

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos
Área de Nutrição Experimental

Ciência da disseminação em DOHaD para a promoção da saúde nas futuras
gerações

Adriana Hefti Gargiulo

Dissertação para obtenção do Título de Mestre
Orientador: Prof. Dr. Thomas Prates Ong

São Paulo
2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos
Área de Nutrição Experimental

Ciência da disseminação em DOHaD para a promoção da saúde nas futuras
gerações

Adriana Hefti Gargiulo

Versão Corrigida

Dissertação para obtenção do Título de Mestre
Orientador: Prof. Dr. Thomas Prates Ong

São Paulo
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

G212c Gargiulo, Adriana Hefti
Ciência da disseminação em DOHaD para a promoção da
saúde nas futuras gerações / Adriana Hefti Gargiulo. --
São Paulo, 2022.
119p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Alimentos e
Nutrição Experimental. Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos.
Orientador: Ong, Thomas Prates

1. Origens desenvolvimentistas da saúde e doença. 2.
Programação fetal. 3. Programação metabólica. 4. Epigenética.
5. Doenças crônicas não transmissíveis. I. T. II. Ong, Thomas
Prates, orientador.

641.1 CDD

Adriana Hefti Gargiulo

Ciência da disseminação em DOHaD para a promoção da saúde nas futuras
gerações

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Prof. Dr. Thomas Prates Ong
Orientador/presidente

1º examinador

2º examinador

3º examinador

4º examinador

São Paulo, 02 de maio de 2022.

Agradecimentos

A Deus, pela dádiva da vida e pela coragem, força e determinação que me permitiram concretizar esse sonho. Obrigada por Seu infinito amor e por Sua presença velada, não me permitindo hesitar nos momentos incertos. Obrigada por me permitir errar, aprender, crescer e sair uma pessoa melhor.

Ao Prof. Dr. Thomas, pelo acolhimento, orientação, competência, cordialidade, paciência e dedicação. Tantas vezes em que poucas e tão perfeitas palavras me colocaram na direção certa. Sua capacidade de perceber as reais motivações do aluno, e sua orientação, sempre tão gentil e pertinente, foram essenciais para o meu florescimento. Obrigada por acreditar em mim. Você foi e sempre será muito mais que um orientador, um verdadeiro mestre e amigo.

Ao meu esposo, Juan, por todo amor, carinho e compreensão em todos os passos dessa caminhada. Obrigada pelo permanecer ao meu lado mesmo sem a atenção merecida, sempre com um sorriso no rosto, me incentivando a prosseguir.

Aos meus filhos Mathias, Melissa e Michele, por todo amor, alegria e compreensão, depois de tantos momentos de lazer não priorizados. Obrigada pela oportunidade de ser a mãe de três pessoas tão amorosas e preocupadas com o bem-estar alheio.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo apoio ao projeto (Processo: 131382/2020-9), incentivando a pesquisa e desenvolvimento do país.

RESUMO

GARGIULO, A. H. **Ciência da disseminação em DOHaD para a promoção da saúde nas futuras gerações**. 2022. 119f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Após o reconhecimento de princípios evolutivos e da epigenética associada à plasticidade do desenvolvimento, a ciência de DOHaD (Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença) floresceu. Segundo DOHaD, a exposição a condições adversas no início da vida, como a subnutrição, leva a respostas adaptativas para aumentar as chances de sobrevivência imediata e posterior, as quais podem aumentar o risco de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no curso da vida. Outros insultos como obesidade (materna e paterna) na concepção e gestação, diabetes gestacional, aleitamento e a alimentação inadequada na infância podem induzir respostas não adaptativas e aumentar o risco de doenças, independentemente do ambiente posterior. A exposição a desreguladores endócrinos, substâncias tóxicas e poluentes também podem ter efeitos de longo prazo. Esses efeitos são mediados por alterações epigenéticas, as quais se tornam mais sensíveis nesse período crítico de desenvolvimento de intensa reorganização. Diante da transição nutricional e coexistência das diferentes formas de desnutrição nos países de baixa e média renda (PBMR); do aumento global das DCNT, cujo impacto social e econômico é maior nesses países; da fraca contribuição de fatores genéticos fixos na etiologia dessas doenças; e da ineficácia das atuais intervenções, a implementação de DOHaD representa uma estratégia potencial para beneficiar as futuras gerações. Considerando que a disseminação de DOHaD não têm acompanhado seu florescimento científico, esse trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um e-book direcionado para nutricionistas e um artigo relativo aos impactos da pandemia de COVID-19 na perspectiva de DOHaD, a fim de aproximar a ciência destes profissionais e fomentar sua implementação. Trata-se de uma revisão narrativa de literatura a partir artigos científicos em inglês e português, publicados nas bases de dados SciELO, PubMed e BVS, sem limite de data. O trabalho evidenciou que o desafio da dupla carga de doenças e das diferentes formas de desnutrição nos PBMR, foi agravado pela pandemia, tornando imperativo medidas de intervenção por seu provável impacto no ciclo intergeracional de DCNT e desenvolvimento dos países. A aproximação dessa ciência do nutricionista, propicia uma formação mais ampla e integrativa, através de capacitação técnica e habilidades interpessoais, capazes de acionar as fragilidades biopsicossociais, e melhor intervir, equacionando resultados de curto e longo prazo, a fim de interromper o ciclo intergeracional de DCNT, assim como otimizar o capital humano, a capacidade de produção e renda da futura geração. Conclui-se que o material desenvolvido é de grande valia, dado que a disseminação desse conhecimento deve se estender aos nutricionistas de todas as áreas e ser multiplicado.

Palavras-chave: origens desenvolvimentistas da saúde e doença, programação fetal, programação metabólica, epigenética, doenças crônicas não transmissíveis, obesidade, desnutrição, fome oculta, concepção, gestação, lactação, nutrição infantil, recomendações nutricionais, COVID-19, SARS-COV2, insegurança alimentar.

ABSTRACT

GARGIULO, A. H. **Dissemination Science in DOHaD for health promotion in future generations.** 2022. 119f. Dissertation (Master's) – Faculty of Pharmaceutical Sciences University of São Paulo, São Paulo, 2022.

After evolutionary and epigenetics principles associated with the plasticity of development were recognized, DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) science flourished. According to DOHaD, the exposure to adverse conditions at the beginning of life, like undernutrition, leads to adaptive responses to increased immediate and later odds of survival, which may increase the risk of non-communicable diseases (NCD) during life. Other conditions such as obesity (maternal and paternal) in preconception and pregnancy, gestational diabetes, lactation, and inadequate nourishment during infancy can induce non-adaptive responses and increased risk of diseases, regardless of the upcoming environment. The exposure to endocrine disruptors, and toxic and pollutant substances can also have long-term effects. Those effects are mediated by epigenetic changes, which become more sensitive during this critical period of development under intense reorganization. Considering the nutritional transition and coexistence of the different forms of undernutrition in the low- and middle-income countries (LMIC); the global increase of NCDs, with a higher social and economic impact in those countries; the weak contribution of fixed genetic factors in the etiology of those diseases; and the inefficacy of current interventions, the implementation of DOHaD represents a potential strategy to benefit future generations. Considering that the dissemination of DOHaD have not followed its scientific progress, the goal of the present work was to develop an e-book targeting nutritionists and an article about the impacts of the COVID-19 pandemic in the perspective of DOHaD, intended to drive the science closer to those professionals and foster its implementation. It is a narrative review of the literature regarding scientific articles published in English and Portuguese on the data bases SciELO, PubMed and BVS, with no date limit. The work has highlighted that the challenge of the double burden of the diseases and the several forms of undernutrition in the LMIC, was aggravated by the pandemic, making intervention measures imperative due to its likely impact on the intergenerational cycle of NCD and the development of countries. By inching closer to nutritionists this science provides larger and more integrative education through technical training and interpersonal abilities that help activate biopsychosocial fragilities, and better intervention; providing short- and long-term results aiming to interrupt the NCD intergenerational cycle, as well as optimize the human capital, the work and income capacity of the future generation. It is concluded that the material developed is of great value, given that the dissemination of this knowledge should reach all nutritionists from all areas and be multiplied.

Keywords: *developmental origins of health and disease, fetal programming, metabolic programming, epigenetics, non-communicable diseases, obesity, undernutrition, hidden hunger, preconception, pregnancy, lactation, infant nutrition, COVID-19, SARS-COV2, food insecurity.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivos Gerais.....	18
2.2 Objetivos Específicos.....	18
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	19
4 DESENVOLVIMENTO.....	20
4.1 E-Book.....	20
4.2 Artigo.....	92
5 DISCUSSÃO.....	112
6 CONCLUSÃO.....	113
REFERÊNCIAS.....	114

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) se tornaram uma preocupação global entre governos, organizações e sociedades, devido à prevalência crescente em todas as faixas etárias, gêneros e etnias, e suas consequências sociais, humanitárias e econômicas (ANDERSON; DURSTINE, 2019; BERTRAM et al., 2018; BUDREVICIUTE et al., 2020). Caracterizadas por um curso lento e progressivo, frequentemente têm desfecho fatal após longos períodos de tratamento e perda da capacidade (KRUK; NIGENDA; KNAUL, 2015). Desse modo, as DCNT constituem a principal causa de incapacidade e mortalidade no mundo, contribuindo com 80,6% (648 milhões) dos anos vividos com incapacidade, e 72,3% (39,5 milhões) das mortes (NAGHAVI et al., 2017; VOS et al., 2017). Embora inicialmente o aumento da prevalência dessas doenças tenha se dado apenas em países desenvolvidos, atualmente a maioria das mortes (80%) ocorre em países de média e baixa renda (ANDERSON; DURSTINE, 2019; BERTRAM et al., 2018; WHO, 2021). Considerando que em muitos desses países as doenças infecciosas ainda são frequentes, o enfrentamento da dupla carga de doenças torna-se ainda mais desafiador, dado que menos recursos são destinados à prevenção primária das DCNT e acompanhamento dos doentes (KRUK; NIGENDA; KNAUL, 2015). No Brasil, a ocorrência dessas doenças começou a aumentar a partir de 1980, em sobreposição às doenças infecciosas e carenciais, incluindo a desnutrição energético-proteica, deficiência de vitamina A e anemia ferropriva (VASCONCELOS, 2010). Assim, apesar do aumento da expectativa de vida do brasileiro entre 1990 e 2010, não houve um aumento proporcional dos anos vividos com saúde, mas dos anos vividos com incapacidade e doença (MARINHO; PASSOS; FRANÇA, 2016). Estima-se que as perdas econômicas globais pelas quatro DCNT mais prevalentes (em ordem decrescente: doenças cardiovasculares, cânceres, doenças respiratórias e diabetes), juntamente com as doenças mentais cheguem a 47 trilhões de dólares em 2030, representando 75% do produto interno bruto (PIB) global, o que torna imperativo o controle desse avanço, principalmente nos países de média e baixa renda, cujo impacto econômico é muito maior (KAZIBWE; TRAN; ANNERSTEDT, 2021). As perdas econômicas não se limitam aos custos relativos ao tratamento, uma vez que as doenças acometem frequentemente pessoas em idade produtiva, ocasionando a redução da produtividade e perda de rendimento no núcleo familiar e em nível nacional (BERTRAM et al., 2018).

Nesse sentido, a meta de reduzir em um terço as mortes prematuras por DCNT, faz parte do objetivo 3 da Agenda 2030: Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável (ODS) das Nações Unidas, a fim de assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos em todas as idades (UN, 2015).

O modelo biomédico reducionista de saúde pública e pesquisa sobre os fatores que influenciam o risco de DCNT tem tradicionalmente se centrado na genética associada às escolhas do estilo de vida (GLUCKMAN; HANSON; MITCHELL, 2010). Contudo, após terem sido identificadas centenas de variações genéticas associadas às doenças crônicas, constatou-se que a combinação dessas variações contribui pouco nos efeitos observados ou na herdabilidade estimada por estudos populacionais, de modo que essa diferença ainda precisa ser mais bem compreendida para ter algum significado na prática clínica (CASTILLO; ORLANDO; GARVER, 2017). Ao mesmo tempo que o risco de DCNT não pôde ser atribuído a fatores genéticos fixos, as estratégias para redução de peso e mudança de comportamento também têm apresentado pouco sucesso no longo prazo, indicando outros potenciais mecanismos dificultando o processo e a necessidade de intervenção mais precoce (GE et al., 2020; HANSON; GLUCKMAN, 2014; MANN et al., 2007; SUMITHRAN et al., 2012). Por outro lado, a importância da plasticidade do desenvolvimento na predisposição a doenças e influências intergeracionais tem sido cada vez mais reconhecida, de modo que as medidas de prevenção devem ir além dos usuais fatores de risco modificáveis no adulto (alimentação, atividade física, tabagismo e consumo de álcool), contemplando a otimização da nutrição no início da vida, manejo do estresse e exposição à desreguladores endócrinos, como poluentes ambientes e substâncias tóxicas (GLUCKMAN; HANSON; MITCHELL, 2010; HEINDEL et al., 2015).

A otimização da nutrição no início da vida enfrenta novos desafios frente ao aumento global da insegurança alimentar. Após permanecer relativamente estável desde 2015, a prevalência de subnutrição passou de 8,0% para 9,3% de 2019 a 2020, chegando a 9,8% em 2021, exacerbada pela pandemia de COVID-19. A suspensão dos diversos setores pela necessidade de isolamento social, incluindo os serviços de saúde voltados ao tratamento de DCNT e a cadeia de suprimento de alimentos, gerou uma crise econômica sistêmica, exacerbando as inequidades socioeconômicas entre os países. Entre 702 e 828 milhões de pessoas foram afetadas pela fome em 2021, e

as projeções para 2030 são as mesmas de 2015 (com 8% da população global em situação de fome), quando a Agenda 2030 foi lançada (FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO, 2022). Assim, as consequências pandêmicas comprometerão o alcance das três metas que integram o objetivo número 2 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Agenda 2030 da ONU: acabar com a fome mundial, alcançar a segurança alimentar e a melhoria da nutrição global (UN, 2015). Antes mesmo da pandemia de COVID-19, já se constatava um aumento do consumo de alimentos ultraprocessados (AUP), densos em energia e pobres em micronutrientes, em detrimento aos padrões alimentares tradicionais, com predominância de alimentos frescos e minimamente processados preparados em casa (POTI; BRAGA; QIN, 2017). E a tendência é de agravamento de comportamento, dada sua associação com o aumento da insegurança alimentar. O consumo de AUP e micronutrientes estão inversamente associados, de modo que indivíduos com baixo peso, eutróficos ou com excesso de peso frequentemente apresentam deficiências de micronutrientes, caracterizando a chamada “fome oculta” (FREELAND-GRAVES et al., 2020). A fome oculta é um problema grave de saúde pública global, sendo as gestantes e crianças menores de 5 anos os grupos de maior risco pelas altas demandas. Nestes, as deficiências mais comuns (zinco, ferro, iodo, vitamina A, D, B12, folato e ácido docosahexaenoico [DHA]) levam a complicações perinatais, morbimortalidade, menor crescimento e deficiência intelectual, que se perpetuam no ciclo intergeracional. Assim, a preconcepção, gestação e infância representam uma janela de oportunidades para melhorar a nutrição, otimizando a saúde ao longo de toda a vida (CETIN et al., 2019; HANSON et al., 2015; BAILEY et al., 2019).

As pesquisas relativas aos efeitos dos insultos ambientais durante o desenvolvimento fetal na predisposição a doenças ao longo da vida foram inicialmente chamadas de *Programação Fetal* ou *Origens Fetais da Doença no Adulto* (FOAD, do acrônimo em inglês *Fetal Origins of Adult Disease*). Em 2002 essa denominação foi alterada pela Sociedade FOAD para *Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença* (DOHaD, do acrônimo em inglês *Developmental Origins of Health and Disease*), de modo a abranger todo o período de desenvolvimento (HEINDEL et al., 2015; HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017).

A hipótese de DOHaD é comumente atribuída ao biologista David Barker em função de seus inúmeros trabalhos a partir da década de 1990, embora Forsdahl

(1977) e outros, já tivessem observado a associação entre as condições precárias da infância com o risco de doenças, expectativa de vida e idade da menarca (BARKER; OSMOND, 1986; BARKER et al., 1992; BARKER, 1993; BARKER et al., 1993a; BARKER et al., 1993b; KERMACK, MCKENDRICK; MCKINLAY, 2001; ELLISON, 1981). Assim, o campo de DOHaD foi se desenvolvendo, embasado em estudos epidemiológicos relacionando a exposição fetal a condições adversas de vida, com desfechos cardiometabólicos no adulto, e sustentado por pesquisas com modelos animais sobre a fisiologia do desenvolvimento (DAHRI et al, 1991; BURNS et al., 1997). Contudo, foi somente após a contemplação de princípios evolucionários e o reconhecimento da importância da plasticidade do desenvolvimento operando através de mecanismos epigenéticos, que a hipótese de DOHaD foi amplamente aceita (HANSON; GLUCKMAN, 2014).

Através de estudos epidemiológicos com amplas coortes, Barker e colegas associaram o menor crescimento fetal com doença coronariana, hipertensão, aumento do IMC (índice de massa corporal) e relação cintura/quadril, dislipidemia, intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo 2 (BARKER et al., 1992; BARKER et al., 1993a; BARKER et al., 1993b; BARKER; OSMOND, 1986; HALES et al., 1991).

Coortes de indivíduos nascidos nos períodos históricos de fome também foram utilizadas para pesquisar os efeitos crônicos da privação nutricional, sendo a Fome Holandesa (1944-1945) um referencial por seus registros precisos, curso bem delimitado em tempo e espaço e por ter acometido uma população bem nutrida. Na II Guerra Mundial, para apoiar a ofensiva das forças Aliadas frente à ocupação alemã, o governo holandês paralisou suas ferrovias e em retaliação teve seu abastecimento de alimentos cortado. Quando essa retaliação é suspensa, os canais por onde os alimentos eram transportados estavam congelados pelo inverno precoce, culminando no esgotamento dos estoques de comida (ROSEBOOM; DE ROOIJ; PAINTER, 2006). Por meio dessa, constatou-se que os efeitos da fome dependiam do período da exposição, de modo que a maioria dos desfechos, incluindo obesidade, hipertensão, doença coronariana, alteração do perfil lipídico e de coagulação, maior resposta ao estresse, câncer de mama, esquizofrenia e transtorno de comportamento, associaram-se à fome no primeiro trimestre da gestação (HOEK; BROWN; SUSSER, 1998; RAVELLI et al, 1998; ROSEBOOM; DE ROOIJ; PAINTER, 2006; STEIN et al, 2006; KYLE; PICHARD, 2006). A observação de que a exposição à fome no primeiro

trimestre da gestação, fase embrionária de organogênese, aumentou o risco de doenças no adulto, independentemente do peso ao nascer, e que no final da gestação afetou principalmente o peso ao nascer, mostrou que este parâmetro é apenas um resultado (ROSEBOOM, 2019).

A partir das evidências que se acumulavam em humanos e animais de experimentação, Barker e Hales sugeriram a hipótese do *fenótipo econômico*, no qual a necessidade de priorizar órgãos críticos, como cérebro e coração, frente à escassez nutricional, levariam a um menor desenvolvimento das células β -pancreáticas com comprometimento funcional, de modo que a transição pós-natal para um estado de excesso nutricional e maior demanda de insulina expõe a incapacidade funcional, resultando no diabetes (HALES; BARKER, 1992; HALES; BARKER, 2001). Portanto a *hipótese da incompatibilidade de DOHaD*, embasada em princípios evolutivos e na plasticidade do desenvolvimento, postula que os sinais ambientais *in utero*, como a subnutrição, levam a respostas (fisiológicas) adaptativas para aumentar a chance de sobrevivência imediata e num ambiente adverso previsto, cuja não correspondência aumenta o risco de DCNT (HANSON; GLUCKMAN, 2014; PADMANABHAN; CARDOSO; PUTTABYATAPPA, 2016; HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017). Dentre essas respostas adaptativas estão a redução das células β -pancreáticas, a disfunção da regulação central do balanço energético, do fígado e do tecido adiposo, que por serem essenciais no metabolismo e homeostase de lipídeos e glicose, aumentam o risco de obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e síndrome metabólica; e ainda a redução do número de néfrons, predispondo à hipertensão arterial (GRILO et al., 2021; HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017). Ressalta-se que essas adaptações fenotípicas resultam em um estado homeostático de menor plasticidade metabólica e adaptabilidade frente a condições ambientais não previstas, o que aumenta o risco de DCNT, não sendo inerentemente patológicas (GRILO et al., 2021; PENKLER et al., 2018). Contudo, na chamada *hipótese mediada pela nutrição in utero*, que ocorre na supernutrição fetal decorrente de ganho de peso gestacional excessivo, obesidade materna e diabetes gestacional, as respostas (fisiopatológicas) aumentam o risco de doenças mesmo sem incompatibilidade posterior, por envolver condições nunca experimentadas pela evolução humana (HANSON; GLUCKMAN, 2014; KOLETZKO et al., 2014). Essas condições levam a alterações na função placentária relativa à transferência de nutrientes ao feto, lipotoxicidade, aumento do

estresse oxidativo, hiperglicemia, hiperinsulinemia e aumento na produção de leptina pelo tecido adiposo fetal, que por sua vez alteram a regulação central do balanço energético, o metabolismo de lipídeos e adiposidade neonatal (LACROIX; KINA; HIVERT, 2013; SHOOK; KISLAL; EDLOW, 2020; VALSAMAKIS et al., 2015). Há ainda a *hipótese do crescimento pós-natal acelerado*, decorrente do tipo de aleitamento ou superalimentação (HANSON; GLUCKMAN, 2014; KOLETZKO et al., 2014).

