-length Ratios, Sexual Orientation and Offspring Sex Ratios." *J theor Biol* 212,273-274

James WH (2004) "Further evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels around the time of conception." *Human Reprod*; 19:1250-6

Jardri R, P Delphine, V Houfflin-Debarge, C Chaffiotte, N Rocourt, J-P Pruvo, M Steinling, P Delion, P Thomas (2008) "Fetal cortical activation to sound at 33 weeks of gestation: A functional MRI study." *NeuroImage*; 42 10-18

Jayakumar SV (2009) "Liability of a mother for prenatal negligence to her child: A case for equal parenthood". Paper presented in the National Conference on Gender Equity at work and Home: A key to National Development. K.G. Somaiya College, Mumbai (Acedido em Julho 2014)

http://www.vpmthane.org/law1/PrincArticles/Liability_of_a_mother_for_prenatal.pdf

Jeanne MS (2011) "Breastfeeding and obesity: A meta-analysis." *OJPM* 3:88-93

Johnson B, S Raymond, J Goss (2012) "Perioperative music or headsets to decrease anxiety." *J Perianesth Nurs* 27(3):146-54

Kahn S, ME Cooper, S Del Prato (2014) "Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future." *Lancet* 383:1068–83

Kaijser M, AK Bonamy, O Akre, S Cnattingius, F Granath, M Norman, A Ekblom (2008) "Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth." *Circulation* 117(3): 405-410

Kaitosaari T, T Ronnema, J Viikari, O Raitakari, M Arffman, J Marniemi et al. (2006) "Low saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study." *Diabetes Care* 29:781e5

Kalantaridou SN, E Zoumakis, A Makrigiannakis, LG Lavasidis, T Vrekoussis, GP Chrousos (2010) "Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update." *J Reprod Immunol*; 85: 33–39

Kammerer M, D Adams, BB Castelberg, V Glover (2002) "Pregnant women become insensitive to cold stress." *BMC Pregnancy Childbirth*; 2(1):8

Kanaya M, K Yamanouchi (2012) "Defeminization of Brain Functions by a Single Injection of Estrogen Receptor α or β Agonist in Neonatal Female Rats." *Neuroendocrinology*; 95(4):297-304

Karagiannis G, R Akolekar, R Sarquis, D Wright, KH Nicolaides (2011) "Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks." *Fetal Diagn Ther*. 29(2):148-54

Kastin AJ, V Akerstrom (2002) "Differential interactions of urocortin/corticotropin releasing hormone with the blood–brain barrier." *Neuroendocrinology*; 75, 367-374

Kay G, N Tarcic, T Poltyrev, M Weinstock (1998) "Prenatal stress depresses immune function in rats." *Physiol Behav*; 63:397-402

Ke X, Q Lei, SJ James, SL Kelleher, S Melnyk, S Jernigan, X Yu, L Wang, CW Callaway, G Gill, GM Chan, KH Albertine, RA McKnight, RH Lane (2006) "Uteroplacental insufficiency affects epigenetic determinants of chromatin structure in brains of neonatal and juvenile IUGR rats." *Physiol Genomics* 25(1): 16-28

Ke X, ME Schober, RA McKnight, S O'Grady, D Caprau, X Yu, CW Callaway, RH Lane (2010) "Intrauterine growth retardation affects expression and epigenetic characteristics of the rat hippocampal glucocorticoid receptor gene." *Physiol Genomics* 42(2): 177-189

Keim SA, JL Daniels, N Dole, AH Herring, AM Siega-Riz, PC Scheidt (2011) "A prospective study of maternal anxiety, perceived stress, and depressive symptoms in relation to infant cognitive development." *Early Hum Develop* 87: 373–380

Kelishadi R, S Farajian (2014) "The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence." *Adv Biomed Res* 3:3

Khalifa S, S Dalla Bella, M Roy, I Peretz, S Lupien (2003) "Effects of relaxing music on Salivary Cortisol level after Psychological Stress." *Ann NY Acad Sci* 999:374-376

Khalil A, D Sodre, A Syngelaki, R Akolekar, KH Nicolaides (2012) "Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates." *Fetal Diagn Ther* 32(4):231-8

- Kahn SE, ME Cooper, S Del Prato (2014). "Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future". *Lancet*; 383:1068–83
- Kim MW, KH Ahn, KJ Ryu, SC Hong, JS Lee, AA Nava-Ocampo, MJ Oh, HJ Kim (2014) "Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes." *PLoS One* 9(5): e97273
- Kim JJ, EY Song, TA Kosten (2006) "Stress effects in the hippocampus: Synaptic plasticity and memory." *Stress*; 9(1): 1–11
- Kimber L, M McNabb, M Court, A Haines, P Brocklehurst (2008) "Massage or music for pain relief in labour: a pilot randomized placebo controlled trial." *Eur J Pain* 12:961-969
- Kiserud T, S Rasmussen, S Skulstad (2000) "Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus". *Am Jour Obstetrics Gynecology* 182 (1 Pt 1): 147-153
- Kisilevsky BS, GA Davies (2007) "Auditory processing deficits in growth restricted fetuses affect later language development." *Medical Hypotheses*; 68: 620-628
- Kisilevsky B, S Hains (2010) "Exploring the Relationship between Fetal Heart Rate and Cognition." *Inf Child Develop*; 19: 60–75
- Kisilevsky BS, SM Hains, CA Brown, CT Lee, B Cowperthwaite, SS Stutzman, ML Swansburg, K Lee, X Xie, H Huang, H-H Ye, K Zhang, Z Wang (2009) "Fetal sensitivity to properties of maternal speech and language." *Infant Behav Develop*; 32: 59–71
- Klapuri A, M Davy (2006) "Signal processing methods for music transcription". Springer, NY
- Klopper A (1970) "Steroids in amniotic fluid." *Ann Clin Res*; 2: 289–299
- Kneeland RE, SH Fatemi (2012) "Viral infection, inflammation and schizophrenia." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 42:35-48
- Knutsson U, J Dahlgren, C Marcus, S Roseberg, M Bronnegard, P Stierna, K Albertsson-Wikland (1997) "Circadian Cortisol Rhythms in Healthy Boys and Girls: Relationship with Age, Growth, Body Composition, and Pubertal Development." *J Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (2): 536-40
- Koletzko B, KR von, R Closa, J Escribano, S Scaglioni, M Giovannini et al. (2009) "Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial." *Am J Clin Nutr* 89:1836e45
- Kostović I, N Jovanov-Milošević (2006) "The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks' gestation." *Semin Fetal Neonatal Med*; 11: 415–422
- Kourtis AP, JS Read, DJ Jamieson (2014) "Pregnancy and infection." *N Engl J Med* 370:2211-8
- Krogh V, LC Duffy, D Wong, M Rosenband, KR Riddlesberger, PL Ogra (1989) "Postpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants". *J Lab Clin Med* 113:695–9
- Krout RE (2007) "Music listening to facilitate relaxation and promote wellness: Integrated aspects of our neurophysiological responses to music." *The Arts in Psychotherapy*; 34(2):134-141
- Kuypers E, D Ophelders, RK Jellema, S Kunzmann, AW Gavilanes, BW Kramer (2012) "White matter injury following fetal inflammatory response syndrome induced chorioamnionitis and fetal sepsis: Lessons from experimental ovine models." *Early Human Develop* 88: 931–936