Mais recentemente, pode ser evidenciado em nosso laboratório o impacto do estado nutricional paterno antes e durante a concepção na suscetibilidade a doenças da futura geração. Através de modelos animais, constatou-se que a obesidade paterna, o perfil de ácidos graxos da dieta e a deficiência de micronutrientes, como o zinco, têm importante papel na programação do risco de câncer de mama (FONTELLES et al., 2016a; FONTELLES et al., 2016b; GUIDO et al., 2016). A obesidade paterna também levou ao desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina na prole, mostrando que além de afetar a fertilidade e o desenvolvimento embrionário, o estado nutricional paterno pode ter efeitos de longo prazo (FULLSTON et al., 2013). Por outro lado, intervenções com antioxidantes, como micronutrientes e compostos bioativos de alimentos, podem ser uma estratégia promissora na prevenção de DCNT, uma vez que o consumo paterno reduziu o estresse oxidativo e alterações subsequentes no espermatozoide e reverteu a programação metabólica induzida por subnutrição paterna (FONTELLES et al., 2018; PASCOAL et al., 2022). O consumo materno durante a preconcepção, gestação e lactação também tem se mostrado capaz de atenuar a programação metabólica induzida por diferentes estressores (SILVA et al., 2019).

A mediação entre os sinais ambientais, as respostas adaptativas e os desfechos de saúde ao longo da vida, ocorre através de mecanismos epigenéticos, como a metilação de DNA, modificação de histonas e interferência de RNA não codificantes, incluindo os miRNA. Esses mecanismos são capazes de alterar a expressão dos genes, de forma dinâmica, herdável mitoticamente e sem alterar a sequência do DNA, determinando assim como a célula funciona e responde aos sinais ambientais (HYDE; FRISO; CHOI, 2020; WATERLAND; MICHELS, 2007). Considerando que no desenvolvimento embrionário e fetal, a regulação epigenética apresenta alta plasticidade por seu papel na determinação do destino biológico celular

e de padrões de expressão gênica tecido-específicos, esse período torna-se mais sensível aos fatores ambientais (BAROUKI et al., 2012; GRILO et al., 2021). Além do período embrio-fetal, a gametogênese e a maturação pós-natal dos ovócitos também apresentam alta plasticidade epigenética. Após o desenvolvimento, o epigenoma se torna mais estável, sendo parcialmente influenciado pelo estilo de vida e envelhecimento, cujos efeitos se sobrepõem ao epigenoma estabelecido no início da vida, aumentando o risco de doenças (SAFI-STIBLER; GABORY, 2020; GRILO et al., 2021).

Portanto, embora os estudos iniciais de Barker que fundamentaram DOHaD tenham se voltado ao desenvolvimento fetal, pesquisas subsequentes, epidemiológicas, experimentais e clínicas, evidenciaram outras janelas de suscetibilidade ambiental, como a concepção, amamentação, infância e adolescência (PICÓ et al., 2021). Atualmente, a pesquisa de DOHaD visa oferecer uma perspectiva ainda mais abrangente e integrativa, delineando como as diferentes experiências de vida, como a disponibilidade de certos nutrientes, exposições à agentes infecciosos ou tóxicas e estresse social, moldam a saúde e doença no curso de toda vida, da concepção ao envelhecimento, destacando seu potencial também político diante de questões sociais, econômicas, culturais e ambientais (JACOB et al., 2017; PENKLER et al., 2018). Segundo a teoria do curso da vida, em termos populacionais, as inequidades sociais têm maior impacto nos desfechos de saúde futuros que a genética ou escolhas pessoais, haja vista que a alimentação da criança e mulher é influenciada pelo ambiente familiar, cultural, escola, trabalho, comunidade local, indústria e governo, além das próprias experiências de adversidade (BARKER et al., 2017; BARNES et al., 2016). Nesse sentido, a capacitação de profissionais de saúde para a adequada tradução de DOHaD deve envolver além da redução do risco de doenças, o fortalecimento de condições psicossociais protetivas, como redes de apoio na família e na comunidade (BARNES et al., 2016).

Considerando que é mais eficiente e justo prevenir uma doença que curar e a premissa de DOHaD é a intervenção primordial (no início da vida), e que as respostas epigenéticas envolvidas na suscetibilidade às doenças são moldadas no início e sustentadas ao longo da vida com efeito acumulativo, as intervenções para prevenção de DCNT são mais efetivas quando os fatores de risco são reduzidos durante a concepção, gestação, lactação, infância e adolescência, o que não significa que

as demais iniciativas devam ser desconsideradas (HANSON; GLUCKMAN, 2014; GLUCKMAN et al., 2011; LOI; DEL SAVIO; STUPKA, 2013). A adolescência é um período particularmente importante, dado que os padrões de comportamento cognitivo, alimentar e de atividade física persistirão na fase adulta, determinando o estado de saúde na concepção e o risco de DCNT nas futuras gerações (BAY; MORTON; VICKERS, 2016). Nessa perspectiva, as intervenções requerem a ação conjunta de profissionais de saúde, como nutricionistas, médicos, enfermeiros e docentes de nutrição. A educação de DOHaD no ensino superior de nutrição e enfermagem, embora tenha aumentado o conhecimento no assunto, ainda deixou importantes lacunas, mostrando-se insuficiente para a prática (OYAMADA et al., 2018).

Quanto aos profissionais em exercício, um estudo canadense mostrou que apesar do entusiasmo frente aos potenciais benefícios da tradução de DOHaD na prática clínica, em nível individual e de sistema de saúde, muitas barreiras impedem sua implementação, incluindo: falta de conhecimento; falta de clareza quanto à magnitude (risco atribuível) dos efeitos e ações a serem tomadas, além das que já são amplamente aceitas (como nutrição adequada na gestação e incentivo à amamentação); e necessidade de priorizar demandas mais urgentes ao invés de resultados de longo-prazo (HANSON; POSTON; GLUCKMAN; 2019; MOLINARO et al., 2020). Apontou-se a desconexão entre os cientistas e os profissionais de saúde, pois embora haja uma infinidade de publicações em periódicos sobre DOHaD, os profissionais da atenção primária não absorvem essa informação, sendo necessário o desenvolvimento de diretrizes práticas (MOLINARO et al, 2020).

No México e América Latina ainda não há estudos sobre o conhecimento e barreiras para implementação de DOHaD na prática clínica. E as pesquisas científicas são escassas, ocorrendo predominantemente em quatro países, incluindo o Brasil, dos 53 que compõe a região (ZAMBRANO; KRAUSE; PAES, 2020).

Em países populosos, que assim como o Brasil, enfrentam o desafio da dupla carga de doenças e tripla carga de desnutrição (obesidade, deficiências de micronutrientes e subnutrição), tem-se chamado a atenção para a urgência de abordagens proativas e multidisciplinares em DOHaD, o que requer além do envolvimento de pesquisadores para atribuição de risco e formuladores políticos para

análise de custo-benefício, a capacitação de profissionais de saúde e educadores para que possam não só implementar DOHaD, como formar uma nova geração de massa crítica (NURUDDIN; ALI; MOHAMMED, 2019).

Assim, embora o campo científico de DOHaD tenha florescido desde a fundação da respectiva Sociedade em 2003, que atualmente conta com mais de mil membros em 63 países, sua tradução na prática clínica e impacto em termos de políticas públicas têm sido ínfimos (DOHAD SOCIETY, 2022; HANSON; POSTON; GLUCKMAN; 2019). Isso evidencia a necessidade de disseminação e implementação desse conhecimento, permitindo que seus frutos sejam colhidos por meio da prevenção de DCNT, assim como da otimização do desenvolvimento cognitivo e capital humano, e manutenção da capacidade funcional e qualidade de vida no decorrer da vida (HANSON; POSTON; GLUCKMAN; 2019; JACOB et al., 2017; PENKLER et al., 2018).

O desafio de aplicar as descobertas de pesquisas na prática é antigo, o que levou Kurt Lewin a fundar na década de 1940, o campo da pesquisa-ação. As contribuições de Archie Cochrane, e posteriormente de Everett Rogers, que associou fatores como complexidade, vantagem e capacidade de teste de uma inovação com sua curva de adoção, serviram de base para a ciência da divulgação e implementação (DI). Hoje, similarmente, a disseminação dos dados, relevância, capacitação dos profissionais de saúde e implementação, resultam em uma lacuna de 17 anos para que 14% dos resultados de pesquisa se convertam em prática (ANDRADE; PEREIRA, 2020; ESTABROOKS; BROWNSON; PRONK; 2018). Considerando que essa lacuna se torna mais evidente nas mortes prematuras e doenças preveníveis entre os menos favorecidos, acelerar a tradução do conhecimento em saúde representa não apenas uma urgência, mas uma oportunidade para a saúde pública no século XXI (PABLOS-MENDEZ; SHADEMANI, 2006).

Tradução do conhecimento (TC) é o termo globalmente mais usado, dentre outros 29 termos intercambiáveis, para descrever o processo de colocar a evidência em ação para o benefício da sociedade e entender como as práticas baseadas em evidências funcionam (DAGENAIS et al., 2009; ANDRADE; PEREIRA, 2020). O *Canadian Institutes of Health Research (CIHR)*, criado em 2000, definiu o termo como um processo dinâmico e interativo entre os pesquisadores e demais envolvidos, que

inclui a síntese, disseminação, intercâmbio e aplicação ética do conhecimento para acelerar a melhora da saúde por meio de serviços e produtos mais eficazes e fortalecer os sistemas de saúde (CIHR, 2004).

A TC visa superar o aumento exponencial de informação e a incapacidade dos profissionais de assimilação, assim como suprir as deficiências de pesquisa orientada pela demanda. Portanto, para além do conhecimento, a TC deve focar no propósito, na interação dinâmica entre as partes que buscam resolver problemas de saúde pública, e nos processos, os quais são influenciados pelo contexto local e relevância percebida (PABLOS-MENDEZ; SHADEMANI, 2006).

Dentre as atividades que compõem o processo de TC estão a geração, síntese, transferência e implementação da evidência. Para a transferência da evidência são utilizadas estratégias de difusão, entre elas, a disseminação científica (que envolve a transmissão para um público especializado, através de linguagem técnica e aprimorada) e a divulgação científica (que se refere à transposição das informações científicas para o público geral, utilizando linguagem acessível, além de recursos e técnicas que facilitem a compreensão) (ANDRADE; PEREIRA, 2020; BUENO, 1985).

Nos países de baixa e média renda, a TC torna-se ainda mais complexa, por múltiplos fatores, agrupados por Malla, Aylward e Ward (2018) em: tensão entre evidências globais e locais, dificultando o reconhecimento de prioridades locais e reduzindo o potencial de difusão de evidências locais; complexidades na geração e acesso de evidências pela falta de infraestrutura, recursos financeiros e humano, e questões políticas; e estratégias de disseminação descontextualizadas. Os autores destacaram a importância da capacitação de pesquisadores, tomadores de decisão e profissionais da saúde.

O Brasil enfrenta dificuldades semelhantes devido à escassez de recursos e infraestrutura, pouca interação entre pesquisadores e tomadores de decisão e baixo engajamento dos envolvidos na TC, com debilidade da “cultura de pesquisa” no âmbito do Sistema Único de Saúde (ANDRADE; PEREIRA, 2020).

Portanto, para que a ciência de DOHaD seja traduzida na prestação de serviços de saúde em benefício da população, é preciso que haja preparação dos profissionais recém-formados e da linha de frente, capaz de lhes conferir uma visão abrangente e

integrativa de promoção da saúde no curso da vida, abrangendo além do conhecimento técnico, habilidades interpessoais para lidar com os aspectos multifacetados de DOHaD (BARNES et al., 2016).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Produzir material científico para disseminação de parte significativa da ciência de DOHaD dentro do processo de tradução do conhecimento, a fim de contribuir na capacitação e engajamento de nutricionistas e outros profissionais, promovendo a implementação das evidências na prática clínica.

2.2 Objetivos Específicos

- Produzir um material científico em formato de *e-book* direcionado para nutricionistas ou outros profissionais contendo a fundamentação de DOHaD, resultados de pesquisa e intervenções nutricionais na adolescência e preconcepção, gestação e infância;
- Produzir um material científico em formato de artigo sobre os prováveis impactos da pandemia de COVID-19 no ciclo intergeracional de DCNT, decorrente da insegurança alimentar, na perspectiva de DOHaD.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a produção do e-book intitulado *Início da Vida: Uma Janela de Oportunidades para o Nutricionista e outros Profissionais na Prevenção de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) e Otimização da Saúde no Curso da Vida e nas Futuras Gerações* foi realizada uma revisão narrativa de literatura a partir de artigos científicos em inglês e português, publicados nas bases de dados SciELO, PubMed e BVS, sem limitação de data de publicação, utilizando as palavras-chaves: *developmental origins of health and disease (DOHaD), fetal programming, metabolic programming, epigenetics, noncommunicable diseases, nutrition, malnutrition, obesity, undernutrition, hidden hunger, preconception, pregnancy, breastfeeding, recommendations, early nutrition, infancy.*

Para a produção do artigo intitulado *Impacto da Pandemia de COVID-19 sobre a Nutrição e Saúde no Curso da Vida na Perspectiva das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença (DOHaD)* foi realizada uma revisão narrativa de literatura a partir de artigos científicos em inglês e português, publicados nas bases de dados Scielo, PubMed e ScienceDirect, sem limitação de data de publicação, utilizando as palavras-chaves: *developmental origins of health and disease (DOHaD), fetal programming, metabolic programming, epigenetics, noncommunicable diseases, nutrition, malnutrition, obesity, undernutrition, preconception, pregnancy, early nutrition, infancy, COVID-19, SARS COV2, food insecurity.*

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 E-Book: Início da Vida: uma janela de oportunidades para o nutricionista e outros profissionais na promoção da saúde e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis nas futuras gerações

INTRODUÇÃO

A ciência da nutrição tem passado por muitas transformações. A primeira metade do século XX foi dedicada à descoberta, isolamento e síntese de micronutrientes essenciais para o tratamento das doenças carenciais, como beribéri, pelagra, escorbuto e raquitismo. Nas décadas seguintes, o desenvolvimento econômico, a modernização da agricultura, o processamento e a fortificação de alimentos reduziram drasticamente nos países de maior renda as doenças causadas pela deficiência de um único nutriente, enquanto as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares, passaram a aumentar (CARPENTER, 2003; JACOB et al., 2017; MOZAFFARIAN; ROSENBER; UAUY, 2018). No Brasil, o aumento das DCNT se deu a partir de 1980, mas em sobreposição às doenças carenciais, incluindo a desnutrição energético-proteica, deficiência de vitamina A e anemia ferropriva, acarretando uma dupla carga de doenças (VASCONCELOS, 2010). Assim, apesar do aumento da expectativa de vida do brasileiro entre 1990 e 2010, não houve um aumento proporcional dos anos vividos com saúde, mas sim dos anos vividos com incapacidade e DCNT, em sua maioria passíveis de prevenção (MARINHO; PASSOS; FRANÇA, 2016). Diante do fenômeno da transição nutricional, a ciência da nutrição se redirecionou para novos modelos explicativos e intervencionais capazes de conter o avanço das DCNT. Em 1980 o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) desenvolveu o primeiro Guia Alimentar para Americanos, que assim como guias de outros países, passaram a recomendar a redução de açúcar, sódio e gordura saturada. Os produtos e mensagens da indústria de alimentos foram reformulados, também com foco em nutrientes isolados. Mas os resultados ficaram aquém do esperado (LIU et al., 2017; MOZAFFARIAN; ROSENBER; UAUY, 2018; VASCONCELOS, 2010).

Na expectativa de desvendar as origens e os mecanismos de suscetibilidade às doenças, tem início em 1990 o Projeto Genoma Humano. Apesar das importantes

descobertas, a constatação uma semelhança na sequência genética entre indivíduos de 99,9% não trouxe as respostas esperadas, difundindo a convicção de que a suscetibilidade às doenças residia nas pequenas variações, como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2004; HYDE; FRISO; CHOI, 2020). As pesquisas nas décadas seguintes são marcadas por um acelerado desenvolvimento científico-tecnológico. Embora centenas de variações já tenham sido identificadas e associadas às doenças crônicas, aquelas com maiores efeitos são incomuns na população e as comuns explicam pouco sua predisposição (CASTILLO; ORLANDO; GARVER, 2017; HANSON; GLUCKMAN, 2014). Ademais, as variações na população humana ocorrem de forma muito lenta para serem responsáveis pelo rápido aumento da obesidade (CDC, 2018).

Ao mesmo tempo que a predisposição às DCNT não pôde ser atribuída a fatores genéticos fixos, as estratégias para redução de peso e mudança de comportamento também têm apresentado pouco sucesso, indicando potenciais mecanismos dificultando o processo e a necessidade de intervenção mais precoce (SUMITHRAN et al., 2012; GE et al., 2020; HANSON; GLUCKMAN, 2014). O modelo tradicional de pesquisa e de saúde pública atribui o risco de doenças crônicas à genética associada às escolhas do estilo de vida, sendo recente o reconhecimento do papel essencial do desenvolvimento e influência intergeracional (HEINDEL et al., 2015; GLUCKMAN; HANSON; MITCHELL, 2010).

A pesquisa das *Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença* (DOHaD) surgiu de estudos epidemiológicos relacionando a exposição fetal a condições de vida precárias causando restrição de crescimento fetal, com desfechos cardiometabólicos no adulto; sustentados por pesquisas com modelos animais sobre a fisiologia do desenvolvimento (FORSDAHL, 1977; BARKER; OSMOND, 1986; BARKER, 1993a; DAHRI et al, 1991; BURNS et al., 1997). DOHaD oferece uma nova perspectiva sobre a saúde e doença, não mais centrada no gene, mas na interface gene e ambiente, descrevendo como a exposição a condições adversas, em fases críticas do desenvolvimento, pode moldar processos fisiológicos, ainda dentro de parâmetros normais, de forma a influenciar as respostas aos desafios de saúde (em termos de suscetibilidade e resiliência) ao longo da vida e das futuras gerações. Essa concepção torna o termo “programação” de doenças pouco apropriado, por seu caráter

determinístico e não condicionável (BAROUKI et al., 2012; HANSON; GLUCKMAN, 2014; PENKLER et al., 2019).

O início da vida (preconcepção, gestação e infância) é o período de maior suscetibilidade ambiental. A plasticidade que permite a rápida diferenciação celular e formação dos diferentes órgãos e tecidos, também responde aos insultos ambientais, resultando em adaptações fenotípicas para aumentar sua chance de sobrevivência imediata e num ambiente adverso previsto (BAROUKI et al., 2012; HANSON; GLUCKMAN, 2014; PADMANABHAN; CARDOSO; PUTTABYATAPPA, 2016; HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017). Alterações na disponibilidade de nutrientes podem afetar o desenvolvimento de órgãos e sistemas biológicos, resultando em um estado homeostático de menor plasticidade metabólica e adaptabilidade frente a condições pós-natal adversas, o que aumenta o risco de doenças crônicas (GRILO et al., 2021). Isso é mediado por mecanismos epigenéticos, entre eles a metilação de DNA, interferência de RNA não codificantes, modificação de histonas e estrutura da cromatina, capazes de modificar a expressão dos genes de forma dinâmica e herdável mitoticamente, sem alterar a sequência do DNA, determinando assim a forma como a célula funciona e responde ao ambiente (HYDE; FRISO; CHOI, 2020). E o sistema epigenético apresenta uma sensibilidade maior às mudanças ambientais no período do desenvolvimento, dado que as marcas epigenéticas estão sob modificações críticas (BAROUKI et al., 2012). Após o desenvolvimento (o tempo envolvido varia entre os tecidos), o epigenoma se torna cada vez mais estável, sendo apenas parcialmente modulado pelo ambiente ou envelhecimento, fazendo dessas respostas adaptativas, estados funcionais que sob certas condições ao longo da vida, aumentam o risco de obesidade, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, psiquiátricas e imunes, alergia, asma, câncer e infertilidade (HEINDEL et al., 2015; PADMANABHAN; CARDOSO; PUTTABYATAPPA, 2016). Os insultos ambientais afetam mais frequentemente as células somáticas dos tecidos, prejudicando a função ou diferenciação, reduzindo o número (por exemplo de néfrons e cardiomiócitos), o que predispõe o indivíduo a doenças. Apenas quando as células germinativas são afetadas, há o comprometimento da futura geração (HANSON; SKINNER, 2016; GRILO et al., 2021).

A importância da nutrição no início da vida tem sido amplamente estudada e reconhecida nos últimos 30 anos, determinando não apenas a sobrevida perinatal,

como também efeitos de longo-prazo, relacionados ao desenvolvimento físico, cognitivo e comportamental da criança e risco de doenças; e na saúde das futuras gerações (HEINDEL et al., 2017; HANSON; GLUCKMAN, 2014; NOGUERIA-DE-ALMEIDA; PIMENTEL; FONSECA, 2019).

Considerando que atualmente o mundo enfrenta uma tripla carga de desnutrição, incluindo a subnutrição (representada pelo baixo peso ou nanismo), as deficiências de micronutrientes e a obesidade, e que as adaptações com efeitos de longo-prazo são causadas por todas as formas de desnutrição, assim como pelo estilo de vida e doenças maternas, estresse e exposição a desreguladores endócrinos (como álcool, tabaco e poluentes ambientais), a abordagem nutricional deve ser integrativa e humanizada, contemplando seis pilares fundamentais: alimentação saudável e adequada, sono, atividade física regular, uso de substâncias, manejo do estresse e relacionamentos pessoais (FREELAND-GRAVES et al., 2020; IZCUE et al., 2021; HEINDEL et al., 2015).

Com relação à alimentação, estudos têm evidenciado um aumento global do consumo de alimentos ultraprocessados (AUP), densos em energia e pobres em micronutrientes, em detrimento aos padrões alimentares tradicionais, com predominância de alimentos frescos e minimamente processados, e de preparo caseiro (POTI; BRAGA; QIN, 2017). O consumo de AUP e micronutrientes estão inversamente associados, de modo que indivíduos com baixo peso, eutróficos ou mesmo com excesso de peso frequentemente apresentam deficiências de micronutrientes, caracterizando a chamada “fome oculta” (FREELAND-GRAVES et al., 2020). A fome oculta é considerada um problema grave de saúde pública global, pois tem impacto direto na saúde, nível educacional, capacidade de trabalho e renda de indivíduos e nas sociedades. As gestantes e crianças menores de 5 anos são os grupos de maior risco pelas altas demandas, nos quais as deficiências mais comuns (de zinco, ferro, iodo, vitamina A, D, B12, folato e ácido docosahexaenoico (DHA)) contribuem para o menor crescimento, deficiência intelectual, complicações perinatais e morbimortalidade por infecções, podendo ainda se perpetuar através do ciclo intergeracional. Dessa forma, a concepção, gestação e infância (incluindo a amamentação) representam uma janela de oportunidades para intervenções nutricionais, capaz de otimização da saúde ao longo de toda a vida (CETIN et al., 2019; HANSON et al., 2015; BAILEY et al., 2019).

CONTRIBUIÇÕES HISTÓRICAS EM DOHAD

A hipótese da *Programação Fetal* ou *Origens Fetais da Doença Adulta (FOAD*, do acrônimo em inglês *Fetal Origins of Adult Disease*), atualmente denominada *Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença (DOHAD*, do acrônimo em inglês *Developmental Origins of Health and Disease*), de modo a abranger também o período pós-natal, é atribuída a Barker por seus inúmeros trabalhos, a partir da década de 1980 (BARKER; OSMOND, 1986; BARKER et al., 1992; BARKER, 1993a; BARKER et al., 1993b; BARKER et al., 1993c BARKER, 2007; HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017).

Observando o aumento de mortes por doença coronariana, comumente associada à maior renda, nas regiões menos favorecidas do Reino Unido, Barker associou a mortalidade pela doença entre 1968 e 1978 com a mortalidade infantil e de recém-nascidos com baixo peso, cerca de 50 anos antes, inferindo que os indivíduos carregavam um risco de doença moldado pelas condições de vida do nascimento (BARKER; OSMOND, 1986).

Pouco depois, utilizando os primeiros registros de peso ao nascer da região, o menor crescimento intrauterino e no primeiro ano de vida foi associado à maior concentração de uma pró-insulina indicativa de disfunção das células β -pancreáticas, intolerância a glicose, diabetes tipo 2 e hipertensão (HALES et al., 1991). A partir das evidências, Barker e Hales sugerem a hipótese do *fenótipo econômico*, no qual a privação nutricional e a necessidade de priorizar órgãos críticos, como cérebro e coração, levariam a um menor desenvolvimento das células β -pancreáticas e dano funcional. Enquanto o indivíduo permanecer em um estado de subnutrição, em que a demanda de insulina é baixa, a deficiência passa despercebida. Porém, a transição para um maior aporte nutricional expõe a incapacidade funcional, resultando no diabetes (HALES; BARKER, 1992; HALES; BARKER, 2001). Portanto a incompatibilidade entre o fenótipo programado pelas condições adversas no início da vida (como uma resposta adaptativa preditiva do ambiente futuro), e um ambiente tardio não previsto, levaria a resultados subótimos, aumentando o risco de doença (TANG; HO, 2007; HANSON; GLUCKMAN, 2014; BATESON; GLUCKMAN; HANSON, 2014; STEIN et al., 2019).

Buscando outros fenótipos que pudessem contribuir no aumento da doença coronariana, foi constatado que o menor crescimento também se relacionou com síndrome metabólica, aumento do IMC (índice de massa corporal), relação cintura/quadril, colesterol total e fração LDL, triglicérides, apolipoproteína B, inibidor do ativador de plasminogênio, fibrinogênio e fator VII, os quais favorecem a formação e progressão de aterosclerose (BARKER et al., 1992; BARKER et al., 1993b; BARKER et al., 1993c). Essas observações seguiram as de Forsdahl (1977) e outros, que já haviam constatado as condições precárias da infância se relacionavam com o risco de doenças, expectativa de vida e até idade da menarca em diferentes populações (KERMACK, MCKENDRICK; MCKINLAY, 2001; ELLISON, 1981).

Outros autores pesquisaram os efeitos crônicos da privação nutricional através da prevalência de doenças nos indivíduos nascidos durante os períodos históricos de fome. A Fome Holandesa (1944-1945), decorrente do corte de abastecimento pela Alemanha Nazista e congelamento dos canais por onde os alimentos eram transportados, tornou-se um referencial por seus registros precisos, curso bem delimitado em tempo e espaço e por ter acometido uma população bem nutrida. Além da predisposição a doenças, notou-se que os efeitos da fome dependiam do período da exposição. Quando no primeiro trimestre da gestação, observou-se um aumento de obesidade, hipertensão, doença coronariana, alteração do perfil lipídico e de coagulação, maior resposta ao estresse, câncer de mama, esquizofrenia e transtorno de comportamento. No segundo trimestre, houve aumento da microalbuminúria e doença obstrutiva respiratória. E intolerância à glicose por falha na secreção de insulina e diabetes associaram-se com a exposição em qualquer período (HOEK; BROWN; SUSSER, 1998; RAVELLI et al., 1998; ROSEBOOM; DE ROOIJ; PAINTER, 2006; STEIN et al., 2006; KYLE; PICHARD, 2006). Portanto, enquanto a exposição à fome no final da gestação afetou principalmente o peso ao nascer, a exposição no primeiro trimestre (fase embrionária de organogênese), levou a implicações na saúde do adulto, independentemente do peso ao nascer, mostrando que este é apenas um resultado e não a causa das doenças no adulto como suposto (ROSEBOOM, 2019).

Evidências corroboraram que os efeitos de longo prazo no risco de doença são condicionados no primeiro trimestre, observados por exemplo, pela relação entre um menor crescimento *in utero* e um maior percentual de gordura com distribuição central, pressão diastólica e colesterol total ainda na infância (JADDOE et al., 2014). E mais

recentemente essa percepção foi ampliada, considerando que a nutrição materna e paterna antes mesmo da concepção, pode influenciar o desenvolvimento embrionário com consequências a longo prazo (FLEMING et al., 2018). Após o nascimento esses efeitos ainda persistem, podendo ser induzidos por fatores ambientais como a nutrição infantil e o estresse (ALASTALO et al., 2009; SINGHAL, 2016; SINGHAL, 2017).

MECANISMOS

A *hipótese da incompatibilidade de DOHaD*, embasada em princípios evolutivos, na plasticidade do desenvolvimento e epigenética associada, postula que os sinais ambientais *in utero*, como no caso da subnutrição fetal, levam a respostas (fisiológicas) adaptativas preditivas do ambiente pós-natal, cuja não correspondência aumenta o risco de doenças. Contudo, há respostas (fisiopatológicas) que aumentam o risco de doenças mesmo sem incompatibilidade posterior, por envolver condições nunca experimentadas pela evolução humana (HANSON; GLUCKMAN, 2014). Essa, também chamada de *hipótese mediada pela nutrição in utero*, ocorre na supernutrição fetal decorrente de obesidade materna, excesso de ganho de peso e diabetes gestacional. Há ainda a *hipótese do crescimento pós-natal acelerado*, decorrente do tipo de aleitamento ou superalimentação (KOLETZKO et al., 2014). Essas concepções ajudam a compreender que as respostas adaptativas moldadas no desenvolvimento não são inerentemente patológicas, pois podem resultar em estado homeostático de menor plasticidade metabólica e adaptabilidade, de modo que apenas a exposição a condições ambientais que ultrapassem os limites de homeostase, leva ao desenvolvimento de DCNT. Essa compreensão abrangente de DOHaD permite perceber, que todo curso da vida, da preconcepção ao envelhecimento, envolvendo seus contextos sociais, econômicos e culturais, representa uma oportunidade de intervenção visando além da prevenção de doenças, a otimização e manutenção da capacidade funcional e bem-estar (GRILO et al., 2021; JACOB et al., 2017; PENKLER et al., 2018).

Dentre os fatores capazes de afetar o desenvolvimento e predispor a doenças cardiometabólicas estão a exposição à desnutrição, à supernutrição (devido à obesidade materna, diabetes mellitus gestacional e ganho de peso excessivo na gestação), desreguladores endócrinos, como poluentes ambientes, álcool, tabaco e

drogas ilícitas, mais frequentes em países de menor renda, e ainda o excesso de glicocorticoides, decorrente de tratamentos farmacológicos ou alterações na barreira enzimática placentária 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase (REYNOLDS, 2013; RODRIGUEZ-RODRIGUEZ et al., 2018).

OBESIDADE MATERNA, DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E CRESCIMENTO FETAL

A prevalência global de obesidade praticamente triplicou desde 1975, atingindo mais de 13% da população adulta, sendo 11% de homens e 15% de mulheres. O aumento da obesidade entre crianças e adolescentes (de 5 a 19 anos) foi ainda mais acentuado, passando de menos de 1% em 1975 para 7% em 2016 (WHO, 2021a). No Brasil, a acelerada transição nutricional fez o percentual de adultos obesos mais do que dobrar em 17 anos, passando de 12,2%, entre 2002 e 2003, para 26,8% em 2019. E as mulheres são mais afetadas que os homens, apresentando uma prevalência de 29,5% contra 21,8%. Esses dados levantados pela segunda Pesquisa Nacional de Saúde 2019 mostram que os atuais esforços para prevenir e tratar a obesidade estão sendo falhos (BRASIL, 2020a). O aumento da obesidade pré-gestacional acompanha a tendência populacional de aumento. E para agravar o problema, o percentual de gestantes que ganham peso excessivo também aumentou (VALSAMAKIS et al., 2015). A obesidade na gravidez constitui um importante problema de saúde pública, por aumentar o risco de diversas complicações tanto para a mãe, quanto para o filho, como diabetes mellitus gestacional (DMG), hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, prematuridade, má formação congênita e crescimento fetal excessivo (RUAGER-MARTIN; HYDE; MODI, 2010). A prevalência de macrossômicos (peso ao nascer superior a 4.000 g) tem aumentado globalmente, com valores entre 5 e 20% nos países de maior renda e 5,3% no Brasil (HENRIKSEN, 2008; NASCIMENTO et al., 2017).

O maior peso ao nascer está associado ao aumento da adiposidade abdominal neonatal (e conteúdo de lipídeos nos hepatócitos), que por sua vez é preditivo de uma maior adiposidade abdominal na infância e disfunções metabólicas persistentes, como hipertensão arterial, resistência à insulina e dislipidemia (MODI et al., 2011; CATALANO et al., 2009).

O tecido adiposo é um órgão endócrino e metabólico, capaz de produzir uma série de adipocinas, como a leptina, adiponectina, resistina, visfatina, fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina (IL)-6, envolvidas na imunidade, inflamação, homeostase de glicose e sensibilidade à insulina, homeostase vascular e regulação da pressão sanguínea, metabolismo lipídico, apetite e balanço energético. Com a expansão do tecido adiposo na obesidade, há um aumento da produção de leptina e adipocinas inflamatórias, como o TNF- α e IL-6, e redução da anti-inflamatória adiponectina. A hipóxia decorrente da expansão prévia à angiogênese, e a infiltração de macrófagos amplificam a resposta inflamatória. Essas adipocinas contribuem para a resistência à insulina (LACROIX; KINA; HIVERT, 2013; TRAYHURN, 2005).

A resistência à insulina é um componente comum da obesidade, diabetes tipo 2 e DMG associado ao crescimento fetal excessivo, principalmente quando presente antes da concepção (VALSAMAKIS et al., 2015). A maior concentração circulante de citocinas inflamatórias, hormônios e metabólitos, leva ao seu acúmulo no fluido folicular ovariano, afetando o metabolismo, a maturação e o potencial do ovócito, e reduzindo a fertilidade e aumentando o risco de anomalias congênitas. Os ovócitos menores de mulheres obesas produzem blastocistos com maior conteúdo lipídico, que em modelos animais leva à defeitos mitocondriais, desregulação metabólica e estresse do retículo endoplasmático, aumentando o risco de DCNT (FLEMMING et al., 2018; PURCELL; MOLEY, 2011).

Embora seja fisiológico, a gravidez per se também se caracteriza por um estado de resistência à insulina (a sensibilidade diminui de 50 a 60%), mediado por hormônios maternos e placentários, a fim de otimizar a transferência de glicose para o feto (LACROIX; KINA; HIVERT, 2013; VALSAMAKIS et al., 2015). Nas mulheres com algum grau de resistência à insulina crônica, a demanda de produção de insulina pela gravidez deteriora as células beta-pancreáticas, culminando no DMG (PLOWES et al., 2018). A prevalência global de DMG vem aumentando rapidamente nas últimas décadas, devido principalmente à pandemia de obesidade e avanço da idade materna. A doença afeta de 15% a 20% das gestações no mundo (AGARWAL et al., 2018; PAINTER; FINKEN; VAN RIJN, 2020). No Brasil, estima-se que a prevalência de diabetes associada à gestação seja de 18%, o que significa que cerca de 400 mil gestantes por ano têm algum tipo de hiperglicemia (BRASIL; OPAS; FEGRASGO; SBD, 2021). A obesidade é o principal fator de risco para DMG, embora 20% a 30%

das gestantes que desenvolvem a doença não sejam obesas. O DMG dobra o risco de obesidade infantil em comparação com uma gestação saudável (AGARWAL et al., 2018). Embora o DMG seja um fator de risco independente da obesidade materna para o crescimento fetal excessivo e adiposidade infantil, a doença medeia um quarto da associação entre a obesidade materna e a adiposidade neonatal (BABU et al., 2019).

O ganho de peso excessivo durante a gestação é visto como um potencial fator de risco para a obesidade infantil (LAU et al., 2014). Dentre os fatores de risco, a obesidade materna pré-gestacional é considerada o preditor mais forte de adiposidade na criança, devido ao estado metabólico materno desfavorável (CATALANO et al., 2009).

Postula-se que tanto a supernutrição materna quanto a resistência à insulina, levem à hiperglicemia e hiperinsulinemia fetais e aumento na produção de leptina pelo tecido adiposo fetal, que por sua vez alteram o sistema de regulação central do balanço energético, o metabolismo dos adipócitos e a adiposidade neonatal. Ademais, a obesidade materna parece regular positivamente as enzimas envolvidas na biossíntese de ácidos graxos no tecido adiposo fetal, negativamente a miogênese fetal e prediz o acúmulo de lipídeos intra-hepatocelulares, aumentando o risco de doenças cardiometabólicas (VALSAMAKIS et al., 2015). Embora haja uma maior circulação de citocinas pró-inflamatórias nas gestantes obesas, não há um aumento correspondente no feto. Seus efeitos no desenvolvimento fetal decorrem de alterações na função placentária relativa à transferência de nutrientes ao feto, ativação imune fetal, inflamação e resistência à insulina, lipotoxicidade, estresse oxidativo e menor capacidade antioxidante, os quais associam-se também a danos no neurodesenvolvimento e desordens psiquiátricas. A placenta é uma fonte significativa de leptina e adipocinas inflamatórias (LACROIX; KINA; HIVERT, 2013; SHOOK; KISLAL; EDLOW, 2020).

SUBNUTRIÇÃO MATERNA, CRESCIMENTO FETAL E COMPENSADOR

Após cinco anos de estabilidade, a subnutrição voltou a crescer no mundo em consequência da pandemia de COVID-19, ultrapassando o próprio crescimento

populacional e atingindo 9,9% da população global, ao mesmo tempo que a obesidade cresce. Aproximadamente, uma em cada três pessoas no mundo não tem acesso a alimentação adequada. Dentre as mulheres em idade reprodutiva 29,9% têm anemia. E em 2015, 14,6% dos nascidos vivos no mundo apresentaram baixo peso ao nascer (FAO; IFAD; UNICEF, WFP; WHO, 2021). A incidência de recém-nascidos (RN) pequenos para idade gestacional (PIG) (definidos pelo peso ou comprimento menor que o percentil 10 ou -2 desvios padrão para a idade gestacional) é maior nos países de menor renda, devido às condições socioeconômicas, ambientais e de saúde da população (CHO; SUH, 2016; BARRETO et al., 2020). No Brasil, os RN PIG variaram entre 8,7% e 17,9%, o que é atribuído à baixa estatura materna, subnutrição, extremos de idade, inadequação do pré-natal, baixo ganho de peso gestacional, alterações placentárias, presença de doenças crônicas e infecciosas, uso de drogas ilícitas, álcool e tabaco (BARRETO et al., 2020; FALCÃO et al., 2021; TEIXEIRA; QUEIROGA; MESQUITA, 2016). Embora alguns RNPIG não apresentem um perfil disfuncional de restrição de crescimento intrauterino (RCIU) por serem constitucionalmente pequenos com curva de crescimento normal, a RCIU é a principal causa de RNPIG (PEREIRA et al., 2014). Assim, a restrição de crescimento fetal refere-se aos recém-nascidos que não alcançaram seu potencial de crescimento constitucional e conseqüentemente têm maior predisposição a terem hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, obesidade e osteoporose (CLARIS; BELTRAND; LEVY-MARCHAL, 2010).