- Le HN, DF Perry, EA Stuart (2011) "Randomized controlled trial of a preventive intervention for perinatal depression in high-risk Latinas". *J Consult Clin Psychol*;79:135–41
- Leon DA, HO Lithell, D Vagero, I Koupilova, R Mohsen, L Berglund, UB Lithell, PM McKeigue (1998) "Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29." *BMJ* 317(7153): 241-245
- Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P (2011) "Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants." *Pediatr Infect Dis J* 30:608–610
- Levine S (2000) "Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis." *Eur J Pharmacol* 405:149-60
- Libertus K, Needham A (2010). "Teach to reach: the effects of active vs. passive reaching experiences on action and perception". *Vision Res.* 2010;50(24):2750-7.
- Liem DG, C de Graaf (2004) "Sweet and sour preferences in young children and adults: role of repeated exposure." *Physiol Behav* 83:421–9
- Lilley T, T Laaksonen, O Huitu, S Helle (2010) "Maternal corticosterone but not testosterone level is associated with the ratio of second-to-fourth digit length (2D:4D) in field vole offspring (*Microtus agrestis*)." *Physiol & Behav* 99: 433-437
- Lindsey B, B Kampmann, C Jones (2013) "Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants." *Curr Opin Infect Dis*, 26:248–253
- Liorot S, SA McNaughton, AC Spence, D Crawford, KJ Campbell (2013) "Tracking of dietary intakes in early childhood: the Melbourne InFANT Program." *Eur J Clin Nutr* 67(3): 275-281
- Lionetti E, S Castellaneta, R Francavilla, A Pulvirenti, E Tonutti, S Amarri et al (2014). "Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children". *N Engl J Med.* 2014 Oct 2;371(14):1295-303.
- Lithell, HO, PM McKeigue, L Berglund, R Mohsen, UB Lithell, DA Leon (1996) "Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years." *BMJ* 312(7028): 406-410
- Lockwood CJ (1999) "Stress-associated preterm delivery: The role of corticotrophin releasing hormone." *Am J Obstet Gynecol*; 180:S264-6
- Loeb S, M Bridges, D Bassok et al. (2007) "How much is too much? The influence of preschool centers on children's social and cognitive development." *Economics Education Review* 26: 52–66
- Lopez-Duran NL, M Kovacs, CJ George (2009) "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: A meta-analysis." *Psychoneuroendocrinology*; 34:1272-1283
- Louie J, J Brand-Miller, R Moses (2013) "Carbohydrates, glycemic index, and pregnancy outcomes in gestational diabetes." *Curr Diab Rep* 13:6-11
- Love JM, EE Kisker, C Ross, H Raikes, J Constantine, K Boller, J Brooks-Gunn, R Chazan-Cohen et al. (2005) "The effectiveness of early head start for 3-year-old children and their parents: lessons for policy and programs." *Develop Psychol*,41:6, 885-901
- Lu F, M Longo, E Tamayo, W Maner, A Al-Hendy, GD Anderson, GD Hankins, GR Saade (2007) "The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice." *Am J Obstet Gynecol.* 96:396

- Lucas A (1991) "Programming by early nutrition in man." *CibaFoundSymp*156:38-50
- Luger A, P Deuster, S Kyle, W Gallucci, LC Montgomery, PW Gold, DL Loriaux, GP Chrousos (1987) "Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise." *Physiologic adaptations to physical training. N Engl J Med*; 316:1309–15
- Lumey LH (1992) "Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945." *Paed Perinat Epidemiol* 6(2):240-253
- Mac Connie SE, A Barkan, RM Lampman, MA Schork, IZ Beitins (1986) "Decreased hypothalamic gonadotropin releasing hormone secretion in male marathon runners." *N Engl J Med*; 315: 411–17
- Macé K, Y Shahkhalili, O Aprikian, S Stan (2006) "Dietary fat and fat types as early determinants of childhood obesity: a reappraisal." *Int J Obes(Lond)*30Suppl 4:S50-7
- MacLennan NK, SJ James, S Melnyk, A Piroozzi, S Jernigan, JL Hsu, SM Janke, TD Pham, RH Lane (2004) "Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism & histone acetylation in IUGR rats" *Physiol Genom*18(1): 43-50
- Maharana S, HR Nagendra, R Nagarathna, V Padmalatha (2009) "Effect Of Integrated Yoga On Stress And Heart Rate Variability In Pregnant Women." *Inter J Gynecol Obstet* 104(3): 218-222
- Mairesse J, J Lesage, C Breton, B Breant, T Hahn, M Darnaudery, SL Dickson, J Seckl, B Blondeau et al. (2007) "Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats." *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 292: E1526-E1533
- Malek A, R Sager, P Kuhn, KH Nicolaidis, H Schneider (1996) "Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy." *Am J Reprod Immunol* 36:248–55
- Malek A, NA Bersinger (2013) Immunology of human pregnancy: transfer of antibodies and associated placental function. *In: Nicholson R. (Ed) "The Placenta: Development, Function and Diseases" Pp 59-79*
- Mamun AA, M Mannan, SA Doi (2014) "Gestational weight gain in relation to offspring obesity over the life course: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis." *Obes Rev* 15:338-47
- Mann JR, RH Lovellbadge (1984) Inviability of Parthenogenones Is Determined by Pronuclei, Not Egg Cytoplasm. *Nature* 310:66-67
- Macfarlane A (1992) *A psicologia do nascimento*. Lisboa: Salamandra
- Makrides M, DD Crosby, E Bain, CA Crowther (2014) "Magnesium supplementation in pregnancy". *Cochrane Database Syst Rev* 3;4:CD000937
- Marshall I, R Mehta, A Petrova (2012) "Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: clinical implications and requirements for supplementation." *J Matern Fetal Neonatal Med.* 26(7):633-8
- Martin S, M Coleman (1995) "Judicial Intervention in Pregnancy". *McGill Law Journal* 40: 947 - 991
- Matthews SG, DI Phillips (2011) "Minireview: transgenerational inheritance of the stress response: a new frontier in stress research." *Endocrinology*; 151:7–13
- Matthews SG, DI Phillips (2012) "Transgenerational inheritance of stress pathology." *Exp Neurol*; 233:95–101
- Maynard SE, JY Min, J Merchan, KH Lim, J Li, S Mondal, TA Libermann, JP Morgan et al. (2003) "Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia". *J Clin Invest.* 111:649–658