A subnutrição por constituir um evento estressante, estimula a produção de cortisol. Ademais, ela prejudica o desenvolvimento da placenta, podendo reduzir a barreira enzimática placentária ao cortisol 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase (RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al. 2018). A superexposição fetal a glicocorticoides afeta não apenas o tempo de gestação, como também o crescimento fetal, o desenvolvimento cognitivo e comportamental, a composição corporal e fatores de risco cardiovascular (MARTINS et al., 2011; REYNOLDS, 2013). Tanto as ações catabólicas do cortisol, quanto as alterações placentárias pela subnutrição estão associadas ao estresse oxidativo. O estresse oxidativo, resultante da maior produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) frente à capacidade de defesa antioxidante, pode danificar proteínas, ácidos nucleicos, membranas fosfolipídicas e a função mitocondrial, constituindo a base do desenvolvimento de muitas doenças (THOMPSON; AL-HASAN, 2012; BLACKMORE; OZANNE, 2015). Ademais, o óxido

nítrico (NO), um mediador da homeostase fetal e maternal, pode ter sua biodisponibilidade diminuída por reagir com o radical superóxido e formar o peroxinitrito (ONOO⁻), o qual tem efeitos também muito deletérios (HSU; TAIN, 2021). Dado que muitos compostos nutricionais atuam como antioxidantes (como carotenoides, ácido ascórbico, α -tocoferol e resveratrol) ou cofatores de enzimas antioxidantes (como o cobre, zinco e selênio), a subnutrição favorece esse estado pró-oxidante, assim como a exposição a glicocorticoides (THOMPSON; AL-HASAN, 2012; WEBER et al., 2014; BLACKMORE; OZANNE, 2015; HSU; TAIN, 2021). O excesso de ROS leva à disfunção endotelial, trombose e aterosclerose das artérias placentárias, reduzindo a perfusão placentária e fluxo de nutrientes, e prejudicando o crescimento fetal (THOMPSON; AL-HASAN, 2012; MAISONNEUVE, 2014; WU, 2016). Modelos animais mostraram que o estresse oxidativo pela subnutrição materna leva à redução do número de néfrons, alteração no sistema renina-angiotensina e disfunção mitocondrial de células β e endoteliais, associados ao desenvolvimento posterior de doença renal, hipertensão, diabetes e aterosclerose, respectivamente (RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018; HSU; TAIN, 2021). O DNA mitocondrial, por ter um limitado sistema de reparo e não dispor de histonas protetivas, é particularmente vulnerável a condições subótimas *in utero*, tendo sido encontrado um menor conteúdo de DNA mitocondrial no cordão umbilical de RNPIG (RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018).

O estresse oxidativo pode ainda promover o encurtamento dos telômeros por serem altamente suscetíveis à oxidação. Uma recente metanálise encontrou telômeros placentários mais curtos na RCIU, o que pode induzir a senescência placentária e limitar o fluxo de nutrientes para o feto (NIU et al., 2019). Os telômeros são sequências repetitivas TTAGGG não codificantes que protegem os cromossomos de perdas pela replicação incompleta durante a divisão celular. Assim, na ausência da telomerase (uma transcriptase reversa que restaura o DNA telomérico), o telômero vai sendo encurtado a cada divisão, até um limite crítico que sinaliza a senescência e apoptose celular, levando à perda da função tecidual e produção de mediadores inflamatórios que potencializam os danos (MONAGHAN; OZANNE, 2018). A concepção do comprimento do telômero como um biomarcador passivo do envelhecimento foi resignificada para uma função ativa e dinâmica nos processos fisiopatológicos (AVIV; SHAY, 2018). Embora altamente herdável, o comprimento do telômero também é estabelecido pelas condições do desenvolvimento e pelo atrito

telomérico ao longo da vida, o qual varia entre em função das replicações celulares, exposição ao estresse oxidativo e atividade da telomerase. Contudo, as condições iniciais têm impacto muito mais significativo do que os efeitos das dinâmicas posteriores do telômero na saúde e no risco de doenças (MARCHETTO et al., 2016; ENTRINGER et al., 2018; AVIV; SHAY, 2018).

As respostas adaptativas frente à uma condição adversa atuam em diferentes níveis do organismo de modo a produzir um fenótipo integrado (HANSON; GLUCKMAN, 2014). Na RCIU por subnutrição o resultado é um fenótipo de menor taxa metabólica para aumentar sua viabilidade frente à escassez de substratos, o qual dependendo do grau de incompatibilidade com o ambiente pós-natal pode predispor a doenças cardiometabólicas (GRILO et al., 2021; LAKSHMY, 2013). As respostas adaptativas envolvem disfunção mitocondrial nas linhagens de células-tronco com efeitos nas demandas metabólicas dos tecidos, redução da sensibilidade muscular à insulina para síntese proteica, redução de hormônios anabólicos e redistribuição vascular com redução da resistência ao fluxo sanguíneo cerebral concomitantemente ao aumento da resistência a órgãos como pâncreas, fígado, rins e coração, reduzindo seu desenvolvimento, aumento da gliconeogênese para garantir o suprimento de glicose ao cérebro e aumento da sensibilidade à insulina para captação de glicose. Isso leva a um crescimento assimétrico e comprometimento da função de órgãos e tecidos (BAR et al., 2021; BARKER et al., 1993c; SIMMONS; SUPONITSKY-KROYTER; SELAK, 2005; VALSAMAKIS et al., 2006; THORN et al., 2011).

A disfunção do tecido adiposo, por sua função endócrina e metabólica, está fortemente associada a obesidade pós-natal. Além da maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, fatores adipogênicos e lipogênicos, a RCIU, assim como o crescimento fetal excessivo, causou alterações na sinalização central, conferindo resistência aos efeitos anoréxicos da leptina e insulina (BERENDS et al., 2018; COUPÉ et al., 2012; DESAI et al., 2008; LECOUTRE; BRETON, 2015; REMMERS; DELEMARRE-VAN DE WAAL, 2011).

Favorecendo o acúmulo de gordura, estudos também mostraram que indivíduos que tiveram RCIU decorrente de subnutrição, são menos eficientes em oxidar lipídios (KENSARA et al. 2006; LEONARD et al. 2009; HOFFMAN et al. 2000). Assim, tanto a redução da células beta-pancreáticas, quanto a disfunção central, do

tecido adiposo e fígado, por serem essenciais no metabolismo e homeostase de lipídeos e glicose, predispõem à obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, síndrome metabólica e até fibrose hepática (HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017). Ainda, a redução do número de néfrons pode comprometer a filtração glomerular, predispondo à hipertensão. A subnutrição materna também causa a redução do número de cardiomiócitos e prejudica sua maturação, levando a hipertrofia cardíaca fetal pelo seu metabolismo glicolítico, podendo persistir na vida adulta (GRILO et al., 2021).

Esse fenótipo integrado com tamanho reduzido de órgãos metabolicamente ativos e limitada capacidade de lidar com os desafios de saúde e do envelhecimento predispõe ao crescimento compensador (do inglês *catch-up growth*) nos primeiros meses de vida, e à adrenarca, puberdade e menarca precoces (CALCATERRA et al., 2021; HANSON; GLUCKMAN, 2014).

Cerca de 85% dos RNPIG têm seu crescimento compensado até 2 anos (CHO; SUH, 2016). Como o crescimento é um importante marcador de saúde, a recuperação do crescimento deficiente sempre foi uma prioridade clínica. Mas ultimamente os efeitos do crescimento compensador têm sido amplamente investigados (SINGHAL, 2017). O crescimento compensador foi definido por Prader, Tanner e von Harnack (1963) como um crescimento mais rápido do que o normal após um retardo no crescimento resultante de fome ou doença, alcançando a curva de crescimento padrão para a idade.

Estudos iniciais e revisões sistemáticas têm mostrado que não só o menor crescimento nos 2 primeiros anos de vida (independentemente do peso ao nascer), como também o ganho de peso mais rápido (em bebês prematuros e a termo, com peso adequado e baixo peso, alimentados com fórmula infantil e leite humano) predispõe a obesidade e desfechos cardiometabólicos (BAIDAL et al., 2016; DRUET et al., 2012; FAGERBERG; BONDJERS; NILSSON, 2004; CHO; SUH, 2016; IBÁÑEZ et al., 2008; OU-YANG et al., 2020; SINGHAL, 2016; ERIKSSON et al., 2000). Entretanto, quanto desse crescimento se deve à recuperação do potencial restringido *in utero* e a janela exata em que o crescimento compensador passa a ser deletério ainda não está clara (CLARIS; BELTRAND; LEVY-MARCHAL, 2010). Alguns estudos com coortes europeias mostraram uma maior correlação entre o crescimento

compensador de 0 a 2 anos, com a adiposidade total e central, inflamação, resistência à insulina, dislipidemia e risco cardiovascular, do que o crescimento compensador após os 2 anos (IBÁÑEZ et al., 2006; IBÁÑEZ et al., 2008; KERKHOF; LEUNISSEN; HOKKEN-KOELEGA, 2012; ONG et al., 2000). Contudo, estudos com coortes de países de média e baixa renda, incluindo o Brasil, constataram que enquanto o crescimento acelerado até os 2 anos se associou com a maior estatura do adulto e escolaridade, os quais são importantes indicadores de maior Capital Humano, o rápido ganho de peso nesse período não elevou o risco DCNT, mesmo nos nascidos com RCIU, o qual se elevou progressivamente a partir dos 2 anos até a fase adulta (ADAIR et al., 2013; VICTORA et al., 2008; VICTORA et al., 2012). O investimento em Capital Humano, definido como o conjunto de atributos e capacidades física, intelectual e psíquica do indivíduo, é fundamental, principalmente nos países de menor renda, por propiciar um aumento na produtividade, melhor distribuição de renda e desempenho socioeconômico do país (BERCHIELLI, 2000). Portanto, diante da importância da recuperação do crescimento em nascidos PIG pré-termo e à termo para a redução da morbimortalidade, neurodesenvolvimento, estatura do adulto e Capital Humano, em países de baixa e média renda, foi recomendado o acompanhamento regular pré e pós-natal para um adequado crescimento compensado particularmente até os 2 anos, o qual representa uma janela de oportunidade única para intervenções nutricionais (ADAIR et al., 2013; SINGHAL, 2017; TAKEUCHI, 2021; VICTORA et al., 2012).

CONTRIBUIÇÃO PATERNA

Devido a estreita interação entre mãe e embrião, feto e neonato, as pesquisas de DOHaD se voltaram predominantemente para as influências maternas (AGARWAL et al., 2018). Mais recentemente, a influência dos fatores paternos tem sido enfatizada, tendo sido evidenciado em modelos animais que tanto a subnutrição, quanto a supernutrição paterna podem afetar a futura geração. A dieta paterna baixa em proteínas alterou as vias de síntese de colesterol e lipídeos, enquanto a dieta rica em gordura programou a disfunção das células β -pancreáticas (CARONE et al., 2010; NG et al., 2010). A obesidade paterna também levou ao desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina na prole, mostrando que além de afetar a fertilidade e o desenvolvimento embrionário, o estado nutricional paterno pode ter efeitos de longo prazo (FULLSTON et al., 2013). E mais, o estado de pré-diabetes paterno alterou a

expressão de genes envolvidos nas vias de sinalização da insulina, levando à resistência à insulina na primeira e segunda geração (WEI et al., 2014).

Assim como os hormônios e citocinas inflamatórias resultantes da obesidade materna afetam a fisiologia do ovócito, estudos em animais e humanos mostraram inflamação do plasma seminal, redução da motilidade, danos ao DNA e anormalidades espermáticas, infertilidade e menor desenvolvimento pré e pós-implantação, levando à distúrbios metabólicos. Modificações epigenéticas e estresse oxidativo estão entre os mecanismos envolvidos (CROPLEY et al., 2016; FLEMMING et al., 2018; NIEDERBERDER, 2013; SINCLAIR; WATKINS, 2013; TUNC; BAKOS; TREMELLEN, 2011).

Com relação ao câncer de mama, considerado outro problema de saúde pública por ser o mais diagnosticado e a segunda causa de morte por câncer in mulheres no mundo, foi evidenciado em nosso laboratório que a obesidade paterna, uma dieta rica em ácidos graxos saturados (opostamente aos poli-insaturados w-6) e a deficiência de selênio na concepção alteram o desenvolvimento da glândula mamária nas filhas e aumentam a predisposição ao câncer de mama (FONTELLES et al., 2016a; FONTELLES et al., 2016b; GUIDO et al., 2016). Por outro lado, intervenções paternas com compostos bioativos de alimentos com atividade antioxidante reverteram a programação metabólica, assim como o consumo materno durante a concepção, gestação e lactação tem se mostrado capaz de atenuar a programação metabólica induzida por diferentes estressores (FONTELLES et al., 2018; SILVA et al., 2019).

Dessa forma, percebe-se que o ambiente da concepção à embriogênese, e até a infância, é capaz de alterar o desenvolvimento de diversos órgãos metabólicos, como fígado, pâncreas, rins, tecido adiposo e muscular, e sistemas biológicos como o sistema nervoso central e cardiovascular, levando a sua disfunção quando maduros e predispondo a doenças (HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017). E as modificações epigenéticas estão envolvidas na mediação entre o ambiente inicial e os resultados de saúde posteriores, por serem sensíveis aos fatores ambientais particularmente no início da vida, por serem capazes de persistir ao longo da vida e por estarem relacionadas a diversas doenças (WATERLAND; MICHELS, 2007).

EPIGENÉTICA

O termo epigenética foi introduzido pelo biologista Conrad Waddington a partir da década de 1940 em estudos sobre o desenvolvimento de *Drosophila melanogaster*. Através da analogia com os possíveis caminhos tomados por uma bola deixada numa inclinação com diferentes sulcos e bifurcações num diagrama de “canalização”, ele explicou como uma célula com um único genoma pode originar diferentes tipos celulares e como o ambiente pode alterar a inclinação dos canais, favorecendo um fenótipo específico, como no caso das asas e tórax das moscas-de-frutas (BIANCO-MIOTTO ET AL., 2017; SMITH; BOLTON; NGUYEN, 2010; NOBLE, 2015; WADDINGTON, 1956).

A epigenética refere-se a mecanismos dinâmicos e mitoticamente herdáveis, capazes de alterar a expressão dos genes, sem modificar a sequência do DNA. Esses mecanismos, incluindo a metilação de DNA e a modificação de histonas (proteínas que formam estruturas octaméricas chamadas nucleossomos, nas quais o DNA se enrola), consistem na adição e remoção de grupos químicos a essas estruturas, capazes de alterar as dinâmicas da cromatina (complexo de DNA e histonas) e compactação do DNA, interferindo na acessibilidade de genes específicos à maquinaria transcricional e conseqüentemente na expressão gênica (FELSENFELD, 2014; GRILO et al. 2021; LISBOA et al., 2021; SAFI-STIBLER; GABORY, 2020).

Durante o desenvolvimento embrionário e fetal, a regulação epigenética apresenta alta plasticidade por estar envolvida na determinação do destino biológico celular e de padrões de expressão gênica tecido-específicos (GRILO et al., 2021). Através das contínuas modificações epigenéticas, as células-tronco embrionárias pluripotentes dão origem às distintas camadas germinativas, culminando nos diferentes tipos celulares, formando órgãos e tecidos (HYDE; FRISO; CHOI, 2020). Além do período embrio-fetal, a gametogênese e a maturação pós-natal dos ovócitos também apresentam alta plasticidade epigenética. Na idade adulta, o padrão epigenético torna-se mais estável, sendo parcialmente influenciado por um estilo de vida pouco saudável e pelo envelhecimento, cujos efeitos se sobrepõem à base epigenética estabelecida no início da vida, aumentando o risco de doenças (SAFI-STIBLER; GABORY, 2020; GRILO et al., 2021).

A metilação do DNA consiste na adição de um grupo metil a citosinas, comumente quando seguida de uma guanina (CpG). Geralmente a metilação de promotores leva ao silenciamento do gene por alterar a hidrofobicidade do DNA e reduzir a interação com a maquinaria transcricional, enquanto a hipometilação está associada com a ativação (LILLYCROP; BURDGE, 2012; GOYAL; LIMESAND; GOYAL, 2019). Contudo, a metilação do DNA pode ter efeitos distintos, dependendo da localização e densidade de CpG (HYDE; FRISO; CHOI, 2020; YANG et al., 2014). A metilação do DNA tem papel fundamental na determinação e manutenção da identidade celular (STEVENSON; LILLYCROP; SILVER, 2020). Embora o ovócito e o espermatozoide tenham níveis de metilação moderado e alto, respectivamente, durante a pré-implantação os genomas materno e paterno passam por uma desmetilação global, com exceção de regiões específicas, como genes imprintados. Em seguida, pouco antes da implantação do blastocisto, cerca de 70% de CpG sofrem metilação *de novo*, orquestrando a organogênese e diferenciação. Enquanto o genoma materno é desmetilado passiva e dependentemente de replicação, o genoma paterno é desmetilado de forma ativa e rápida, possivelmente pelo sistema de reparo do DNA (IURLARO; VON MEYENN; REIK, 2017; GOYAL; LIMESAND; GOYAL, 2019; LILLYCROP; BURDGE; 2010). A remodelação do padrão epigenético também ocorre durante a gametogênese, com aquisição de metilação de DNA durante o início da espermatogênese nos períodos fetal e perinatal, e durante a maturação do ovócito antes de cada ovulação (SAFI-STIBLER; GABORY, 2020).

Estudos com modelos animais têm mostrado como o ambiente durante o desenvolvimento é capaz de moldar o padrão de metilação de genes regulatórios e influenciar o risco de doença ao longo da vida (STEVENSON; LILLYCROP; SILVER, 2020). Por exemplo, tanto a desnutrição materna quanto à supernutrição na gestação e lactação levaram à hipometilação persistente e aumento da expressão do gene *Pomc* (pró-opiomelanocortina) que regula o gasto energético e a ingestão alimentar, associando-se à hiperleptinemia e posterior resistência à insulina (STEVENS et al., 2010; ZHENG et al., 2015). O estresse materno reduziu a metilação dos promotores do gene *Crf* (fator liberador de corticotrofina) e *Nr3c1* (que codifica o receptor de glicocorticoide) no hipotálamo (GUDSNUK; CHAMPAGNE, 2012). E até mesmo a suplementação pré-natal de ácido fólico levou a hipermetilação do promotor e/ou primeiro éxon dos genes *ATGL* (lipase de triacilglicerol do adipócito) e *LPL* (lipase

lipoproteica), alterando o metabolismo de lipídeos e aumentando os níveis de triglicérides no sangue e fígado (YANG et al., 2017).

Mudanças na metilação de genes específicos já nos ovócitos também decorrem do estado metabólico materno. Enquanto a obesidade levou à hipermetilação do promotor gênico da leptina e hipometilação do *Ppara* nos ovócitos e depois na prole, a perda de peso e melhora do perfil metabólico materno antes da concepção, alteraram a metilação e expressão de diversos genes associados ao metabolismo de lipídeos na prole, melhorando seu perfil metabólico na idade adulta. Isso mostra que para certos genes, a metilação diferenciada no ovócito se mantém após a desmetilação global pré-implantação, e por pelo menos duas gerações (GE et al., 2014; WEI et al., 2015). Estudos em humanos também mostraram uma correlação entre o IMC materno e alterações na metilação de genes associados ao metabolismo energético, como *Ppar γ* (receptores ativados por proliferadores de peroxissoma) e leptina; assim como entre hiperglicemia materna e genes relacionados à secreção de insulina e adiposidade (STEVENSON; LILLYCROP; SILVER, 2020).

As modificações nas histonas, incluem a metilação, acetilação e fosforilação das caudas das histonas, de modo que a combinação dessas modificações, denominada código histônico, é capaz de alterar a estrutura da cromatina e consequentemente a acessibilidade aos fatores transcricionais (BIANCO-MIOTTO et al., 2017). Enquanto a acetilação nos resíduos de lisina das histonas está associada somente a estados ativos da cromatina, a metilação nos resíduos de lisina e arginina pode ativar ou reprimir a transcrição (LILLYCROP; BURDGE; 2010; STEVENSON; LILLYCROP; SILVER, 2020). Contudo analisar esses efeitos individualmente não retrata o efeito global das interações colaborativas entre a posição dos nucleossomos, as modificações das histonas e a metilação do DNA na determinação do estado de compactação da cromatina e consequentemente a acessibilidade aos fatores transcricionais e expressão dos genes (HYDE; FRISO; CHOI, 2020; LILLYCROP; BURDGE; 2010). Os microRNA (miRNA) também influenciam as dinâmicas da cromatina, através da inibição da atividade de enzimas envolvidas na metilação do DNA (LILLYCROP; BURDGE, 2012; WEY et al., 2015).