- McAuley MM, RA Kenny, TT Kirkwood, DD Wilkinson, JJ Jones, VM Miller (2009) "A Mathematical Model of aging-related and cortisol induced hippocampal dysfunction." *BMC Neurosci*; 10 (1): 26
- McEwen BS (2000) "The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance." *Brain Res*; 886: 172-189
- McGowan P O, M Suderman, A Sasaki, T C Huang, M Hallett, M J Meaney and M Szyf (2011) "Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats." *PLoS One* 6(2): e14739
- Mcgrath J, D Solter (1984) "Completion of Mouse Embryogenesis Requires Both the Maternal and Paternal Genomes". *Cell* 37:179-183
- McLean M, A Bisits, J Davies, R Woods, P Lowry, R Smith (1995) "A placental clock controlling the length of human pregnancy." *Nature Med*; 1:460-3
- McMahan J (1998) "Wrongful Life: Paradoxes in the Morality of Causing People to Exist". *In: Rational Commitment and Social Justice: Essays for Gregory Kavka* (J. Coleman & C. Morris eds), pp. 208–47. Cambridge University Press, Cambridge
- McMillen IC, JS Robinson (2005) "Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming." *Physiol Rev* 85(2): 571-633
- McPhaul MJ, M Young (2001) "Complexities of androgen action." *J Am Acad Dermatol*; 45 (3 Suppl): S87–94
- McTernan CL, N Draper, H Nicholson, SM Chalder, P Driver, M Hewison, MD Kilby, PM Stewart (2001) "Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms." *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 4979-4983
- Meek LR, KM Schulz, CA Keith (2006) "Effects of prenatal stress on sexual partner preference in mice". *Physiology and Behavior*; 89: 133–138
- Meinhardt U, PE Mullis (2002) "The essential role of the aromatase/p450 arom." *Semin Reprod Med*; 20 (3): 277–84
- Meisels S & Shonkoff J (2009) *Handbook of Early Childhood Intervention* (pp. 135-159). Cambridge: Cambridge University Press
- Mennella JA, CP Jagnow, GK Beauchamp (2001) "Prenatal and post-natal flavor learning by human infants." *Pediatrics* 107(6)
- Mennella JA, Ventura AK (2011) "Early feeding: setting the stage for healthy eating habits." *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 68:153-63
- Mennella JA (2014) "Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health." *Am J Clin Nutr* 99(3): 704S-711S
- Meyer U, M Nyffeler, BK Yee, I Knuesel, J Feldon (2008) "Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development in mice." *Brain Behavior and Immunity* 22:469–486
- Meyer U, M Nyffeler, S Schwendener, I Knuesel, BK Yee, J Feldon (2008) "Relative prenatal and postnatal maternal contributions to schizophrenia-related neurochemical dysfunction after In utero Immune challenge." *Neuropsychopharmacology* 33: 441–456

- Michaelsen KF, A Larnkjær, C Mølgaard (2012) "Amount and quality of dietary proteins during the first two years of life in relation to NCD risk in adulthood." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22(10): 781-786
- Michaud K, H Forget, H Cohen (2009) "Chronic glucocorticoid hypersecretion in Cushing's syndrome exacerbates cognitive aging." *Brain and Cognition*; 71:1-8
- Mills JP, E Terasawa, SA Tanumihardjo (2007) "Ingestion of excessive preformed vitamin A by mothers amplifies storage of retinyl esters in early fetal livers of captive Old World monkeys". *Comp Med*;57(5):505-11
- Miranda JJ, S Kinra, JP Casas et al. (2008) "Non-communicable diseases in low- and middle- income countries: context, determinants and health policy." *Trop Med Int Health* 13: 1225–1234
- Mitten R (2004) "Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs) and the Justice system". A submission to the (Saskatchewan) First Nations and Metis Justice Reform Commission Final Report, Volume II http://www.asantecentre.org/_Library/docs/Criminalization_of_FAS.pdf reference for CrimofFASD.pdf, July 15, 2014, 11:22
- Moberg KU (2000) "The oxytocin factor: tapping the hormone of calm, love and healing." Da Capo Press, USA
- Moberg KU, G Bruzelius, P Alster, T Lundberg (1993) "The antinociceptive effect of non-noxious sensory stimulation is mediated partly through oxytocinergic mechanisms." *Acta Physiol Scand*;149:199-2–4
- Mooi FR, de Greeff SC (2007) "The case for maternal vaccination against pertussis." *Lancet Infect Dis* 7(9): 614–624
- Moore T, D Haig (1991) Genomic Imprinting in Mammalian Development - a Parental Tug-of-War. *Trends in Genetics* 7:45-49
- Mooradian AD, JE Morley, SG Korenman (1987) "Biological actions of androgens." *Endocr Rev*; 8 (1): 1–28
- Morgan CP, TL Bale (2011) "Early Prenatal Stress Epigenetically Programs Dysmasculinization in Second-Generation Offspring via the Paternal Lineage." *The J Neurosci*; 31(33):11748 –11755
- Morken N-H, K Kallen, B Jacobsson (2006) "Fetal growth and onset of delivery: A nationwide population-based study of preterm infants." *Am J Obst Gynecol*; 195: 154-61
- Mulholland K, RO Suara, G Siber et al. (1996) "Maternal immunization with Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in The Gambia." *JAMA* 275: 1182–1188
- Morokuma S, V Doria, A Ierullo, N Kinukawa, K Fukushima, H Nakano, S Arulkumaran, AT Papageorghiou (2008) "Developmental change in fetal response to repeated low-intensity sound." *Developmental Science*; 11: (1) 47–52
- Mueller BR, Bale TL (2008) "Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy". *J Neurosci*; 28:9055–65
- Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB (2006) "New parents and mental disorders: a population-based register study" *JAMA* 296 (21): 2582-9
- Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA et al. (2005) "Safety of influenza vaccination during pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 192: 1098–1106

- Nagami M, PG McDonough, JO Ellegood, VB Mahesh (1979) "Maternal and amniotic fluid steroids throughout human pregnancy." *Am J Obstet Gynecol*; 134: 674–680
- Narendran S, R Nagarathna, V Narendran, S Gunasheela, HR Nagendra (2005) "Efficacy of yoga on pregnancy outcome." *J Altern Complement Med* 11(2): 237-44
- Nash DM, Gilliland JA, Evers SE et al. (2013) "Determinants of Diet Quality in Pregnancy: Sociodemographic, Pregnancy-specific, and Food Environment Influences". *Jour Nutrition Education and Behavior*. 45:627-634
- Needleman RD (2000) "Growth and Development", pp 23-42 In: Behrman, Kliegman and Jenson (ed): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th Ed. Philadelphia, WB Saunders Comp.
- Newell-Morris LL, CE Fahrenbruch, GP Sackett (1989) "Prenatal psychological stress, dermatoglyphic asymmetry and pregnancy outcome in the pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*)." *Biol Neonate*; 56(2): 61-75
- Nicolaides KH (2011) "Turning the Pyramid of Prenatal Care." *Fetal Diagn Ther* 29:183–196
- NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases). (2013). Pertussis vaccine in healthy pregnant women. Identifier: NCT00707148. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/nct00707148> (Acedido Agosto 2014)
- Niinikoski H, Lagstrom H, Jokinen E, Siltala M, Ronnema T, Viikari, et al. (2007) "Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study." *Circulation* 116: 1032e40
- Northstone K, Emmett P, Nethersole F (2001) "The effect of age of introduction to lumpy solids on foods eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15months." *J. Hum. Nutr. Diet* 14: 43– 54
- Nuffield Council on Bioethics (2006) *Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues*. Nuffield Council on Bioethics, London.
- [http://www.nuffieldbioethics.org/sites/default/files/CCD%20web%20version%2022%20June%2007%20\(updated\).pdf](http://www.nuffieldbioethics.org/sites/default/files/CCD%20web%20version%2022%20June%2007%20(updated).pdf) July 17, 2014, 17:42
- Nugent BM, JM Schwarz, MM McCarthy (2011) "Hormonally mediated epigenetic changes to steroid receptors in the developing brain: implications for sexual differentiation." *Hormones and Behaviour*; 59(3):338-44
- Nuthalapaty F, Rouse D (2014) "The impact of obesity on female fertility and pregnancy". *in UpToDate*, URL: <http://www.uptodate.com/contents/the-impact-of-obesity-on-female-fertility-and-pregnancy> (Acedido em Outubro 2014)
- Obel C (2003) "Stress during pregnancy and fetal brain development." PhD Thesis, Faculty of Health Sciences, University of Aarhus
- Obel C, M Hedegaard, TB Henriksen, NJ Secher, J Olsen, S Levine (2005) "Stress and salivary cortisol during pregnancy." *Psychoneuroendocrinolog*; 30(7): 647-656
- Obel C, TB Henriksen, NJ Secher, B Eskenazi, M Hedegaard (2007) "Psychological distress during early gestation and offspring sex ratio." *Hum Reproduction*; 22, 3009-3012
- O'Brien TE, JG Ray, WS Chan (2003) "Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview." *Epidemiology* 14:368-74
- O'Connor T, Y Ben-Shlomo, J Heron, J Golding, D Adams, V Glover (2005) "Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children." *Biol Psychiatry* 58:211-217

- O'Connor T, J Heron, V Glover (2002a) "Antenatal Anxiety Predicts Child Behavioural/Emotional Problems Independently of Postnatal Depression." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 41:12, 1470-1477
- O'Connor TG, J Heron, J Golding, M Beveridge, V Glover (2002b) "Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children". *British J Psychiatry*; 180:502–508
- O'Donnell K, TGO'Connor, V Glover (2009) "Prenatal Stress and Neurodevelopment of the Child: Focus on the HPA Axis and Role of the Placenta." *Dev Neurosci*; 31(4):285-9
- O'Donnell KJ, AB Jensen, L Freeman, N Khalife, TG O'Connor, V Glover (2012) "Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11b-HSD2." *Psychoneuroendocrinology*; 37: 818-826
- O'Hara MW, Wisner KL (2014) "Perinatal mental illness: definition, description and aetiology". *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 28(1):3-12.
- Ohkuchi A, C Hirashima, S Matsubara, K Takahashi, Y Matsuda, M Suzuki (2011) "Threshold of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for the imminent onset of preeclampsia." *Hypertension* 58(5):859-66
- Ohlund I, O Hernell, A Hornell, H Stenlund, T Lind (2010) "BMI at 4 years of age is associated with previous and current protein intake and with paternal" BMI. *Eur J Clin Nutr* 64: 138e45
- Oliveira L, JC Peraçoli, MT Peraçoli, H Korke, G Zampieri, AF Moron, N Sass (2013) "sFit-1/PIGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia." *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 3 (3): 191–195
- Olsen J (2014) "David Barker (1938-2013) - a giant in reproductive epidemiology". *Acta Obstet Gynecol Scand*. doi: 10.1111/aogs.12378.
- Omer SB, D Goodman, MC Steinhoff, R Rochat, KP Klugman, BJ Stoll et al. (2011) "Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study." *PLoS Med* 8:e1000441
- OND (2012) Diabetes: factos e Números. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, OND, Lisboa (Acedido em Set 2014)
www.ulsm.minsaude.pt/ResourcesUser/Documentos/i018361.pdf
- O'Reilly JR, RM Reynolds (2013) "The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring" *Clin Endocrinol* 78:9-16
- Osmond C, DJ Barker, PD Winter, CH Fall, SJ Simmonds (1993) "Early growth and death from cardiovascular disease in women." *Bmj* 307(6918): 1519-1524
- Oteng-Ntim E, R Varma, H Croker, L Poston, P Doyle (2012) "Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis." *BMC Medicine* 10:47
- Painter RC, C Osmond, P Gluckman, M Hanson, DI Phillips, TJ Roseboom (2008) "Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life." *BJOG*; 115: 1243–1249
- Painter RC, SR de Rooij, PM Bossuyt et al. (2006) "Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine." *Am J Clin Nutr* 84:322–327

Palmeira P, C Quinello, A Silveira-Lessa et al. (2012). "IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies." *Clin Dev Immunol* 2012:985646

Panicker H, S Wadhwa, TS Roy (2002) "Effect of prenatal sound stimulation on medio-rostral neostriatum /hyperstriatum ventrale region of chick forebrain: a morphometric and immunohistochemical study." *J Chem Neuroanat* 24:127–35

Pariante CM, SL Lightman (2008) "The HPA axis in major depression: classical theories and new developments." *Trends in Neurosci* 31:464-468

Parikh NI, SJ Hwang, E Ingelsson, EJ Benjamin, CS Fox, RS Vasan, JM Murabito (2009) "Breastfeeding in infancy and adult cardiovascular disease risk factors". *Am J Med*;122(7):656-63.e1

Park BH, YJ Kim, JS Park, HY Lee, EH Ha, JW Min, HS Park (2005) "Folate and homocysteine levels during pregnancy affect DNA methylation in human placenta." *J Prev Med Public Health* 38(4): 437-442

Park JH, DA Stoffers, RD Nicholls, RA Simmons (2008) "Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1." *J Clin Invest* 118(6): 2316-2324

Paulo AC, MC Gomes, AC Casinhas, A Horta, T Domingos (2000) "Multiple dose vaccination against childhood diseases: high coverage with the first dose remains crucial for eradication." *IMA J Mathematics Applien in Medicine & Biology* 17: 1-12

Pawlby S, D Hay, D Sharp, CS Waters, CM Pariante (2011) "Antenatal depression and offspring psychopathology: the influence of childhood maltreatment". *Br J Psychiatry* 199(2): 106-12

Pearce J, MA Taylor, SC Langley-Evans (2013) "Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review." *Int J Obes (Lond)* 37(10):1295-306

Pena C, C Monk, FA Champagne (2012) "Epigenetic Effects of Prenatal Stress on 11 β -HydroxysteroidDehydrogenase-2 in the Placenta and Fetal Brain." *PLoS ONE* 7(6): e39791. doi:10.1371/journal.pone.0039791

Péneau S, A Rouchaud, MF Rolland-Cachera et al. (2011) "Body size and growth from birth to 2 years and risk of overweight at 7-9 years." *Int J Pediatr Obes* 6 (2-2): e162-69

Peterka M, R Peterkova, Z Likovsky (2004) "Chernobyl: Prenatal loss of four hundred male fetuses in the Czech Republic." *Reproductive Toxicology*; 18:75–79

Petraglia F, PE Sawchenko, J Rivier, W Vale (1987) "Evidence for local stimulation of ACTH secretion by corticotrophin releasing factor in human placenta." *Nature*; 328: 717–719

Pettker CM, IA Buhimschi, LK Magloire, AK Sfakianaki, BD Hamar, CS Buhimschi (2007) "Value of placental microbial evaluation in diagnosing intra-amniotic infection." *Obstet Gynecol* 109(2):739-49

Phillips DIW (2007) "Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment?" *J Int Med*; 261: 453–460

Poehling KA, KM Edwards, GA Weinberg, P Szilagyi, MA Staat, MK Iwane et al. (2006) "The underrecognized burden of influenza in young children." *N Engl J Med* 355:31-40

Poehling KA, PG Szilagyi, MA Staat et al. (2011) "Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants." *Am J Obstet Gynecol* 204 (Suppl 1): S141-S148