Os miRNA são uma classe de RNA não codificantes (com 19-25 nucleotídeos), capazes de se ligar à região não traduzida de RNAm, reduzindo sua estabilidade ou

bloqueando sua tradução. Assim, representam outro importante mecanismo epigenético, cuja desregulação compromete toda rede de RNAm que eles coordenam (BIANCO-MIOTTO et al., 2017; SILVA et al., 2022). Por exemplo, os adipócitos de adultos nascidos com baixo peso têm aumento da expressão do miRNA-483-3p, o qual por regular o fator-3 de crescimento e diferenciação, limita a capacidade do adipócito de se diferenciar e armazenar lipídeos, levando ao acúmulo ectópico, lipotoxicidade e resistência à insulina (FERLAND-MCCOLLOUGH et al., 2012). Tem sido sugerido que os miRNA do espermatozoide que são entregues ao ovócito podem afetar o desenvolvimento embrionário, de modo que alterações decorrentes de estressores podem estar envolvidas na programação metabólica paterna (FONTELLES et al., 2018). De fato, alterações no conteúdo de miRNA espermático induzidas por obesidade foram associadas com a transmissão transgeracional de obesidade e resistência à insulina em camundongos (FULLSTON et al., 2013).

Tanto a metilação do DNA, quanto histonas requerem S-adenosil-metionina (SAM) como doador de metil, que após a doação forma S-adenosil-homocisteína (SAH), que por sua vez é restaurado a SAM através do ciclo do metabolismo de um carbono. Esse ciclo depende de múltiplos micronutrientes como coenzimas, como folato, piridoxina, cobalamina, colina, zinco, além dos aminoácidos betaína e metionina, sendo que sua disponibilidade afeta a proporção de SAM: SAH, que é crítica na regulação da taxa de metilação de DNA e histonas (HAGGARTY, 2012; SAFI-STIBLER; GABORY, 2020; HYDE; FRISO; CHOI, 2020).

Já a acetilação de histonas depende da disponibilidade de acetil-CoA componente principal do metabolismo energético (glicólise, ciclo de Krebs, β -oxidação lipídica e metabolismo de aminoácido). Percebe-se assim, que a epigenética está completamente relacionada com a nutrição (HAGGARTY, 2012; SAFI-STIBLER; GABORY, 2020).

JANELA DE OPORTUNIDADES PARA OTIMIZAÇÃO DA SAÚDE

Embora os primeiros estudos de Barker que fundamentaram o conceito de DOHaD, há quase 30 anos, tenham se centrado na programação fetal, estudos epidemiológicos, experimentais e clínicos têm evidenciado outras janelas de

suscetibilidade ambiental, como a infância e adolescência, preconcepção e amamentação (PICÓ et al., 2021).

Pesquisas recentes têm evidenciado como o estado nutricional e metabólico antes mesmo da concepção pode afetar as células germinativas femininas e masculinas, modificando o desenvolvimento fetal e o risco de DCNT durante a vida (CATALANO et al., 2009; FLEMING et al., 2018; JACOB et al., 2017). E considerando as extensas mudanças epigenéticas, morfológicas e metabólicas que ocorrem na periconcepção, desde a maturação pós-natal dos ovócitos e diferenciação dos espermatozoides até a fertilização e início da morfogênese, esse período torna-se de extrema importância para intervenções (FLEMING et al., 2018). Desse modo, embora seja reconhecida a importância da nutrição e fatores ambientais nos Primeiros 1000 Dias de Vida (280 dias de gestação mais 730 dias dos dois primeiros anos), os estudos em DOHaD mostraram que eles atuam já desde a preconcepção até a puberdade, afetando a saúde das futuras gerações (KOLETZKO et al., 2014). Isso ampliou a janela de oportunidade para intervenções, visando não apenas a prevenção de doenças, mas a promoção da saúde no sentido mais amplo de se alcançar o potencial humano e melhor qualidade de vida (HAGEMANN et al., 2021). Para isso, é recomendada uma abordagem multifacetada - começando antes da concepção em homens e mulheres, e continuando durante a gestação, infância, adolescência e idade reprodutiva – que contemple além de aspectos comportamentais individuais, determinantes sociais, culturais, econômicos e políticos, como o acesso a água potável e alimentos saudáveis, o marketing dos alimentos e a sobrecarga de trabalho pela distribuição desigual de deveres na família (HAGEMANN et al., 2021; PENKLER et al., 2018). Ademais, considerando que as dinâmicas familiares são capazes de moldar os hábitos, comportamentos individuais e estilo de vida de crianças, adolescentes e adultos em idade reprodutiva ou não, as intervenções de saúde no curso de vida, da preconcepção ao envelhecimento, requerem a participação ativa da família (NOVILLA et al., 2019).

Nutrição do Adolescente e Preconcepção

A definição do período pré-concepcional varia de 3 meses a no mínimo 1 a 2 anos antes de qualquer relação sexual que possa resultar em gravidez, que seria o

tempo requerido para mudança de estilo de vida para promoção da saúde (DEAN et al., 2014).

A importância da nutrição e estilo de vida no período pré-concepcional é cada vez mais reconhecida. A má nutrição, incluindo a subnutrição, a obesidade, as deficiências de micronutrientes e hiperglicemia, tanto materna como paterna, afeta não apenas a fertilidade, como o desenvolvimento embrionário com efeitos longo prazo (BILLAH et al., 2021; FLEMING et al., 2018; JACOB et al., 2020).

No Brasil e no mundo, o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) densos em energia e pobres em micronutrientes, em detrimento aos padrões alimentares tradicionais, está relacionado com as deficiências de micronutrientes, mesmo nos indivíduos eutróficos ou com excesso de peso, de modo que a “fome oculta” é considerada um problema crítico de saúde pública global (FREELAND-GRAVES et al., 2020; POTI; BRAGA; QIN, 2017). E para agravar a situação, a pandemia de COVID-19 reduziu mais o acesso a alimentos saudáveis nos países de média e baixa renda, aumentando a subnutrição, as deficiências de micronutrientes e a obesidade, tornando o enfrentamento da tripla carga de doenças mais desafiador (FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO, 2021).

Considerando que uma parcela significativa das gestações não é planejada, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e a Academia de Nutrição e Dietética (AND) americana recomendam que todas as adolescentes e mulheres em idade reprodutiva sejam incentivadas a adotar um estilo de vida saudável, a fim de melhorar a saúde e aproximar o peso da faixa de eutrofia (IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m²) (MCAULIFFE et al., 2020; HANSON et al., 2015; JACOB et al., 2020; STANG; HUFFMAN, 2016).

Um estilo de vida saudável compreende além de bons hábitos alimentares, exercícios físicos regulares, sono adequado, manejo do estresse e a não exposição a substâncias nocivas, como álcool, tabaco e drogas recreativas, os quais podem afetar a saúde da mulher e formar hábitos difíceis de serem rompidos durante a gestação (HANSON et al., 2015; IZCUE et al., 2021). O Guia de Atividade Física para Americanos e o Guia Brasileiro recomendam às adolescentes 60 minutos diários de exercício físico moderado a intenso, associando treinos de resistência com aeróbico, para melhora da saúde cardiometabólica, respiratória, óssea e cognitiva, controle do

peso e redução do risco de depressão. Já aos adultos é recomendado no mínimo 150 minutos de exercício moderado ou 75 minutos de exercício intenso por semana, ou a combinação destes, também associando fortalecimento muscular e ósseo com exercício aeróbico para redução do risco de doenças cardiometabólicas, cânceres, depressão, demência, melhora da aptidão física e qualidade de vida (BRASIL, 2021; US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2018; PIERCY et al., 2018).

Mulheres com IMC menor que 18,5 Kg/m² devem ser rastreadas quanto aos fatores causais como o nível socioeconômico e transtornos alimentares, aconselhadas sobre os riscos do baixo peso para o desenvolvimento fetal, e devem receber orientação e educação alimentar e nutricional (JACOB et al., 2020).

Já as mulheres com IMC maior que 30 Kg/m² devem ser aconselhadas sobre os riscos da obesidade para a saúde da mãe e filho. Embora seja recomendada uma perda de 5% e 10% do peso em 6 meses, as metas de perda de peso precisam ser individualizadas, de modo que qualquer redução é benéfica (DENISON et al., 2018; FOGSI, 2016; JACOB et al., 2020; STANG; HUFFMAN, 2016). As principais diretrizes recomendam que a abordagem seja centrada na mulher, utilizando habilidades interpessoais e técnicas de comunicação pautadas no não julgamento, a fim de evitar a estigmatização da obesidade e favorecer a mudança de estilo de vida e comportamento alimentar (JACOB et al., 2020; PENKLER et al., 2018; WHO, 2016). Dentre essas, destaca-se a entrevista motivacional (EM), que consiste no aconselhamento focado no paciente, através de uma interação colaborativa que permite ao paciente resolver sua ambivalência a partir de suas próprias motivações (DUNKER et al., 2019; MILLER, 1983; BURGESS et al., 2017; JACOB et al., 2020; LAWRENCE et al., 2020).

Embora a EM seja uma técnica de comunicação aplicável a todo paciente, a estratégia de intervenção nutricional a ser adotada, segundo o modelo transteórico, deve ser estabelecida de acordo com o estágio de prontidão para a mudança de comportamento, de modo que para os pacientes mais resistentes à mudança, deve-se aumentar a percepção dos riscos e a conscientização, enquanto para aqueles em estágio de decisão, deve-se delinear um plano de ação para a mudança de comportamento adequado às condições do paciente (MOLAISON, 2002; TORAL;

SLATER, 2007; RAYNOR; CHAMPGNE, 2016). Concomitantemente às mudanças de comportamento alimentar, deve-se incentivar o aumento da atividade física, conforme a recomendação supracitada e para manutenção da perda de peso, idealmente, 250 minutos ou mais de exercícios físicos moderados (RAYNOR; CHAMPGNE, 2016). Com relação à cirurgia bariátrica, recomenda-se que a concepção seja adiada no mínimo por 12 a 18 meses após a cirurgia, por ser um período de perda de peso significativa (SHAWE et al., 2019; JACOB et al., 2020).

As mulheres com diabetes pré-concepcional, devem receber aconselhamento nutricional, adequar o peso e atingir o controle glicêmico ($HbA1C < 6,5\%$) antes de conceberem (JACOB et al., 2020). Segundo consenso da Associação Americana de Diabetes (ADA), embora não exista uma distribuição ideal de macronutrientes, a redução de carboidratos melhora a glicemia. Deve-se priorizar carboidratos ricos em fibras e micronutrientes e pobres em açúcar adicionado, sódio e gordura saturada. E ainda priorizar o consumo de fibras (14 g ou mais a cada 1000 Kcal), através de grãos integrais, vegetais sem amido, frutas e leguminosas, minimizando os açúcares adicionados e AUP. A perda de 5% do peso no diabetes tipo 2 já traz benefícios clínicos, sendo a meta de 15% promotora de resultados ótimos (EVERT et al., 2019).

Para atender as necessidades nutricionais de adolescentes e mulheres na preconcepção, o aconselhamento nutricional deve consistir na promoção de uma alimentação saudável, variada e adequada (BRASIL, 2014; HANSON et al., 2015). Uma alimentação saudável, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é aquela capaz de fornecer todos os macros e micronutrientes em quantidades adequadas, por meio do consumo variado e equilibrado de vegetais, carnes, peixes, leguminosas, oleaginosas, grãos e frutas (WHO, 2016). Uma alimentação variada é recomendada dado que os efeitos benéficos para a saúde provêm de um efeito sinérgico de nutrientes e compostos bioativos de alimentos (CBA) de várias fontes alimentares, mais do que a ingestão de nutrientes isolados na forma de suplementos alimentares (BRASIL, 2014; VERLY JUNIOR et al., 2021). Os CBA, como os compostos fenólicos, fitosteróis e carotenoides são capazes de reduzir a produção de citocinas inflamatórias, a adipogênese e lipogênese, e aumentar a biogênese mitocondrial e a oxidação lipídica, representando assim um potencial papel nas intervenções visando a redução do peso e melhora do perfil metabólico (JAYARATHNE et al., 2017). Evidências acumulados de estudos com modelos

animais mostraram que o consumo materno de CBA, incluindo resveratrol, genisteína, epigallocatequina-3-galato e antocianinas durante a concepção, gestação e lactação, foi capaz de reduzir a suscetibilidade a doenças na prole induzida ou não por programação metabólica. Considerando a limitação de dados referentes à segurança e aspectos toxicológicos, ressalta-se a importância do seu consumo através da alimentação (SILVA et al., 2019). Ademais, foi evidenciado por Guido e colegas (2016) que a deficiência paterna de zinco na concepção alterou o desenvolvimento da glândula mamária na prole, predispondo ao câncer de mama, enquanto a suplementação não influenciou essa alteração, corroborando a importância de uma alimentação variada e adequada às necessidades nutricionais. Por fim, uma alimentação adequada também se refere a sua compatibilidade com as condições de saúde, contexto social, econômico, político e cultural (por exemplo o veganismo) (BRASIL, 2014).

Considerando que os sinais clínicos das deficiências de micronutrientes, em geral, são inespecíficos e se manifestam somente quando as reservas estão gravemente depletadas, a avaliação de inadequação de consumo através dos inquéritos alimentares, juntamente com a avaliação bioquímica, permite uma adequada identificação e correção de deficiências de micronutrientes (HANSON et al., 2015). Os inquéritos alimentares mais utilizados na prática clínica para análise quantitativa da dieta consumida são o recordatório de 24 horas (R24h) e o diário alimentar, cuja adequação considera as estimativas propostas pelas *Dietary Reference Intakes* (DRI) (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009). A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2017-2018 revelou que as maiores prevalências de inadequação de consumo nas adolescentes e mulheres brasileiras foram de cálcio, magnésio, fósforo, vitamina A, vitamina B6, vitamina D e vitamina E. Ressalta-se o aumento significativo da prevalência de inadequação dos nutrientes alvos de políticas públicas, ferro, ácido fólico e vitamina A, entre a POF 2008-2009 e a POF 2017-2018, tanto no grupo das adolescentes quanto das mulheres (BRASIL, 2020b).

A anemia é considerada a deficiência nutricional mais prevalente no mundo, afetando 29,9% das mulheres entre 15 e 49 anos em 2019 (HANSON et al., 2015; FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO, 2021). No Brasil, uma recente revisão sistemática revelou que 25% das mulheres em idade reprodutiva apresentam anemia ferropriva, o que torna o rastreio, para diagnóstico e tratamento antes da concepção, essencial

dado que as demandas durante a gestação aumentam significativamente (MACENA et al., 2021). Os fatores de risco para anemia ferropriva incluem a ingestão ou absorção inadequada de ferro, perdas sanguíneas por hipermenorreia ou distúrbios gastrointestinais, curto intervalo interpartal, verminoses e malária. Já as anemias macrocíticas megaloblástica e perniciosa estão associadas à deficiência de folato e de vitamina B12, respectivamente. O diagnóstico laboratorial é feito por hemograma e dosagem de ferritina, pois esta é bem mais sensível que a hemoglobina (Hb) e específica que o volume corpuscular médio (VCM). Assim, valores de Hb, VCM e ferritina inferiores a 12 g/dL, 80 fL e 30 ng/mL, respectivamente, diagnosticam a anemia ferropriva. Como primeiro há depleção das reservas de ferro e depois o comprometimento da síntese de Hb e hemácias, valores reduzidos de ferritina já requerem suplementação (120 mg por dia de ferro elementar). Já o VCM superior a 100 fL se associa a anemias macrocíticas (BRASIL, 2013a; EL BEITUNE et al., 2018). A deficiência de vitamina B12, comum nas mulheres vegetarianas e veganas, precisa ser oportunamente tratada, para não se agravar pelas demandas da gestação, e afetando a saúde da mulher e das futuras gerações. Outras deficiências comuns nas adolescentes e mulheres que podem exigir suplementação são de iodo (apenas se não for usado sal iodado), cálcio, vitamina D e ácido fólico. Destaca-se também a importância do zinco e selênio para a saúde reprodutiva (HANSON et al, 2015).

As evidências são claras quanto à necessidade das mulheres com potencial de engravidar ou grávidas consumirem 400 µg a 800 µg de ácido fólico por dia para prevenção de defeitos do tubo neural (DTN) (MANSON; BASSUK, 2018). Assim, as principais diretrizes aconselham a todas as mulheres em idade reprodutiva o consumo diário de 400 µg de ácido fólico sintético. E para aquelas que planejam engravidar, recomenda-se o consumo de no mínimo 400 µg de ácido fólico por dia, iniciando pelo menos um mês antes da concepção, sendo que para as mulheres com maior risco de DTN, incluindo IMC maior que 35 e história familiar ou pregressa de DTN, a dosagem aumenta para 4 mg, e no caso de diabetes pré-gestacional ou uso de medicação anticonvulsivante, a dosagem aumenta para 5 mg, começando pelo menos um a três meses antes da concepção (BRASIL, 2013a; CDC, 2021a; JACOB et al., 2020; HANSON et al., 2015; MCAULIFFE et al., 2020; WHO, 2016). Ressalta-se que as mulheres submetidas à cirurgia bariátrica devem receber suplementação adicional de múltiplos micronutrientes, incluindo ferro (40 a 65 mg, podendo chegar a 650 mg por

dia), vitamina B12 (mínimo de 350 mcg por dia), ácido fólico (400 mcg por dia) e cálcio (1200 a 2000 mg por dia) (PEREIRA et al., 2016).

Gestação

A frequência das consultas de nutrição pode seguir o cronograma obstétrico ou ser no mínimo bimestral. Na consulta inicial é preciso avaliar os hábitos alimentares e o estado nutricional (por meio de dados antropométricos, dietéticos, clínicos e laboratoriais), uso de medicamentos, história obstétrica, estilo de vida e uso de álcool, tabaco e drogas recreativas. Nas consultas subsequentes, deve-se reavaliar os riscos e acompanhar o ganho ponderal gestacional (GUERTZENSTEIN, 2016).

No primeiro trimestre, não há acréscimo calórico, podendo ocorrer manutenção do peso, ganho de 2 Kg ou perda de até 3Kg. No segundo e terceiro trimestre, deve haver um incremento de 340 Kcal e 452 Kcal por dia, respectivamente. O ganho adequado de peso é um indicador de consumo energético suficiente, sendo este determinante no peso ao nascer (COSTA; GALISA, 2018; EL BETUNE et al., 2018). As recomendações de ganho de peso do Instituto de Medicina, usadas como padrão há mais de 30 anos, variam conforme o IMC pré-concepcional, a idade, gravidez única ou gemelar: 12,5 a 18 Kg (cerca de 0,5 Kg por semana no 2º e 3º trimestres) para IMC menor que 18,5 Kg/m²; 11,5 a 16 Kg (0,4 Kg por semana no 2º e 3º trimestres) para IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m²; 7 a 11,5 Kg (0,3 Kg por semana no 2º e 3º trimestres) para IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²; 5 a 9 Kg (0,2 Kg por semana no 2º e 3º trimestres) para IMC maior que 30 Kg/m²; e 16 a 20,5 Kg para gravidez gemelar (BRASIL, 2012; KAISER; ALLEN, 2008).

A distribuição de macronutrientes na dieta não precisa ser alterada, a menos que o registro de consumo alimentar se mostre inadequado. O aumento proporcional de carboidratos (cerca de 45 g) deve priorizar aqueles com baixo índice glicêmico, os quais se associam a um ganho de peso gestacional menos excessivo, menor resistência à insulina pela gravidez, menor adiposidade infantil e menor peso ao nascer nas gestantes com DMG (HANSON et al., 2015). Recomenda-se um adicional proteico de 10 g e 31 g por dia, no segundo e terceiro trimestre, respectivamente ou 1,1 g de proteína por quilo de peso por dia a partir do segundo trimestre, representando não mais que 25% da energia da dieta (COSTA; GALISA, 2018). Deve-

se priorizar o consumo de ácidos graxos polinsaturados, especialmente o ácido docosaenoico (DHA) por ser essencial na formação das membranas celulares do sistema nervoso central do feto. O DHA acumula-se no cérebro e retina do feto, principalmente no último trimestre da gestação e continuando no primeiro ano de vida. Seu consumo materno pode influenciar o peso ao nascer, a acuidade visual, atenção, coordenação, cognição e maior responsividade do sistema nervoso autônomo com efeitos na programação metabólica do feto (CARLSON, 2009; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2014). Assim, recomenda-se o consumo de duas a três porções de peixes e frutos do mar por semana, como atum, salmão, tilápia e camarão, e a suplementação diária de 200 mg a 600 mg de DHA, com cuidado em relação ao risco de contaminação por metais pesados (EL BEITUNE et al., 2018; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2014).