Poon L, K Nicolaidis (2014) "Early prediction of preeclampsia." *Obstetrics and Gynecology International* Art ID 297397

- Poston L, LF Harthoorn, EM Van Der Beek (2011) Contributors to the ILSI Europe Workshop. "Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement." *Pediatr Res* 69:175-80
- Poston L, N Patel (2014) "Dietary recommendations for obese pregnant women: current questions and controversies." *Acta Obstet Gynecol Scand*. doi: 10.1111/aogs.12507
- Powe C, RJ Levine, A Karumanchi (2011) "Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium." *Circulation* 123:2856-69
- Powell B, G Cooper, K Hoffman, R Marvin (2007) The Circle of Security Project: A Case Study – "It hurts to give that which you did not received". In Oppenheim, D & Goldsmith, DF Attachment Theory in Clinical Work with Children. New York: Guildford
- PrabhuDas M, B Adkins, H Gans et al. (2011) "Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines." *Nature Immunology*, 12(3):189–194
- Prince FP (2001) "The triphasic nature of Leydig cell development in humans, and comments on nomenclature." *J Endocrinology*; 168:213–216
- Pruessner JC, OT Wolf, DH Hellhammer, A Buske-Kirschbaum, K von Auer et al. (1997) "Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity." *Life Sci*; 61:2539–2549
- Puleston RL, G Bugg, K Hoschler et al. (2010) "Observational study to investigate vertically acquired passive immunity in babies of mothers vaccinated against H1N1v during pregnancy." *Health Technol Assess* 14: 1–82
- Queirós J, LP Monteiro (2010) Diabetes Mellitus e Gravidez, N°33, pp 295-306 in: Nunes J.S. (ed) Diabetes: Uma Abordagem Global. Algés, Euromedice, Edições Médicas, Lda
- Querleu D, X Renard, F Versyp, L Paris-Delrue, G Crepin (1988) "Fetal hearing." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 28:191–212
- Radtke KM, M Ruf, HM Gunter et al. (2011) "Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor." *Transl Psychiatry*; e21:1-6
- Raitakari OT, T Ronnema, MJ Jarvisalo, T Kaitosaari, I Volanen, K Kallio (2005) "Endothelial function in healthy 11-year-old children after dietary intervention with onset in infancy: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children (STRIP)." *Circulation* 112:3786e94
- Rana S, CE Powe, S Salahuddin, S Verlohren, FH Perschel et al. (2012) "Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia." *Circulation* 125:911-91
- Ratnayake U, T Quinn, DW Walker, H Dickinson (2013) "Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness" *Front Neurosci*. 2013 Oct 17;7:180
- Ravelli AC, JH van Der Meulen, C Osmond, DJ Barker, OP Bleker (1999) "Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally." *Am J Clin Nutr*. 70:811– 816
- Thadhani R, T Kisner, H Hagmann, V Bossung, S Noack, W Schaarschmidt et al. (2011) "Pilot study of extracorporeal removal of soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1 in Preeclâmpsia." *Circulation* 124:940-950
- Raposa E, C Hammen, P Brennan, J Najman (2014) "The long-term effects of maternal depression: early childhood physical health as a pathway to offspring depression". *Adolesc Health*. 54(1):88-93.

- Rasmussen KM, AL Yaktine (Eds) (2009) "Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines." Institute of Medicine and National Research Council. Washington DC: National Academic Press
- Ray S, ZN Stowe (2014) "The use of antidepressant medication in pregnancy" *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 28(1):71-83
- Raychaudhuri, N, S Raychaudhuri, M Thamocharan, SU Devaskar (2008) "Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring." *J Biol Chem* 283(20): 13611-13626
- Reissland N, B Hopkins (2010) "Towards a fetal psychology." *Inf Child Dev* 19:1-5
- Remacle C, F Bieswal, V Bol, B Reusens (2011) "Developmental programming of adult obesity and cardiovascular disease in rodents by maternal nutrition imbalance." *Am J Clin Nutr* 94(6 Suppl): 1846S-1852S
- Rice F, GT Harold, J Boivin, M van den Bree, DF Hay, A Thapar (2010) "The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: Disentangling environmental and inherited influences." *Psychological Medicine*; 40:335-345
- Rich-Edwards JW, A Tarayn, BS Grizzard (2005) "Psychosocial stress and neuroendocrine mechanisms in preterm delivery." *Am J Obst Gynec*; 192: S30-5
- Roberge S, KH Nicolaidis, S Demers, Villa P, E Bujold (2013) "Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis." *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41(5):491-9
- Robinson JD, HL Judd, PE Young, DW Jones, SS Ye (1977) "Amniotic fluid androgens and estrogens in midgestation." *J Clin Endocrinol*; 45: 755–761
- Rodrigues F, S Nunes, R Sá-Leão, G Gonçalves, L Lemos, H de Lencastre (2009) "*Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in children attending day-care centers in the central region of Portugal, in the era of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine." *Microb Drug Resist.* 15(4):269-277
- Rodrigues, AC Tavares et al. (2012) "Influência do Índice de Massa Corporal pré-concepcional e do ganho ponderal durante a gestação no desfecho obstétrico e perinatal" *Acta Obstet Ginecol Port* 6(1):10-15
- Rodriguez A, M Kaakinen, I Moilanen, A Taanila, JJ McGough, S Loo, MR Järvelin (2010) "Mixed-handedness is linked to mental health problems in children and adolescents. *Pediatrics*" 125:340-348
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F (1999) "Increasing prevalence of obesity among 18-year-old males in Sweden: evidence for early determinants." *Acta Paediatr* 88: 365e7
- Roseboom TJ, JH van der Meulen, C Osmond, DJ Barker, AC Ravelli, JM Schroeder-Tanka, GA van Montfrans, RP Michels, OP Bleker (2000) "Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45." *Heart* 84(6): 595-598
- Roseboom TJ, JH van der Meulen, AC Ravelli, C Osmond, DJ Barker, OP Bleker (2001) "Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview." *Twin Res* 4(5): 293-298
- Rosenblatt HM, LY Song, SA Nachman et al. (2005) "Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids, and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection." *J Allergy Clin Immunol* 116: 698–703

- Rovira N, A Alarcon, M Iriondo, M Ibañez, P Poo, V Cusi, T Agut, A Pertierra, X Krauel (2011) "Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants." *Early Human Develop* 87: 253-257
- Sá Leão R, S Nunes, A Brito-Avô, N Frazão et al. (2009) "Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine." *Clin Microbiol Infect* 15: 1002–1007
- Salariá S, G Chana, F Caldara, E Feltrin, M Altieri, F Faggioni, E Domenici, E Merlo-Pich, IP Everall (2006) "Microarray analysis of cultured human brain aggregates following cortisol exposure: Implications for cellular functions relevant to mood disorders." *Neurobiol Dis*; 23:630–636
- Salisbury D, M Ramsay (Eds) (2013) "Immunisation against infectious disease". The green book. Public Health England. (Acedido em Oct 2014)
- <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>
- Sameroff A, B Fiese (2000) "Transactional regulation and early intervention". In S. Meisels & J. Shonkoff (Eds.), *Handbook of Early Childhood Intervention* (pp. 135-159). Cambridge: Cambridge University Press
- Sandman CA (2010) "Human fetal heart rate: a Unique opportunity to assess the fetal programming hypothesis" *Inf Child Dev* 19: 76–79
- Santosham M, JA Englund, P McInnes, J Croll, CM Thompson, L Croll, WP Gleze, GR Siber (2001) "Safety and antibody persistence following Haemophilus influenzae type b conjugate or pneumococcal polysaccharide vaccines given before pregnancy in women of childbearing age and their infants." *Pediatric Infectious Disease Journal*, 20: 931-940
- Sarkar S, SW Tsai, TT Nguyen, M Plevyak, JF Padbury, LP Rubin (2001) "Inhibition of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by catecholamines via alpha-adrenergic signaling." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 281(6): R1966-74
- Sarkar P, K Bergman, NM Fisk, TG. O'Connor, V Glover (2007a) "Ontogeny of foetal exposure to maternal cortisol using midtrimester amniotic fluid as a biomarker." *Clinical Endocrinology (Oxford)*; 66(5):636–640
- Sarkar P, K Bergman, NM Fisk, TG O'Connor, V Glover (2007b) "Amniotic fluid testosterone: relationship with cortisol and gestational age". *Clinical Endocrinology*; 67:743–747
- Sarkar P, K Bergman, TG O'Connor, V Glover (2008) "Maternal Antenatal Anxiety and Amniotic Fluid Cortisol and Testosterone: Possible Implications for Foetal Programming." *J Neuroendocrinology*; 20 (4): 489–496
- Satokari R, T Gronroos, K Laitinen, S Salminen, E Isolauri (2009) "Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human Placenta." *Letters in Applied Microbiol* 48:8-12
- Savaj S, ND Vaziri (2012) "An Overview of Recent Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Preeclampsia." 6:334-8
- Scarf D, Klmuta, M Colombo, H Hayne (2012). "Social evaluation or simple association? Simple associations may explain moral reasoning in infants". *PLoS One*;7(8):e42698
- Schlotz W, DI Phillips (2009) "Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms." *Brain Behav Immun*; 23(7):905-16

Schneck DJ, DS Berger (2006) "The Music Effect: Music Physiology and Clinical Applications". Jessica Kingsley Publishers, London

Schneider ML, CL Coe, GR Lubach (1992) "Endocrine activation mimics the adverse effects of prenatal stress on the neuromotor development of the infant primate." *Dev Psychobiol*; 25:427-439

Schoenaker D, SS Soedamah-Muthu, GD Mishra (2014) "The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies". *BMC Med*;22;12(1):157

Schoof E, M Girstl, W Frobenius, M Kirschbaum, R Repp, I Knerr, W Rascher, J Dotsch (2001) "Course of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase mRNA expression during human gestation." *Eur J Endocrinol*; 145:187-192

Schopper H, R Palme, T Ruf, S Huber (2012) "Effects of prenatal stress on hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis function over two generations of guinea pigs (*Cavia aperea f. porcellus*)." *Gen Comp Endocrinol*; 1;176(1):18-27

Seckl JR, MC Holmes (2007) "Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal programming of adult pathophysiology." *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 3:479–488

Shakib JH, S Ralston, HH Raissy, et al. (2010) "Pertussis antibodies in postpartum women and their newborns." *J Perinatol* 30:93-7

Shakib JH, K Korgenski, X Sheng, MW Varner, AT Pavia et al. (2013) "Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccine during Pregnancy: Pregnancy and Infant Health Outcomes." *The Journal of Pediatrics* 163(5):1422-6

Sheridan CJ, T Matuz, R Draganova, H Eswaran, H Preissl (2010) "Fetal magnetoencephalography — achievements and challenges in the study of prenatal and early postnatal brain responses: A Review." *Inf Child Dev* 19: 80–93

Shiffrin SV (1999) "Wrongful life, procreative responsibility, and the significance of harm". *Legal Theory* 5: 117 – 148

Short SJ, GR Lubach, AI Karasin, CW Olsen, M Styner, RC Knickmeyer, JH Gilmore, CL Coe (2010) "Maternal influenza infection during pregnancy impacts postnatal brain development in the rhesus monkey." *Biol Psychiatry* 67:965-73

Sidorenko V.N. (2000) "Clinical application of medical resonance therapy music in high-risk pregnancies." *Integr Physiol Behav Sci*; 35, 199–207

Sigal JJ, VF DiNicola, M Buonvino (1988) "Grandchildren of survivors: can negative effects of prolonged exposure to excessive stress be observed two generations later?" *Can. J. Psychiatry*; 33: 207–212

SINIPI, Sistema Nacional de Intervenção Precoce na Infância, <https://www.dgs.pt/sistema-nacional-de-intervencao-precoce-na-infancia.aspx>

Singer MR, LL Moore, EJ Garrahe, RC Ellison (1995) "The tracking of nutrient intake in young children: the Framingham Children's Study." *Am J Public Health* 85(12): 1673-1677

Singhal A, J Lanigan (2007) "Breastfeeding, early growth and later obesity." *Obes Rev* 8 Suppl 1: 51-54

Smith B J (1988) "Does Early Intervention Help?" *ERIC Digest*

- Sobrian SK, VT Vaughn, WK Ashe, B Markovic, V Djuric, BD Jankovic (1997) "Gestational exposure to loud noise alters the development and postnatal responsiveness of humoral and cellular components of the immune system in offspring." *Environ Res*; 73:227–41
- Socha P, V Grote, D Gruszfeld, R Janas, H Demmelmair, R Closa-Monasterolo et al; European Childhood Obesity Trial Study Group (2011) "Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial." *Am J Clin Nutr* 94(6 Suppl): 1776S-1784S
- Soini S, D Ibarreta, V Anastasiadou, S Aymé, S Braga, M Cornel, DA Coviello, G Evers-Kiebooms, J Geraedts, et al (2006) "The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues". *European Journal of Human Genetics* 14: 588–645
- Sousa SG, I Delgadoillo, JA Saraiva (2014) "Human Milk Composition and Preservation: Evaluation of High-Pressure Processing as a Non-Thermal Pasteurisation Technology". PMID: 25313944
- Sørensen HJ, EL Mortensen, JM Reinisch, SA Mednick (2004) "Association between prenatal exposure to analgesics and risk of schizophrenia." *Br J Psychiatry* 185:366-71
- Sørensen HJ, EL Mortensen, JM Reinisch, SA Mednick (2009) "Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia." *Schizophr Bull* 35: 631-7
- SPEDM, SPD, SPOMMF, SPP (2011) "Relatório de Consenso sobre a Diabetes e Gravidez". Direcção Geral da Saúde
- Speroff L, MA Fritz (2005) (7th Ed). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincot Williams and Wilkins
- Spielberger CD (1976) "The nature and measurement of anxiety." *In: Cross-Cultural Anxiety* (Spielberger CD & Diaz-Guerrero R eds) Hemisphere, Washington, pp.3-12
- Stein LJ, BJ Cowart, GK Beauchamp (2012) "The development of salty taste acceptance is related to dietary experience in human infants: a prospective study." *Am J Clin Nutr* 95:123–9
- Stein AD, PA Zybert, K van der Pal-de Bruin, LH Lumey (2006) "Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch Famine." *Eur J Epidemiol* 21:759–765
- Steinhoff MC, SB Omer, E Roy, S El Arifeen, R Raqib, C Dodd et al. (2012a) "Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial." *Can Med Assoc J* 184:645–53
- Steinhoff MC, SB Omer (2012b) "A review of fetal and infant protection associated with antenatal influenza immunization." *Am J Obstet Gynecol* 207:S21–7
- Stern MP, M Bartley, R Duggirala, B Bradshaw (2000) "Birth weight and the metabolic syndrome: thrifty phenotype or thrifty genotype?" *Diabetes Metab Res Rev* 16(2): 88-93
- Streja E, JE Miller, BH Bech et al. (2013) "Congenital cerebral palsy and prenatal exposure to self-reported maternal infections, fever, or smoking." *Am J Obstet Gynecol* 209:332.e1-10
- Sun K, K Yang, JR Challis (1997) "Differential expression of 11 hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta and fetal membranes." *J Clin Endocrinol Metab*; 82:300-305
- Szostak-Wegierek D (2014) "Intrauterine nutrition: long-term consequences for vascular health." *International Journal of Women's Health* 6:647–656