Ressalta-se a importância do folato e da vitamina B12 para além da prevenção de DTN e anemia megaloblástica. Essas vitaminas, juntamente com a vitamina B6, B8 e zinco, participam do metabolismo de um carbono, reciclando a metilação do SAM (o que afeta a metilação de DNA) e regulando os níveis de homocisteína. O aumento da homocisteína favorece as doenças placentárias, parto prematuro e baixo peso ao nascer (HANSON et al., 2015).

Padrões alimentares semelhantes à dieta do mediterrâneo são os que mais se aproximam das altas demandas de micronutrientes da gestação (HANSON et al., 2015; SAFI-STIBLER; GABORY, 2020). Mas como essas demandas dificilmente são supridas apenas pela alimentação, a OMS e a FIGO recomendam a ingestão diária de 30 mg a 60 mg de ferro elementar, desde o início da gestação até os 3 primeiros meses pós-natal, para prevenção de anemia ferropriva, e a continuidade (ou início caso não tenha sido tomado antes) de 400 µg de ácido fólico ou nos casos de alto risco de DTN, 4 a 5 mg de ácido fólico até o primeiro trimestre ou final da gestação (HANSON et al., 2015; WHO, 2016). O Ministério da Saúde (MS) recomenda a suplementação de 40 mg de ferro elementar e 400 µg de ácido fólico diariamente, com início pelo menos trinta dias antes da concepção e continuando durante toda gestação (BRASIL, 2013b). A gestante também deve receber suplemento de 2,2 a 2,6 µg de vitamina B12 (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA; PIMENTEL; FONSECA, 2019). O risco de anemia deve ser avaliado nas consultas, principalmente nas gestantes com baixo nível socioeconômico, hiperemese, transtorno alimentar (picamalácia ou pregorexia),

diabetes, obesidade e doenças inflamatórias intestinais. O diagnóstico laboratorial através de hemograma é feito através de valores de Hb menor que 11 g/dL, VCM inferior a 80 fL e superior a 100 fL, indicativo de anemia microcítica e macrocítica, respectivamente, e ferritina menor que 30 ng/mL, devendo a gestante ser suplementada com 120 a 240 mg de ferro elementar ao dia (BRASIL, 2013b; EL BEITUNE et al., 2018).

A suplementação de vitamina A, a fim de melhorar os desfechos maternos e perinatais, incluindo infecções e anemia, é restrita a gestantes que vivem em áreas em que essa deficiência constitui um problema de saúde pública. Isso porque altas doses de vitamina A nos primeiros 60 dias após a concepção podem ser teratogênicas (WHO, 2016). Assim, deve-se ter cuidado adicional para que as recomendações diárias não sejam ultrapassadas (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA; PIMENTEL; FONSECA, 2019). Como fígado e derivados podem conter quantidades muito maiores que as recomendações diárias, seu consumo deve ser evitado na gestação (EL BEITUNE et al., 2018; WHO, 2016).

Além do papel já bem estabelecido da vitamina D para a deposição de cálcio no esqueleto fetal, estudos associaram a hipovitaminose D ao aumento do risco de DMG, baixo peso ao nascer e parto prematuro (GERNAND et al., 2013, URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015). Embora, as evidências não sejam suficientes para recomendar a suplementação visando a prevenção de DMG ou mesmo pré-eclâmpsia, os dados mostraram benefícios na prevenção de baixo peso ao nascer (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA; PIMENTEL; FONSECA, 2019). Considerando a alta prevalência de hipovitaminose D no Brasil, de 40% nos adolescentes e 40% a 58% nos adultos jovens, e a definição, pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), da gestante como grupo de risco com intervalo de referência de vitamina D situando-se entre 30 e 60 ng/dL recomenda-se a suplementação nas gestantes aquém desse intervalo, de modo que a ingestão total esteja entre 1000 e 2000 UI de vitamina D (CASTRO, 2011; FERREIRA et al., 2017; HANSON et al., 2015).

Nas populações com baixo consumo de cálcio, a OMS recomenda que todas as gestantes sejam suplementadas a fim de reduzir o risco de pré-eclâmpsia (WHO,

2016). Essa condição, caracterizada por hipertensão e proteinúria, aumenta o risco da mãe de desenvolver doença cardiovascular, e tem efeitos de longo prazo na criança, associados à isquemia da placenta, redução do fluxo sanguíneo para o feto, retardo do crescimento e prematuridade, como redução do número de néfrons e disfunção cardiovascular (STAFF; FIGUEIRO-FILHO; DAVIDGE, 2022). Haja vista que no Brasil a prevalência de inadequação do consumo de cálcio entre as adolescentes e mulheres adultas, de 10 a 59 anos, foi superior a 96%, é altamente recomendável que as gestantes sejam orientadas dieteticamente para otimizar o consumo de cálcio e suplementadas desde o início da gestação, com 1,5g a 2g de cálcio por dia, divididos em 2 tomadas, longe do suplemento ou refeições contendo ferro (BRASIL, 2020b; WHO, 2016).

O zinco tem papel essencial na regulação da síntese de DNA, crescimento, metabolismo lipídico, expressão de insulina, como cofator de enzimas antioxidantes e no metabolismo de um carbono, influenciando a metilação de DNA. As evidências da suplementação sobre desfechos materno-fetais, como pré-eclâmpsia, DMG e baixo peso ao nascer, foram insuficientes para recomendar a suplementação de todas as gestantes (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA; PIMENTEL; FONSECA, 2019). Dado que a deficiência de zinco tem potencial teratogênico ao sistema nervoso central e está associada ao baixo peso ao nascer e prematuridade, e que a suplementação de gestantes deficientes favorece o maior peso ao nascer, o status desse mineral deve ser devidamente avaliado (GUERTZENSTEIN, 2016). O selênio também é cofator de enzimas antioxidantes, de modo que sua deficiência pode aumentar o risco de pré-eclâmpsia, DMG e resultados fetais subótimos (HANSON et al., 2015).

Conforme preconizado pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG), as gestantes devem ser aconselhadas a não consumir mais que 200 mg de cafeína (2 xícaras médias de café filtrado) por dia para evitar a RCIU ou aborto (COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE; ACOG, 2011; PROCTER; CAMPBELL, 2014). Devido à livre passagem pela placenta e baixa capacidade do feto e da placenta de metabolização, a cafeína pode reduzir o fluxo de nutrientes e oxigênio através da placenta, aumentar as concentrações de epinefrina no feto e interferir nas sinalizações celulares de crescimento e desenvolvimento (SOLTANI et al., 2021).

Além da nutrição materna, o estilo de vida, incluindo exercício físico, estresse e uso de substâncias tóxicas, como álcool e tabaco, pode afetar a saúde materno-fetal no curto e longo prazo (PADMANABHAN; CARDOSO; PUTTABYATAPPA, 2016).

As principais diretrizes, incluindo a ACOG, recomendam fortemente a todas as gestantes sem contraindicação, a prática desde o primeiro trimestre, de no mínimo 150 minutos semanais ou 30 minutos diários de exercício físico moderado, com treinamento de resistência associado a aeróbico, como natação, ciclismo estacionário e corrida. As evidências apontam para inúmeros benefícios, como menor risco de pré-eclâmpsia, DMG, depressão pré e pós-parto, ganho de peso excessivo e macrossomia fetal, sem aumento do risco de parto prematuro ou baixo peso ao nascer (BRASIL, 2021; EVENSON; MOTTOLA; ARTAL, 2019; MOTTOLA et al., 2018; US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2018; PIERCY et al., 2018). Apesar disso, estudos mostraram que as orientações fornecidas por profissionais da saúde são confusas, conservadoras e incongruentes com as diretrizes atuais; que eles relataram falta de conhecimento sobre nutrição, peso e exercícios físicos, e a crença de que a intervenção acarrete desfechos negativos; e que menos de 15% das gestantes atenderão o mínimo recomendado (MOTTOLA et al., 2018; EVENSON; MOTTOLA; ARTAL, 2019).

Inúmeros estudos têm evidenciado como o estresse, a ansiedade e depressão na gestação, desde sintomas leves pouco detectados pelos profissionais de saúde, aumentam o risco de desfechos negativos na criança, desde o nascimento à idade adulta, incluindo malformações congênitas, baixo peso, prematuridade, ansiedade e depressão infantil, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, autismo, menor desempenho cognitivo, asma e hipertensão arterial (GLOVER, 2014; VAN DEN BERGH; MARCOEN, 2004; VAN DEN BERGH et al., 2005; VAN DEN BERGH et al., 2020). Nesse sentido, para uma atenção integral da gestante, além do acolhimento e escuta dos sentimentos, deve ser aconselhada uma assistência multiprofissional, com apoio psicológico, abordagem das fantasias e/ou expectativas dos pais, cenário familiar e terapias para alívio das sensações dolorosas, fadiga e estresse (WAZLAWIK; SARTURI, 2012).

Embora tenha havido uma redução global do consumo de tabaco nos últimos 30 anos, devido a ações conjuntas sobre a produção agrícola, taxação e publicidade

do cigarro em quase 200 países incluindo o Brasil, o tabagismo e a exposição ao fumo passivo durante a gestação seguem sendo um problema de saúde pública, principalmente nas camadas socioeconômicas mais baixas (SIQUEIRA; FRACOLLI; MAEDA, 2019; REITSMA et al., 2017). Estima-se que 1,7% das gestantes no mundo sejam fumantes, aumentando para 2,6% nos países de média e baixa renda (CRUME, 2019). No Brasil, 18% das mulheres continuam fumando na gravidez, apresentando menor prevalência de cessação as gestantes negras, de menor escolaridade e renda (SIQUEIRA; FRACOLLI; MAEDA, 2019). A nicotina aumenta os glicocorticoides maternos e reduz a perfusão placentária por sua ação vasoconstritora. Já o monóxido de carbono liga-se a hemoglobina, reduzindo o transporte de oxigênio. O tabagismo ainda reduz a ingestão de alimentos e aumenta as demandas de vitaminas antioxidantes. A superexposição aos glicocorticoides, ao baixo suprimento de nutrientes e hipóxia fetal aumentam o risco de RCIU, prematuridade, defeitos congênitos (como membros reduzidos, lábio leporino e anoftalmia), síndrome da morte súbita infantil, doenças respiratórias (como asma e hipertensão pulmonar), distúrbios neurocognitivos e comportamentais (como déficit de atenção, hiperatividade e adicção), menarca precoce, obesidade, hipertensão e diabetes (DIAMANTI et al., 2019; GUERTZENSTEIN, 2016; MASSAGO; DWORAK, 2018). Embora a indústria de tabaco possa caracterizar o cigarro eletrônico (ou comprimidos e adesivos de nicotina) como seguros, os profissionais de saúde devem desencorajar o uso entre as gestantes, assim como o tabagismo e a exposição passiva pelas evidências suficientes de consequências adversas pela nicotina (CRUME, 2019).

O consumo perinatal do álcool é considerado um dos maiores desafios de saúde pública, por ser legalmente disponível e pelo marketing promocional (GUERTZENSTEIN, 2016; SEBASTIANI et al., 2018). Globalmente estima-se que 9,8% das gestantes consumam álcool (no Brasil a prevalência aumenta para 15,2%) e que 1 em cada 67 gestantes que consomem álcool conceberá um filho com síndrome alcoólica fetal (SAF), o que resulta em 119 mil crianças nascidas com SAF a cada ano. Essa síndrome severa e sem cura, caracteriza-se por anomalias congênitas por danos na divisão celular, dimorfismo facial, RCIU e pós-natal e dano cerebral com déficits cognitivo, comportamental e emocional inabilitantes (POPOVA et al., 2017). Ademais, o álcool leva à desnutrição materna por substituir a ingestão de outros nutrientes na dieta e por interferir na absorção de aminoácidos e vitaminas,

principalmente B1, B2, B6, A, C e ácido fólico (SEBASTIANI et al., 2018). Embora a exposição durante a concepção e primeiro trimestre seja mais nociva, as diretrizes recomendam a abstinência de álcool e drogas durante todo pré-natal (WHO, 2016; HANSON et al., 2015).

Evidências crescentes apontam para os efeitos nocivos de aditivos químicos usados na fabricação de plástico, como bisfenol A (BPA) e o ftalato, sobre o sistema endócrino e saúde no curso da vida. Concentrações mínimas desses desreguladores endócrinos, liberadas de recipientes plásticos usados para armazenar ou servir alimentos, ligam-se a múltiplos receptores de membrana e nucleares, como de glicocorticoides e PPAR, levando à hiperplasia, hipertrofia e disfunção de adipócitos, favorecendo a obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (BIEMANN; BLÜHER; ISERMANN, 2021; HWANG et al., 2018; KIM; LEE; KIM, 2019; MOON et al, 2021). O BPA tem se mostrado capaz de afetar o neurodesenvolvimento, comportamento e cognição, a função respiratória, reprodutiva e o início da puberdade, sendo o pré-natal e primeira infância os períodos de maior suscetibilidade, pela alta demanda nutricional e menor capacidade de detoxificação pela imaturidade enzimática do fígado (PRINS et al., 2018; ROCHESTER; BOLDEN; KWIATKOWSKI, 2018; WU et al., 2021). Além de estarem presentes na urina de 92% da população americana, os metabólitos de BPA foram detectados na placenta, líquido amniótico e leite materno, mostrando que a exposição começa ainda in utero. Dado que 99% da exposição é atribuída aos alimentos, recomenda-se que as gestantes evitem o armazenamento e cozimento de alimentos nesses recipientes (BIEMANN; BLUHER; ISERMANN, 2021).

Amamentação

A OMS e o Fundo das Nações unidas para a Infância (UNICEF), endossados por inúmeras organizações internacionais e nacionais, incluindo a Sociedade Americana de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e o MS, recomendam o aleitamento materno exclusivo (AME) nos primeiros seis meses de vida, devendo ser iniciado na primeira hora após o nascimento e sob livre demanda, e a introdução de alimentos complementares adequados e seguros aos seis meses (quando o leite materno deixa de suprir todas as necessidades do bebê) com a continuidade da amamentação até os dois anos ou mais (WHO, 2021b; BRASIL, 2015; SBP, 2018;

LESSEN; KAVANAGH, 2015). E o nutricionista tem o papel fundamental de promover e dar todo suporte para que o aleitamento materno seja bem-sucedido (LESSEN; KAVANAGH, 2015).

A composição do leite materno muda na transição do colostro ao leite maduro, ao longo do dia e durante a amamentação, do leite anterior ao posterior, se adaptando às necessidades e limitações da criança. Ademais a nutrição e estado metabólico materno também podem afetar a composição do leite, como seu microbioma com repercussões no lactente (PICÓ et al., 2021). O leite humano foi moldado pela evolução para conter além de nutrientes essenciais, componentes bioativos capazes de atuar no desenvolvimento, na regulação da fome e saciedade, na proteção contra doenças infecciosas e doenças crônicas não transmissíveis (PERRELLA et al., 2021; RIBEIRO; KUZUHARA, 2016). Entre esses componentes estão o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), cortisol, leptina, adiponectina, imunoglobulinas (principalmente IgA secretora), macrófagos, neutrófilos, linfócitos B e T, prebióticos (oligossacarídeos e fator bífido), proteínas com função na absorção de nutrientes, inativação microbiana e imunomodulação, como a haptocorrina, lactoferrina, lisozima, osteopenina e diversas proteínas das membranas dos glóbulos de gordura, além de um microbioma de baixa biomassa e alta diversidade, já tendo sido identificadas mais de 200 espécies de bactérias (BRASIL, 2015; JEURINK et al., 2013; LÖNNERDAL, 2016; PERRELLA, 2021; STINSON et al., 2021). De fato, após a colonização inicial no nascimento, o leite materno é a principal fonte de micróbios para o bebê, fornecendo diariamente quase um milhão de bactérias. Essa colonização molda o sistema imunológico, tanto no intestino quanto em nível sistêmico, por meio da estimulação de citocinas específicas e células de defesa, protegendo contra doenças intestinais e extra intestinais, incluindo doenças alérgicas, autoimunes e metabólicas, como obesidade e diabetes, ao longo da vida (PICÓ et al., 2021). Sua constituição, além de proteger o bebê de infecções gastrointestinais, respiratórias, enterocolite necrosante, otite média, alergias e da síndrome de morte fetal súbita, afeta a regulação epigenética do DNA, com efeitos protetivos de longo prazo, como a redução do risco de sobrepeso e obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, asma e dermatite atópica (BRASIL, 2015; CDC, 2021b; HORTA; VICTORA; WHO, 2013; PAHO, 2022; VICTORA et al., 2016). O efeito na redução do risco de obesidade é dose-dependente, de modo que cada mês adicional na duração da amamentação

se associa com uma diminuição de 4% no risco (RUAGER-MARTIN; HYDE; MODI, 2010). Constatou-se ainda que adolescentes e adultos amamentados ao seio tiveram escores de desenvolvimento cognitivo significativamente maiores que aqueles alimentados com fórmulas, resultando em maior escolaridade e renda. Essa diferença foi atribuída aos ácidos docosahexaenoico (DHA) e araquidônico (ARA), e ao estímulo do vínculo emocional entre mãe e filho (HORTA; VICTORA; WHO, 2013; PRELL; KOLETZKO, 2016; VICTORA et al., 2016). A amamentação natural também favorece o adequado desenvolvimento dos músculos e ossos da face, evitando a síndrome do respirador bucal, capaz de prejudicar a fala, o sono, a alimentação, a capacidade respiratória e a aptidão física, comprometendo o estado nutricional, a saúde e o rendimento escolar (RIBEIRO; KUZUHARA, 2016; MARQUES, 2019; BURZLAFF, 2021). Outro benefício propiciado pelo aleitamento materno capaz de afetar o estado nutricional e a saúde no longo prazo, refere-se à exposição do lactente a uma variedade de compostos de aroma e sabor decorrente da dieta materna, ao contrário do sabor invariável da fórmula infantil, favorecendo a aceitação de novos alimentos e a formação de bons hábitos alimentares (PERRINE et al., 2014). O aleitamento materno também traz benefícios de curto e longo prazo para as mães, com redução do risco de depressão pós-parto, hipertensão arterial, diabetes, câncer de mama e de ovário, artrite reumatoide, osteoporose, obesidade e doenças metabólicas (BRASIL, 2015; CDC, 2021; LISBOA et al., 2021).

Apesar de todos os benefícios supracitados, apenas 37% das crianças menores de 6 meses são amamentadas exclusivamente nos países de média e baixa renda, sendo que nos países desenvolvidos as taxas de aleitamento materno são ainda menores, de 23,9%. O contexto sociocultural tem forte impacto no desmame precoce, incluindo a crença de insuficiência do leite, a interferência de familiares, o uso de mamadeiras e chupetas, a pressão estética e o retorno ao trabalho, assim como intercorrências mamárias (DE ARAÚJO et al., 2021; VICTORA et al., 2016).

A crença comum de insuficiência do leite não é sustentada, pois a autonomia metabólica das glândulas mamárias garante a produção em quantidade e qualidade nutricional e imunológica adequadas, mesmo em situações adversas, sempre priorizando o desenvolvimento da criança às custas das reservas maternas, sendo preciso um estado de desnutrição extrema para comprometer a lactação (SEGURA; ANSÓTEGUI; DÍAZ-GOMEZ, 2016). Numa gravidez saudável, há um armazenamento

de 2 a 4 Kg de gordura corporal para ser mobilizada durante a produção de leite. Embora a redução do volume de leite produzido ocorra apenas no IMC materno inferior a 18,5 Kg/m², estudos mostram que o teor de ácidos graxos pode ser reduzido em estágios menos avançados de subnutrição, sendo o ponto de corte para risco nutricional da nutriz de 20,3 Kg/m². A concentração de vitaminas A, B1, B2, B6, B12, C, iodo e selênio, nutrientes críticos para a criança, também depende das reservas corporais e dieta materna (RIBEIRO; KUZUHARA, 2016; PICÓ et al, 2021; VALENTINE; WAGNER, 2013). Embora, as calorias, proteínas, folato e minerais no leite humano não dependam da dieta materna, recomenda-se uma ingestão dietética maior para evitar o esgotamento das reservas maternas (VALENTINE; WAGNER, 2013). Assim, é recomendado o adicional diário de 500 Kcal nos 6 primeiros meses de lactação, e 400 Kcal nos meses subsequentes, se o ganho de peso gestacional foi adequado e 700 Kcal para o ganho de peso insuficiente; e o adicional de 19 g de proteína por dia nos 6 primeiros meses de lactação e de 12,5 g nos meses seguintes (COSTA; GALISA, 2018). Como o adicional calórico que se faz necessário à dieta da nutriz é proporcionalmente menor que as demandas de vários outros nutrientes, a orientação alimentar deve priorizar o consumo de alimentos com alta densidade de nutrientes, incluindo frutas (3 a 4 porções), hortaliças (4 a 5 porções), leite e derivados (3 porções), cereais (9 a 11 porções) e carnes (2 porções), fracionados em 6 refeições para constância dos níveis glicêmicos, juntamente com a ingestão de 2 a 3 litros de água (RIBEIRO; KUZUHARA, 2016). Ressalta-se que embora a obesidade e dieta obesogênica na lactação não afete a concentração de muitos macronutrientes no leite materno, componentes bioativos, como a leptina, variam com o aumento do IMC e adiposidade materna principalmente se estabelecidos no longo prazo (mais do que por excessos dietéticos de curto prazo), podendo aumentar o risco de obesidade e síndrome metabólica na futura geração (PICÓ et al., 2021). Ademais mulheres com IMC maior que 30 Kg/m² apresentam menor capacidade de iniciar e manter a amamentação (RUAGER-MARTIN; HYDE; MODI, 2010).