- Swaab DF, AG-Falgueras (2009) "Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation." *Funct Neurol*; 24 (1): 17–28
- Sweet C, KJ Jakeman, H Smith (1987) "Role of milk-derived IgG in passive maternal protection of neonatal ferrets against influenza." *JGen Virol* 68:2681-2686
- Swerdloff RS, C Wang, S Bhasin (1992) "Developments in the control of testicular function." *Baillieres Clin Endocrinol Metab*; 6 (2): 451–83)
- Sylva K, E Melhuish, P Sammons et al. (2004) "The Effective Provision of Pre-School Education (EPPE) Project: Technical Paper 12 - The Final Report: Effective Pre-School Education". London: DfES / Institute of Education, University of London
- Talge NM, C Neal, V Glover and the Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health (2007) "Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?" *J Child Psychol and Psychi*; 48(3-4):245-61
- Tamma PD, K.A Ault, C del Rio, MC Steinhoff, NA Halsey, SB Omer (2009) "Safety of influenza vaccination during pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 201: 547–552
- Tan S (2014) "Fault and Blame, Insults to the Perinatal Brain may be Remote from Time of Birth." *Clin Perinatol* 41:105–117
- Teixeira JM, NM Fisk, V Glover (1999) "Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study." *BMJ*; 318: 153-157
- Teixeira J, D Martin, O Prendiville, V Glover (2005) "The effects of acute relaxation on indices of anxiety during pregnancy." *J Psychosom Obstet Gynecol* 26(4): 271-276
- Teixeira J, J Branco, M AIWturi, S Mohinuddin, O Prendiville, P Steer (2011) "Maternal plasma noradrenaline levels at 29 weeks and gestational age at birth." *Arch Gynecol Obstet*; 284(6):1399-402
- Thaut MH (2005) "The future of music in therapy and medicine." *Ann N Y Acad Sci* 1060:303-308
- Thornton S (2014) Karl Popper. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. E.N.Zalta
- Tinnakorn C, R Romero et al. (2013) "Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia." *Am J Obstet Gynecol* 208:287
- Tobi EW, PE Slagboom, J van Dongen, D Kremer, AD Stein, H Putter, BT Heijmans, Lumey LH (2012) "Prenatal famine and genetic variation are independently and additively associated with DNA methylation at regulatory loci within IGF2/H19. *PLoS One*. 7(5):e37933
- Tollenaar MS, R Beijers, J Jansen, JM Riksen-Walraven, C de Weerth (2011) "Maternal prenatal stress and cortisol reactivity to stressors in human infants." *Stress* 14(1):53-65
- Trappe HJ (2012) "Role of music in intensive care medicine". *Int J Crit Illn Inj Sci* 2:27-31
- Tsigos C, GP Chrousos (2002) "Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress." *J Psychosomatic Res*; 53: 865-871
- Tucci D (1996) "Deafness and disorders of central auditory processing." In: Berg BO (Ed), *Principles of Child Neurology*. McGraw-Hill Comp Inc, NY, pp 155-188

- Tuomi T, N Santoro, S Caprio, M Cai, J Weng, L Groop (2014) "The many faces of diabetes: a disease with increasing Heterogeneity" *Lancet* 383: 1084–94
- Turan OM, S Turan, C Berg, U Gembruch, KH Nicolaidis, CR Harman, AA Baschat (2011) "Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction." *Ultras Obstet Gynecol* 38(3):295-302
- Turner EH, JA Wass (2009) (2nd Ed) *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford University Press
- Uedo NI, H Ishikawa, K Morimoto, R Ishihara, H Narahara, I Akedo, T Ioka, I Kaji, S Fukuda (2004) "Reduction in salivary cortisol level by music therapy during colonoscopic examination." *Hepato-gastroenterology* 51 (56): 451–453
- Valentine D (1982) "The Experience of Pregnancy: A Developmental Process." *Family Relations*, 31, 2, 243-248
- Valeria M, MP Carmine, N Serena, A Monica, DA Alessandro, DF Marta, H Rowena, H Nilay, M Tiago Reis, T Heather, SP Andrew, JA Katherine, MM Robin, D Paola (2010) "Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis." *Schizophrenia Res*; 119:75-78
- Van den Bergh BR, EJ Mulder, M Mennes, V Glover (2005) "Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review." *Neurosci Biobehav Rev* 29:237-258
- Van den Berg JP, EA Westerbeek, FR van der Klis, GA Berbers, RM van Elburg (2011) "Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature." *Early Hum Dev* 87:67–72
- Vanderak SD, D Ely (1993) "Cortisol, biochemical, and galvanic skin responses to music stimuli of different preference values by college students in Biology and Music." *Perceptual and Motor Skills* 77: 227-234
- Ventura T, MT Neto, M Simões (2009) "Efeitos do stress durante a gravidez na morfologia cerebral do feto e da criança - uma revisão." *Progr Diag Trat Prenat*; 21(2):77-84
- Ventura T, MC Gomes (2010) "Análise Descritiva de Parturientes e Recém-Nascidos na Maternidade Hospital Dona Estefânia entre 2005 e 2008." *Acta Med Port*; 23:793-802
- Ventura T, MC Gomes, T Carreira (2012) "Cortisol and anxiety response to a relaxing intervention on pregnant women awaiting amniocentesis." *Psychoneuroendocrinology*.37(1):148-56
- Ventura T, MC Gomes, A Pita, MT Neto, A Taylor (2013) "Digit ratio (2D:4D) in Newborns and their mothers: influences of prenatal testosterone and maternal environment." *Early Hum Develop*; 89(2):107-12
- Ventura T (2013) "Cortisol e testosterona no plasma da grávida e no líquido amniótico: variação com o relaxamento e correlação com o rácio digital 2D:4D no Recém-Nascido" Tese Doutoramento, Fac Ciências Médicas, Univ Nova de Lisboa
- Verlohren S, I Herraiz, O Lapaire, D Schlembach, M Moertl, H Zeisler, P Calda, W Holzgreve, A Galindo, T Engels, B Denk, H Stepan (2012) "The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients." *Am J Obstet Gynecol* 206(1):58

- Verma U, Verma N (2013) "An Overview of Development, Function and Diseases of the Placenta", pp 1-29, in Nicholson R (ed) *The Placenta Development, Function and Diseases*. Nova Science Pub, inc, New York
- Viau V (2002) "Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes." *J Neuroendocrinol*; 14: 506-513
- Vreeburg SA, WJ Hoogendijk, J van Pelt, RH DeRijk, JC Verhagen, R van Dyck, JH Smit, FG Zitman, BW Penninx (2009) "Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity: Results From a Large Cohort Study." *Arch Gen Psychiatry*; 66:617-626
- Ward IL, KE Stehm (1991) "Prenatal stress feminizes juvenile play patterns in male rats". *Physiology and Behavior*; 50:601-605
- Wachter R, L Masarik, M Burzle, A Mallik, U von Mandach (2009) "Differential expression and activity of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase in human placenta and fetal membranes from pregnancies with intrauterine growth restriction." *Fetal Diagn Therapy*; 25:328-335
- Wadhwa PD, CA Sandman, M Porto, C Dunkel-Schetter, TG Garite (1993) "The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: A prospective investigation." *Am J Obstet Gynecol*; 169:858-65
- Wadhwa PD, JG Thomas, M Porto, L Glynn, A Chicz-DeMet, C Dunkel-Schetter, CA Sandman (2004) "Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: A prospective investigation." *Am J Obstet Gynecol*; 191:1063-9
- Wali I, HE Thomas, A Sutherland (2014) "Linking obesity with type 2 diabetes: the role of T-bet." *Diabetes, Metabolic Syndr and Obesity: Targets & Ther* 7:331–340
- Wallis AB (2008) "Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004." *Am J Hypertens* 21:521-526
- Walsh JM, Mahony RM, Culliton M, Foley ME, McAuliffe FM (2014) "Impact of a low glycemic index diet in pregnancy on markers of maternal and fetal metabolism and inflammation." *Reprod Sci*. 21(11):1378-81
- Wasserman D (2003) "My fair baby: What's wrong with parents genetically enhancing their children?" *In: V. Gehring (ed.) Genetic Prospects: Essays on Biotechnology, Ethics and Public Policy*, Rowman & Littlefield
- Waterland RA, C Garza (1999) "Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease." *Am J Clin Nutr* 69: 179–197
- Waterland RA, RL Jirtle (2004) "Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases." *Nutrition* 20: 63–68
- Watkins GR (1997) "Music therapy: proposed physiological mechanisms and clinical implications." *Clinical Nurse Specialist*: 11:43–50
- Watson J (2014) "Type 2 diabetes as a redox disease." *The Lancet* 383:841-843
- Watson S, P Gallagher, JC Ritchie, IN Ferrier, AH Young (2004) "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder." *The British J Psychiatry*; 184:496-502
- Weber M, V Grote, R Closa-Monasterolo, J Escribano, JP Langhendries, E Dain, M Giovannini, E Verduci, D Gruszfeld, P Socha, B Koletzko; European Childhood Obesity Trial Study Group (2014)

"Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial." *Am J Clin Nutr* 99(5): 1041-1051

Weinstock M (2005) "The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring." *Brain Behav Immunity*;19:296-308

Weinstock M (2008) "The long-term behavioural consequences of prenatal stress." *Neurosc and Biobehav Rev*; 32:1073-1086

Weitzman ED, Fukushima C, Nogee H, Roffwarg TF, Gallagher L, Hellman (1971) "Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects." *J Clin Endocrinol Metab*; 33:14-22

Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J et al. (2007) "Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants." *Pediatr Infect Dis J* 26:293-299

Welberg LA, JR Seckl, MC Holmes (2000) "Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeto-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring." *Eur J Neurosci*; 12:1047-1054

Werner LA (1998) "Early development of the human auditory system". *In*: Poland RA, Fox NW, WB (Eds.), 2nd Edition. *Fetal and Neonatal Physiology*; vol 2. Saunders Company, Philadelphia, pp 2255-2276

WHO (2006) "Tetanus Vaccine. WHO position paper." *Weekly Epidemiological Record* 81: 198–208

WHO (2007) "Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses." Geneva, World Health Organization

WHO (2011) "Global status report on non-communicable diseases 2010". Geneva, World Health Organization

WHO (2012) "Vaccines against influenza. WHO position paper – November 2012." *Weekly Epidemiological Record* 87:461-476

Wilcox AJ (2001) "On the importance--and the unimportance--of birthweight." *Int J Epidemiol* 30(6): 1233-1241

Wilkins JF, D Haig (2003) "What good is genomic imprinting: The function of parent-specific gene expression". *Nature Reviews Genetics* 4:359-368

Wilson RD, G Davies, V Désilets, GJ Reid, A Summers, P Wyatt, D Young (2003) "The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies". *J Obstet Gynaecol Can*;25(11):959-73

Winter K, K Harriman, J Zipprich, R Schechter, J Talarico, J Watt, G Chavez (2012) "California pertussis epidemic, 2010." *J Pediatr* 1:1091-1096

Wood ME (1981) "Costs of Intervention Programs." In C. Garland and others, eds., *Early intervention for children with special needs and their families: findings and recommendations*. Westar Series 11. Seattle, WA: University of Washington

Wu YW, GJ Escobar, JK Grether, LA Croen, JD Greene, TB Newman (2003) "Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants." *JAMA* 26;290(20):2677-84

Yarbrough DE, E Barrett-Connor and DJ Morton (2000) "Birth weight as a predictor of adult bone mass in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study." *Osteoporos Int* 11(7): 626-630

- Yigiter AB, ZN Kavak (2006) "Normal standards of fetal behavior assessed by four-dimensional sonography." *J Matern Fetal Neonatal Med.* 19: 707-721
- Young, BE, NF Krebs (2013) "Complementary Feeding: Critical Considerations to Optimize Growth, Nutrition, and Feeding Behavior." *Curr Pediatr Rep* 1(4): 247-256
- Yu Z, S Han, J Zhu, X Sun, C Ji, X Guo (2013) "Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis." *PloS one* 8:e61627
- Yuan TM, Y Sun, CY Zhan, HM Yu (2010) "Intrauterine infection/inflammation and perinatal brain damage: role of glial cells and Toll-like receptor signaling." *J Neuroimmunol.* 229:16-25
- Zaman K, E Roy, SE Arifeen et al (2008) "Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants." *N Engl J Med* 359: 1555–1564. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009; 360: 648
- Zarrow MO, J Philpott, V Denenberg (1970) "Passage of 14C-corticosterone from the rat mother to the foetus and neonate." *Nature*;226:1058-9
- Zeitlin J, K Szamotulska, N Drewniak, AD Mohangoo et al. (2013) "Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries" *BJOG* 120(11):1356-65
- Zheteyeva YA, PL Moro, NK Tepper et al. (2012) "Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women." *Am J Obstet Gynecol* 207:59.e1-7
- Zhu P, F Tao, J Hao, Y Sun, X Jiang (2010) "Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight." *Am J Obstet Gynecol*; 203(1): 34.e1-8
- Zuccotti G, L Pogliani, E Pariani, A Amendola, A Zanetti (2010) "Transplacental antibody transfer following maternal immunization with a pandemic 2009 influenza A (H1N1) MF59-adjuvanted vaccine." *JAMA* 304: 2360–2361