No Brasil, de acordo com a OMS, é recomendada a suplementação de vitamina A na gestação e lactação, pois sua alta prevalência constitui um problema de saúde pública. O Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A prevê a suplementação, nas regiões endêmicas (todo Nordeste e alguns municípios de Minas Gerais), de toda puérpera no pós-parto imediato, ainda na maternidade (período de

menor risco de nova gestação, dado seu potencial teratogênico) com uma megadose de 200.000 UI de vitamina A, prevenindo a deficiência nas crianças amamentadas (BRASIL, 2013a; BRASIL, 2013c).

As nutrizes, enquanto estiverem em amenorreia, têm sua necessidade de ferro reduzida pela metade, não constituindo um grupo de risco para essa deficiência. Contudo, estudos mostraram que a anemia da nutriz afeta não apenas a duração do aleitamento materno, como também os níveis de hemoglobina do lactente aos 6 meses de vida ($Hb < 11g/dL$), o que pode causar danos irreversíveis no desenvolvimento psicomotor e cognitivo (RIBEIRO; KUZUHARA, 2016; TEIXEIRA et al., 2010; MARQUES et al., 2016). Assim, recomenda-se que a suplementação diária de 40 mg de ferro elementar iniciada na gestação, se estenda até três meses após o parto e que as puérperas sejam avaliadas e devidamente orientadas quanto à alimentação (BRASIL, 2013a). Ademais, para o adequado fornecimento de DHA para o lactente, a suplementação materna com 200 mg a 600 mg de DHA deve ser mantida durante a lactação (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2014).

O uso de álcool e tabaco devem ser evitados também durante a lactação. O tabaco além de reduzir os níveis de ocitocina e prolactina e conseqüentemente a produção de leite, pode causar apatia, vômitos, recusa de sucção e redução das células β -pancreáticas. Os efeitos de longo-prazo da nicotina consumida através do leite materno, incluem hiperfagia, aumento do tecido adiposo visceral, hiperleptinemia, resistência central à insulina e leptina, redução da capacidade termogênica do tecido adiposo marrom, esteatose hepática, diabetes e disfunção tireoidiana (LISBOA et al., 2021; RIBEIRO; KUZUHARA, 2016; MASSAGO; DWORAK, 2018).

O álcool reduz a produção de leite pela inibição da liberação de ocitocina, reduz o reflexo de ejeção e altera seu sabor, diminuindo o consumo pelo lactente. Dentre os efeitos de longo-prazo no lactente, estão a redução do desenvolvimento psicomotor, cognitivo e a síndrome de pseudo-Cushing. O consumo excessivo de cafeína prejudica a absorção materna de ferro e se associa com irritabilidade e alteração do sono do bebê, devendo ser consumida com moderação (LISBOA et al., 2021; RIBEIRO; KUZUHARA, 2016).

Embora a exposição a contaminantes ambientes não possa ser totalmente evitada pela nutriz, estudos têm mostrado efeitos de longo-prazo decorrentes da

ingestão via leite materno de substâncias perfluoroalquil e polifluoroalquil (PFAS) consideradas desreguladores endócrinos, incluindo redução do crescimento linear e ganho de peso pós-natal, e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em meninas de famílias de menor escolaridade, o que pode estar associado com a maior exposição à outros poluentes e sua interação com as PFAS (JIN et al., 2020; FORNS et al., 2020).

Substitutos do Leite Materno

Há poucas situações em que o leite materno precisa ser suplementado ou substituído, como quando o recém-nascido tem necessidades nutricionais aumentadas devido ao baixo peso (<1500 g) e na contra-indicação da amamentação por infecção materna pelo HIV, vírus do Herpes simples tipo 1, doença de Chagas ou uso de certos medicamentos, como antineoplásicos e compostos radioativos (LESSEN; KAVANAGH, 2015; SBP, 2018). Dadas as características únicas e benefícios do leite humano, nesses casos os Bancos de Leite Humano (BLH), devem ser considerados como primeira opção. Iniciados no Instituto Fernandes Figueiras em 1943, e ampliados pelo país, os BLH têm cumprido um papel essencial de assistência às puérperas e nutrizas, com o desenvolvimento de ações para a promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno. Além de realizarem a coleta, processamento e controle de qualidade do colostro, leite de transição e maduro, os BLH exercem atividades educativas e de apoio às mães, protegendo os bebês que deles dependem para sobreviver, como os recém-nascido prematuro. Portanto, não basta que a mulher seja informada sobre os benefícios do aleitamento materno, ela precisa contar com um ambiente favorável e profissionais habilitados para ajudá-la (FONSECA, 2021). Considerando que a prioridade de atendimento dos BLH, são os lactentes com necessidades especiais, como os prematuros, portadores de enteroinfecções ou com alergia à proteína heteróloga, nos demais casos, recomenda-se o uso de fórmulas infantis para lactentes (0 a 6 meses) ou de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância (lactentes dos 6 aos 12 meses e crianças dos 12 aos 36 meses) (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b; FONSECA, 2021). Essas fórmulas buscam se aproximar cada vez mais da composição complexa do leite humano e atender necessidades especiais, como fórmulas para prematuros (com maior teor de proteínas, calorias, DHA e ARA) e hipoalergênicas, de modo a conter diferentes

ingredientes, como lactose, maltodextrina, proteínas do leite de vaca ou soja, óleos vegetais variados, micronutrientes e compostos funcionais, como DHA e ARA, nucleotídeos e até oligossacarídeos do leite humano (DA COSTA; MASCARENHAS-MELO; BELL, 2021). Apesar da constante reformulação, não há evidências científicas suficientes para incorporar outros compostos com efeitos protetivos, como as variadas proteínas funcionais, de modo que o leite materno continua sendo o melhor alimento para lactentes (BRASIL, 2015; LÖNNERDAL, 2016). As diferenças já descritas na literatura entre o leite materno e as fórmulas infantis e que podem estar envolvidas na predisposição a alterações metabólicas durante a vida, como maior adiposidade, obesidade, hiperinsulinemia e hipertensão, referem-se ao teor de proteína, carboidratos e ácidos graxos polinsaturados, à variedade de oligossacarídeos e a ausência de componentes bioativos, como hormônios e citocinas (LISBOA et al., 2021).

Embora o leite de vaca não seja indicado para crianças menores de um ano, estudos mostram uma alta prevalência de crianças consumindo leite de vaca no Brasil, já desde o primeiro mês de vida (16%) e aumentando para 74,2% entre os 6 e 12 meses, especialmente aquelas pertencentes a famílias de menor escolaridade materna e nível socioeconômico (SALDAN et al., 2017). Contudo, como o leite de vaca tem quantidade insuficiente de lactose, ácidos graxos essenciais, vitaminas D, E e C, e baixa disponibilidade de zinco e ferro, seu consumo pode prejudicar o crescimento e desenvolvimento do lactente (DEVINCENZI; MATTAR; CINTRA, 2016). Ademais a quantidade excessiva de proteína e sódio, eleva a carga renal, aumentando o risco de DCNT, como hipertensão arterial e aterosclerose, e seu perfil heterólogo de proteínas tem potencial alergênico e pode favorecer a adiposidade e excesso de peso na infância e idade adulta (LISBOA et al., 2021; SBP, 2018). Assim, considerando o custo das fórmulas infantis, o MS recomenda que esgotadas as tentativas de relactação para manutenção do AME e na impossibilidade de aquisição de fórmula, os profissionais orientem as mães quanto à adequação do leite de vaca. Até os 4 meses, ele deve ser diluído em 2/3 ou 10% e acrescido de uma colher de chá por 100 mL ou 3% de óleo vegetal para suprir a deficiência de ácido linoleico. A criança deve receber suplemento diário de 30 mg de vitamina C a partir do segundo mês, e a alimentação complementar deve ser adiantada para os 4 meses de idade, juntamente com a suplementação de 1 mg de ferro elementar por quilo de peso por dia (BRASIL, 2015).

Suplementação da Criança

Dados do Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI-2019) mostram uma redução da prevalência de anemia nas crianças brasileira menores de cinco anos de 20,9% em 2006 para 10% em 2019, sendo ainda bem mais frequente nas crianças entre 6 e 23 meses de vida (18,9%) que nas crianças de dois a cinco anos (5,6%) (BRASIL, 2020c). Considerando que o leite materno tem alta biodisponibilidade (50%) de ferro, as crianças em AME não precisam receber suplementos alimentares até os 6 meses, exceto a vitamina K intramuscular na maternidade para prevenção de hemorragia (BRASIL, 2015). Assim, segundo a OMS, o MS e a SBP, as crianças sem fatores de risco em AME ou fórmula, devem receber entre os 6 e 24 meses de vida, 1 mg de ferro elementar por quilo de peso por dia (BRASIL, 2015; SBP, 2021; WHO, 2016). Já naquelas com fatores de risco de anemia ferropriva (como baixa reserva materna de ferro e aumento da demanda metabólica), conforme atualização do consenso sobre anemia ferropriva da SBP, a suplementação deve ser iniciada aos 30 ou 90 dias de vida, e a dosagem aumentada de acordo com o fator de risco (SBP, 2021).

O Programa de Suplementação de Vitamina A do MS, que contemplava toda região nordeste, Vale do Jequitinhonha e Vale do Ribeira, a partir de 2012, se estendeu a todo país (BRASIL, 2013c; BRASIL, 2015). Preconiza-se que as crianças entre 6 e 11 meses de idade recebam uma megadose única de 100.000 UI de vitamina A e que as crianças entre 12 e 59 meses recebam uma megadose semestral de 200.000 UI (BRASIL, 2015).

Nutrição nos Primeiros Dois Anos de Vida

O leite materno permite a adaptação, maturação intestinal e transição do RN a uma alimentação pós-natal independente, atendendo as necessidades nutricionais do lactente até o sexto mês de vida, quando deve ser iniciada a alimentação complementar em continuidade com a amamentação até o segundo ano de vida para um crescimento adequado e prevenção de doenças (DEVINCENZI; MATTAR; CINTRA, 2016; WHO, 2021b).

A introdução da alimentação complementar deve ser lenta, com aumento gradual da consistência, e variada, priorizando alimentos densos em energia e nutrientes, especialmente ferro, zinco e vitamina A, dado que a deficiência destes contribui para anorexia crônica, déficit nutricional e de crescimento. Enquanto os alimentos de origem vegetal fornecem mais vitamina C e algumas do complexo B, os teores de vitamina A, D, E, B2, B12, cálcio, zinco e ferro, são maiores nos alimentos de origem animal (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019; DEVINCENZI; MATTAR; CINTRA, 2016). Considerando a alta prevalência de anemia nas crianças brasileiras, principalmente nas menores de cinco anos, o aconselhamento nutricional deve enfatizar os alimentos fontes de ferro, os facilitadores (ácido ascórbico e ácidos orgânicos) e limitadores (cálcio e polifenóis) da sua absorção, e os alimentos fontes de vitamina A (BRASIL, 2012; BRASIL, 2020). E se o vegetarianismo for opção da família, a SBP recomenda que as crianças sejam suplementadas com vitamina A, D, B1, B2, B6, B12, cálcio, ferro, zinco, DHA e proteínas, pois mesmo com orientação nutricional, a dieta não supri as demandas (SBP, 2018).

Como o crescimento do cérebro nos primeiros dois anos de vida é extremamente acelerado e o DHA e ARA são os principais componentes lipídicos dos tecidos cerebrais, esses ácidos graxos tornam-se essenciais para o desenvolvimento cerebral e visual da criança. Assim, recomenda-se a amamentação até os dois anos, pois suplementando a lactante, o leite materno suprirá as necessidades de DHA do lactente; que as fórmulas infantis contenham DHA; e que as crianças maiores tenham uma ingestão dietética adequada (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2014).

O prato do almoço e jantar deve conter um alimento de cada grupo: leguminosas, cereais ou tubérculos, carnes ou ovos, legumes e verduras, os quais devem ser dispostos separadamente para que a criança possa conhecer e se familiarizar com os diferentes sabores e texturas, favorecendo a formação de bons hábitos alimentares que se perpetuarão ao longo da vida (BRASIL, 2019). As frutas devem ser oferecidas *in natura* raspadas ou amassadas, e posteriormente em pedaços. Os sucos (naturais e artificiais) não devem ser oferecidos antes do primeiro ano, pelo baixo teor de fibras e alto índice glicêmico, predispondo à obesidade. Entre um e três anos, o suco natural sem adição de açúcar pode ser oferecido após refeição (até 120 mL) (BRASIL, 2019; DEVINCENZI; MATTAR; CINTRA, 2016; SBP, 2018).

Nas refeições intermediárias, deve ser mantido o leite materno ou na sua impossibilidade, fórmula infantil de seguimento. Nesse caso, enquanto o MS orienta a introdução de leite de vaca integral a partir do nono mês de vida, a SBP recomenda a sua introdução a partir de um ano, de preferência fortificado, como as fórmulas infantis de primeira infância e os compostos lácteos (BRASIL, 2019; SBP, 2018). Contudo, estudos mostraram que as perdas sanguíneas pelas fezes que ocorre nas crianças menores de um ano alimentadas com leite de vaca devido à sensibilidade a sua proteína, desaparece após um ano, indicando ser esse período mais seguro (DEVINCENZI; MATTAR; CINTRA, 2016). Outro ponto refere-se ao composto lácteo, que suscita discussões quanto às evidências de benefícios à saúde das crianças. Há poucos estudos clínicos, e seus resultados na função imunológica ou prevenção de obesidade são frágeis. Por outro lado, são apontados riscos do seu uso, como o consumo inadequado de açúcares de adição, ingestão de aditivos químicos, menor interesse dos pais por alimentos saudáveis e redução da variedade alimentar (LEÃO; GUBERT, 2019; DE LIMA; DE FARIÑA; SIMÕES, 2021).

O MS orienta que não se ofereça antes dos 2 anos de idade nenhum tipo de açúcar ou preparações contendo açúcar, incluindo as caseiras e AUP, por favorecer o ganho de peso excessivo e o desenvolvimento de DCNT, além de dificultar a aceitação de alimentos saudáveis (BRASIL, 2019).

Considerando outros métodos de introdução de novos alimentos, como o *Baby-Led Weaning (BLW)* que significa desmame guiado pelo bebê, a SBP e o MS recomendam que a criança receba os alimentos amassados oferecidos com colher, mas que também possa explorar com as mãos as diferentes formas e texturas, a fim de estimular seu aprendizado sensorio motor e a maior interação com o alimento, favorecendo a formação de hábitos alimentares saudáveis (BRASIL, 2019; SBP, 2018).

A Formação do Comportamento Alimentar e Hábitos da Infância à Adolescência

Estima-se que uma criança tem 80% de chance ter excesso de peso se seus pais forem obesos. Além da obesidade constituir fator de risco para outras doenças crônicas, as crianças com excesso de peso possuem 40% de chance de serem obesas na adolescência, sendo que mais de 75% a 80% dos adolescentes obesos se

tornarão adultos obesos (LIFSHITZ, 2008). Embora o peso da criança esteja associado com ambos IMC materno e paterno, a associação com o IMC materno é mais forte, evidenciando a contribuição do ambiente intrauterino, assim como o ambiente pós-natal (RUAGER-MARTIN; HYDE; MODI, 2010).

Nesse sentido, as práticas alimentares nos primeiros anos de vida têm papel fundamental na formação do comportamento alimentar e hábitos capazes de interferir na qualidade de vida e quando inadequados, favorecer o desenvolvimento de DCNT (DANTAS; DA SILVA, 2019; SILVA; COSTA; GIUGLIANI, 2016).

A primeira exposição aos sabores da dieta materna se dá ainda *in utero* por meio do líquido amniótico e continua na infância, principalmente nos primeiros 2 a 3 anos de vida, com o leite materno, cujos compostos de sabor e aroma variam com a dieta materna, e posterior introdução de novos alimentos (PERRINE et al., 2014).

A família tem papel decisivo não só em oferecer uma alimentação adequada e variada, mas através da influência dos seus hábitos alimentares, estilo parental e práticas de controle usadas para regular a ingestão alimentar da criança, relativas à responsividade frente aos sinais de fome e saciedade e capacidade de autocontrole da ingestão da criança, influenciam seu comportamento alimentar. A alimentação não responsiva contribui tanto para o excesso de peso na infância e idade adulta, quanto para déficits nutricionais (BRASIL, 2013a; SILVA; COSTA; GIUGLIANI, 2016).

As práticas de controle parental restritivas frente a alimentos não saudáveis, envolvem crianças com IMC elevado e dificuldade de regular a ingestão, e uma preocupação demasiada das mães. Por outro lado, a pressão para comer alimentos mais saudáveis ou comer tudo que está no prato, leva à perda da sensibilidade aos sinais de saciedade, fazendo com que a criança use sinais externos ou as emoções para iniciar, manter e terminar a refeição (DANTAS; DA SILVA, 2019).

Quanto ao estilo parental, constatou-se que pais negligentes (que têm baixa cobrança e responsividade), permissivos (que têm alta responsividade, mas baixa cobrança) ou autoritários (alta cobrança e baixa responsividade) estão associados ao maior IMC infantil. Por outro lado, o envolvimento positivo materno, limitando os alimentos densos em energia, oferecendo porções menores, e acompanhando a ingestão, foi protetor contra o excesso de peso (SHLOIM et al., 2015). E como no

início da alimentação complementar, frequentemente há recusa dos alimentos, o nutricionista deve esclarecer os pais sobre as reações esperadas e orientar como superar as dificuldades, a fim de evitar estratégias inadequadas (SILVA; COSTA; GIUGLIANI, 2016).

Para favorecer a formação de um comportamento alimentar saudável, deve-se orientar a família a fazer as refeições juntos, mantendo um ambiente tranquilo e acolhedor, de forma a favorecer uma relação positiva com a comida e a aceitação de alimentos saudáveis. Além disso, os sinais de fome e saciedade devem ser reconhecidos e respondidos de forma ativa e afetuosa (BRASIL, 2019).

Percebe-se que não apenas o que a criança come, mas a forma como ela come afeta seu estado nutricional e saúde. É no ambiente familiar que comportamentos alimentares e hábitos de vida são aprendidos, principalmente nos primeiros anos de vida, condicionando preferências e rejeições alimentares, que muitas vezes refletem o contexto sociocultural da sociedade. Assim, intervenções que envolvam a família, e não apenas a orientação alimentar e de atividade física para a criança, têm maiores taxas de sucesso (DANTAS; DA SILVA, 2019)

CONCLUSÃO

O crescimento global das DCNT e seu impacto social e econômico requer medidas imperativas de contenção, principalmente nos países de média e baixa renda, como o Brasil, pela escassez de recursos e vulnerabilidade da população. O sucesso limitado das intervenções no adulto fomentou a busca de novos modelos explicativos e intervencionais, sugerindo envolvimento de outros mecanismos potencialmente acionados por fatores ambientais, principalmente a nutrição nos períodos críticos de desenvolvimento, da concepção à adolescência. Os inúmeros estudos de DOHaD têm sustentado esse conceito, embora ainda há muito a ser elucidado.

Ao contrário do modelo tradicional de saúde, fragmentado e focado no tratamento de doenças, DOHaD permite uma compreensão muito mais abrangente focada não apenas na prevenção de doenças, como também na otimização da saúde e qualidade no curso da vida, do nascimento ao envelhecimento. O nutricionista - por

ser o profissional habilitado e mais capacitado em prestar educação alimentar e nutricional e intervenções nutricionais, além de olhar para todos os aspectos capazes de influenciar a alimentação e a saúde do indivíduo, como atividade física, sono e estresse - tem o maior potencial de aplicação do conceito de DOHaD. Dessa forma, o profissional que tem a oportunidade de compreender o conceito de DOHaD e a magnitude de suas implicações, adquire uma capacidade mais ampliada de atuação, com potencial de melhorar a qualidade de vida e reduzir a prevalência de doenças crônicas dos indivíduos e da população.

REFERÊNCIAS (E-BOOK)

- ADAIR, Linda S. et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. **The Lancet**, v. 382, n. 9891, p. 525-534. Ago. 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60103-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60103-8). Acesso em: 19 fev. 2022.
- AGARWAL, Prasoona et al. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 55, n. 2, p. 71-101, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1422109>. Acesso em: 16 fev. 2022.
- ALASTALO, Hanna et al. Cardiovascular health of Finnish war evacuees 60 years later. **Annals of Medicine**, v. 41, n. 1, p. 66-72. Jul. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07853890802301983>. Acesso em: 11 fev. 2022.
- AVIV, Abraham; SHAY, Jerry W. Reflections on telomere dynamics and ageing-related diseases in humans. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 373, n. 1741, p. 20160436, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0436>. Acesso em: 18 fev. 2022.
- BABU, Giridhara R. et al. Do gestational obesity and gestational diabetes have an independent effect on neonatal adiposity? Results of mediation analysis from a cohort study in South India. **Clinical Epidemiology**, v. 11, p. 1067-1080, 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.2147%2FCLEP.S222726>. Acesso em: 17 fev. 2022.
- BAIDAL, Jennifer A. Woo et al. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 50, n. 6, p. 761-779, jun. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.11.012>. Acesso em: 24 fev. 2022.
- BAILEY, Regan L.; WEST JR, Keith P.; BLACK, Robert E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, s. 2, p. 22-33, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000371618>. Acesso em: 08 fev. 2022.
- BAR, Jacob et al. The thrifty phenotype hypothesis: the association between ultrasound and Doppler studies in fetal growth restriction and the development of adult disease. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM**, v. 3, n. 6, p. 100473, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100473>. Acesso em: 20 fev. 2022.
- BARKER, David J.P. et al. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. **British Medical Journal**, v. 304, n. 6820, p. 148-152, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6820.148>. Acesso em: 06 fev. 2022.

BARKER, David J.P. Fetal origins of coronary heart disease. **British Heart Journal**, v. 69, n. 3, p. 195-196, mar. 1993a. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fhrt.69.3.195>. Acesso em: 30 jan. 2022.

BARKER, David J.P. et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia**, v. 36, n. 1, p. 62-67, 1993b. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00399095>. Acesso em: 06 fev. 2022.

BARKER, David J.P. et al. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. **British Medical Journal**, v. 307, n. 6918, p. 1524-1527, 1993c. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.307.6918.1524>. Acesso em: 06 fev. 2022.

BARKER, David J.P. The origins of the developmental origins theory. **Journal of Internal Medicine**, v. 261, n. 5, p. 412-417, abr. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>. Acesso em: 7 jul. 2021.

BARKER, David J.P.; OSMOND, Clive. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. **The Lancet**, v. 327, n. 8489, p. 1077-1081, mai. 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91340-1). Acesso em: 30 jan. 2022.

BAROUKI, Robert et al. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. **Environmental Health**, v. 11, n. 42, jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-42>. Acesso em: 30 jan. 2022.

BARRETO, Claudia Malisano et al. Incidência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional segundo curva de Fenton e Intergrowth-21 ST em uma maternidade de nível secundário. **Rev. Paulista de Pediatria**, v. 39, p. e2019245, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019245>. Acesso em: 16 fev. 2022.

BATESON, Patrick; GLUCKMAN, Peter; HANSON, Mark. The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis. **The Journal of physiology**, v. 592, n. 11, p. 2357-2368, may 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271460>. Acesso em: 08 fev. 2022.

BERCHIELLI, Francisco Osvaldo. Investimento em capital humano: parâmetros para a determinação de uma política de desenvolvimento econômico. **Rev. de Adm. Mackenzie**, v. 1, n. 1, p. 84-101, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-69712000/administracao.v1n1p84-101>. Acesso em: 18 fev. 2022.

BERENDS, Lindsey M. et al. Programming of central and peripheral insulin resistance by low birthweight and postnatal catch-up growth in male mice. **Diabetologia**, v. 61, n. 10, p. 2225-2234, jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4694-z>. Acesso em: 21 fev. 2022.

BIANCO-MIOTTO, Tina et al. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 8, n. 5, p.

513-519, sep. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174417000733>. Acesso em: 21 fev. 2022.

BIEMANN, Ronald; BLÜHER, Matthias; ISERMANN, Berend. Exposure to endocrine-disrupting compounds such as phthalates and bisphenol A is associated with an increased risk for obesity. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 35, n. 5, p. 101546, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101546>. Acesso em: 16 mar. 2022.

BILLAH, Md Mustahsan et al. Effects of paternal overnutrition and interventions on future generations. **International Journal of Obesity**, p. 1-17, jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01042-7>. Acesso em: 03 mar. 2022.

BLACKMORE, Heather L.; OZANNE, Susan E. Programming of cardiovascular disease across the life-course. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 83, p. 122-130, jun. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.12.006>. Acesso em: 17 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n. 43, de 19 de setembro de 2011**. Dispõe sobre o regulamento técnico para fórmulas infantis para lactentes. Brasília, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n. 44, de 19 de setembro de 2011**. Dispõe sobre o regulamento técnico para fórmulas infantis de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância. Brasília, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica n. 33: saúde da criança: crescimento e desenvolvimento**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: MS, 2012. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_crescimento_desenvolvimento.pdf. Acesso em 26 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica n. 32: atenção ao pré-natal de baixo risco**. 1 ed. revista. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: MS, 2013a. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTIwOQ==>. Acesso em 10 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: MS, 2013b. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf. Acesso em: 13 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de condutas gerais do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: MS, 2013c. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_condutas_suplementacao_vitamina_a.pdf. Acesso em: 23 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia Alimentar para a população brasileira**. Secretaria de Atenção Básica. Departamento de Atenção Básica. 2 ed. Brasília: MS, 2014. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2e_d.pdf. Acesso em: 08 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica n. 23: saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar**. 2 ed. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: MS, 2015. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_aleitamento_materno_ca_b23.pdf. Acesso em 19 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia Alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos**. Secretaria de Atenção Básica. Departamento de Promoção da Saúde. Brasília: MS, 2019. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_da_crianca_2019.pdf. Acesso em: 26 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Atividade Física para a População Brasileira**. Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Brasília: MS, 2021. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atividade_fisica_populacao_brasileira.pdf. Acesso em: 5 mar. 2022.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020a. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101758.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2022.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020b. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101742.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **ENANI-2019 Brasil reduz anemia e carência de vitamina A em crianças de até cinco anos**, 2020c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/dezembro/brasil-reduz-anemia-e-carencia-de-vitamina-a-em-criancas-de-ate-cinco-anos>. Acesso em: 26 mar. 2022.

BRASIL; OPAS; FEGRASGO; SBD. Ministério da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde; Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Sociedade Brasileira de Diabetes. **Cuidados obstétricos em diabetes mellitus gestacional no Brasil**. Brasília: MS, 2021. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MjA3NQ==>. Acesso em: 16 fev. 2022.

BURGESS, Emily et al. Behavioural treatment strategies improve adherence to lifestyle intervention programmes in adults with obesity: a systematic review and

meta-analysis. **Clinical Obesity**, v. 7, n. 2, p. 105-114, fev. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cob.12180>. Acesso em: 07 mar. 2022.

BURNS, Shamus P. et al. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. **The Journal of Clin. Investigation**, v. 100, n. 7, p. 1768-1774, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI119703>. Acesso em: 30 jan. 2022.

BURZLAFF, João Batista. **Odontologia miofuncional: o caminho da integralidade**. Porto Alegre: Angela D'Ornelas Ponci, 2021. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/224791/001128248.pdf?sequence=1>. Acesso em: 23 mar. 2022.

CALCATERRA, Valeria et al. The role of fetal, infant, and childhood nutrition in the timing of sexual maturation. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 419, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13020419>. Acesso em: 22 fev. 2022.

CARLSON, Susan E. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. **The American Journal of Clin. Nutrition**, v. 89, n. 2, p. 678S-684S, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26811E>. Acesso em: 11 mar. 2022.

CARONE, Benjamin R. et al. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. **Cell**, v. 143, n. 7, p. 1084-1096, dec. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.12.008>. Acesso em: 04 jun. 2022.

CARPENTER, Kenneth J. A short history of nutritional science: part 3 (1912–1944). **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 10, p. 3023-3032, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3023>. Acesso em: 24 jan. 2022.

CASTILLO, Joseph J.; ORLANDO, Robert A.; GARVER, William S. Gene-nutrient interactions and susceptibility to human obesity. **Genes & Nutrition**, v. 12, n. 29, p. 1-9, out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12263017-0581-3>. Acesso em: 26 jan. 2022.

CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves de. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq. Bras. de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>. Acesso em: 11 mar. 2022.

CATALANO, Patrick M. et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 5, p. 1303-1313, set. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27416>. Acesso em: 16 fev. 2022.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Breastfeeding**, ago. 2021b. Disponível em: About Breastfeeding | Breastfeeding | CDC. Acesso em: 22 mar. 2022.
CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Folic Acid Recommendations**, nov. 2021a. Disponível em: Recommendations: Women & Folic Acid | CDC. Acesso em: 01 mar. 2022.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Genomics & Precision Health**, jan. 2018. Disponível em: Behavior, environment, and genetic factors all have a role in causing people to be overweight and obese | CDC. Acesso em: 28 jan. 2022.

CETIN, Irene et al. Impact of micronutrient status during pregnancy on early nutrition programming. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 4, p. 269-278, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000499698>. Acesso em: 04 fev. 2022.

CHO, Won Kyoung; SUH, Byung-Kyu. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 59, n. 1, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3345%2Fkjp.2016.59.1.1>. Acesso em: 22 fev. 2022.

CROPLEY, Jennifer E. et al. Male-lineage transmission of an acquired metabolic phenotype induced by grand-paternal obesity. **Molecular Metabolism**, v. 5, n. 8, p. 699-708, ago. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.008>. Acesso em: 28 fev. 2022.

CLARIS, Olivier; BELTRAND, Jacques; LEVY-MARCHAL, Claire. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. **Seminars in perinatology**, v. 34, n. 3, p. 207-210, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2010.02.005>. Acesso em: 08 mar. 2022.

COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE; ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 462. Moderate Caffeine Consumption During Pregnancy. **Obstetric Anesthesia Digest**, v. 31, n. 3, p. 147, set. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000400286.47994.6b>. Acesso em: 13 mar. 2022.

COSTA, Andréa Fraga Guimarães; GALISA, Mônica Santiago (orgs.). **Cálculos nutricionais: análise e planejamento dietético**. São Paulo: Payá, 2018.

COUPÉ, Berengère et al. Postnatal growth after intrauterine growth restriction alters central leptin signal and energy homeostasis. **PLoS One**, v. 7, n. 1, p. e30616, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030616>. Acesso em: 21 fev. 2022.

CRUME, Tessa. Tobacco use during pregnancy. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 62, n. 1, p. 128-141, mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000413>. Acesso em: 16 mar. 2022.

DA COSTA, Cristina Pinto; MASCARENHAS-MELO, Filipa; BELL, Victoria. **Fórmulas Infantis: indicação, função e constituição**. Acta Portuguesa de Nutrição, v.27, p. 18-23, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21011/apn.2021.2704>. Acesso em: 25 mar. 2022.

DAHRI, Saloua et al. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. **Diabetes**, v. 40, s. 2, p. 115-120, dez. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diab.40.2.S115>. Acesso em: 30 jan. 2022.

DANTAS, Rafaela Ramos; DA SILVA, Giselia Alves Pontes. O papel do ambiente obesogênico e dos estilos de vida parentais no comportamento alimentar

infantil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, n. 3, p. 363-371, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2019;37;3;00005>. Acesso em: 04 abr. 2022.

DEAN, Sohni V. et al. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. **Reproductive Health**, v. 11, s. 1, set. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-S3-S1>. Acesso em: 03 mar. 2022.

DE ARAÚJO, Shelda Cunha et al. Fatores intervenientes do desmame precoce durante o aleitamento materno exclusivo. **Rev. Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, p. e6882-e6882, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e6882.2021>. Acesso em: 23 mar. 2022.

DE LIMA, Juliane Fernandes; DE FARIÑA, Luciana Oliveira; SIMÕES, Márcia Regina. O composto lácteo e o risco inerente à saúde infantil. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 114870-114885, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-314>. Acesso em: 02 abr. 2022.

DENISON, F. C. et al. Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 126, n. 3, p. e62-e106, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15386>. Acesso em: 06 mar. 2022.

DEVINCENZI, Macarena Urrestarazu; MATTAR, Maria José Guardia; CINTRA, Eliana Maria. Nutrição no Primeiro Ano de Vida. In: DA SILVA, Sandra Maria Chemin Seabra; MURA, Joana D'Arc Pereira. **Tratado de alimentação, nutrição & dietoterapia**. 3.ed. São Paulo: Payá, 2016. p. 361-392.

DESAI, Mina et al. Programmed upregulation of adipogenic transcription factors in intrauterine growth-restricted offspring. **Reproductive Sciences**, v. 15, n. 8, p. 785-796, dec. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1933719108318597>. Acesso em: 21 fev. 2022.

DIAMANTI, Athina et al. Smoking cessation in pregnancy: An update for maternity care practitioners. **Tobacco Induced Diseases**, v. 17, n. 57, ago. 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.18332/tid/109906>. Acesso em: 16 mar. 2022.

DRUET, Céline et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 26, n. 1, p. 19-26, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01213.x>. Acesso em: 24 fev. 2022.

DUNKER, Karin et al. Fundamentos e técnica da entrevista motivacional para nutrição. In: ALVARENGA, Marle et al. **Nutrição comportamental**. 2.ed. Barueri: Manole, 2019. p. 201-225.

EL BEITUNE, Patrícia et al. **Nutrição durante a gravidez**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096087/femina-2019-484-245-256.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2022.

ELLISON, Peter T. Morbidity, mortality, and menarche. **Human Biology**, v. 53, n. 4, p. 635-643, 1981. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/41463343>. Acesso em: 09 fev. 2022.

ENTRINGER, Sonja et al. The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 373, n. 1741, p. 20170151, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0151>. Acesso em: 18 fev. 2022.

ERIKSSON, Johan et al. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. **Hypertension**, v. 36, n. 5, p. 790-794, nov. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.36.5.790>. Acesso em: 23 fev. 2022.

EVENSON, Kelly R.; MOTTOLA, Michelle F.; ARTAL, Raul. Review of recent physical activity guidelines during pregnancy to facilitate advice by health care providers. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 74, n. 8, p. 481-489, ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000693>. Acesso em: 13 mar. 2022.

EVERT, Alison B. et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. **Diabetes Care**, v. 42, n. 5, p. 731-754, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>. Acesso em: 08 mar. 2022.

FAGERBERG, B.; BONDJERS, L.; NILSSON, Peter. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. **Journal of Internal Medicine**, v. 256, n. 3, p. 254-259, aug. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01361.x>. Acesso em: 23 fev. 2022.

FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO. **In Brief to The State of Food Security and Nutrition in the World 2021: Transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all**. Rome, FAO, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4060/cb5409en>. Acesso em: 19 fev. 2022.

FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO. **In Brief to The State of Food Security and Nutrition in the World 2022. Repurposing food and agricultural policies to make healthy diets more affordable**. Rome, FAO, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4060/cc0640en>. Acesso em: 05 nov. 2022.

FALCÃO, Ila R. et al. Factors associated with small-and large-for-gestational-age in socioeconomically vulnerable individuals in the 100 Million Brazilian Cohort. **The American journal of clinical nutrition**, v. 114, n. 1, p. 109-116, jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab033>. Acesso em: 16 fev. 2022.

FELSENFELD, Gary. The evolution of epigenetics. **Perspectives in Biology and Medicine**, v. 57, n. 1, p. 132-148, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1353/pbm.2014.0004>. Acesso em: 21 fev. 2022.

FERLAND-MCCOLLOUGH, D. et al. Programming of adipose tissue miR-483-3p and GDF-3 expression by maternal diet in type 2 diabetes. **Cell Death & Differentiation**,

v. 19, n. 6, p. 1003-1012, jan. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.183>. Acesso em: 26 fev. 2022.

FERREIRA, Carlos Eduardo S. et al. Consensus-reference ranges of vitamin D [25 (OH) D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 53, n. 6, p. 377-381, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20170060>. Acesso em: 11 mar. 2022.

FISBERG, Regina Mara; MARCHIONI, Dirce Maria Lobo; COLUCCI, Ana Carolina Almada. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 617-624, jul. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000500014>. Acesso em: 9 mar. 2022.

FLEMING, Tom P. et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. **The Lancet**, v. 391, n. 10132, p. 1842-1852, mai. 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30312-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30312-X). Acesso em: 11 fev. 2022.

FOGSI. Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India. **Good Clinical Practice Recommendations on Preconception Care-India**. Kamala, 2016. Disponível em: <https://www.fogsi.org/wp-content/uploads/2016/09/FOGSI-PCCR-Guideline-Booklet-Orange.pdf>. Acesso em 06 mar. 2022.

FONSECA, Rafaela Mara Silva et al. O papel do banco de leite humano na promoção da saúde materno infantil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 309-318, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020261.24362018>. Acesso em: 05 nov. 2022.

FONTELLES, Camile Castilho et al. Paternal overweight is associated with increased breast cancer risk in daughters in a mouse model. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2016a. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep28602>. Acesso em: 03 jun. 2022.

FONTELLES, Camile Castilho et al. Paternal programming of breast cancer risk in daughters in a rat model: opposing effects of animal-and plant-based high-fat diets. **Breast Cancer Research**, v. 18, n. 71, p. 1-13, 2016b. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0729-x>. Acesso em: Acesso em: 03 jun. 2022.

FONTELLES, Camile Castilho et al. Developmental origins of breast cancer: a paternal perspective. In: Guest, P. (eds) **Investigations of Early Nutrition Effects on Long-Term Health: Methods in Molecular Biology**. Humana Press, New York, NY, 2018, v. 1735, p. 91-103. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7614-0_5. Acesso em: 04 jun. 2022.

FORNS, Joan et al. Early life exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and ADHD: a meta-analysis of nine European population-based studies. **Environmental**

Health Perspectives, v. 128, n. 5, p. 057002, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/EHP5444>. Acesso em: 24 mar. 2022.

FORSDAHL, Anders. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease?. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 31, n. 2, p. 91-95, 1977. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.31.2.91>. Acesso em: 30 jan. 2022.

FREELAND-GRAVES, Jeanne H. et al. Global diversity of dietary intakes and standards for zinc, iron, and copper. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 61, p. 126515, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126515>. Acesso em: 04 fev. 2022.

FULLSTON, Tod et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. **The FASEB Journal**, v. 27, n. 10, p. 4226-4243, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fj.12-224048>. Acesso em: 03 jun. 2022.

GE, Zhao-Jia et al. DNA methylation in oocytes and liver of female mice and their offspring: effects of high-fat-diet-induced obesity. **Environmental Health Perspectives**, v. 122, n. 2, p. 159-164, fev. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1307047>. Acesso em: 28 jan. 2022.

GE, Long et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. **British Medical Journal**, v. 369, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m696>. Acesso em: 28 jan. 2022.

GERNAND, Alison D. et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a US multicenter cohort study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 1, p. 398-404, jan. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3275>. Acesso em: 11 mar. 2022.

GLUCKMAN, Peter D.; HANSON, Mark A.; MITCHELL, Murray D. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. **Genome Medicine**, v. 2, n. 2, p. 1-3, fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/gm135>. Acesso em: 28 jan. 2022.

GOYAL, Dipali; LIMESAND, Sean W.; GOYAL, Ravi. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. **Journal of Endocrinology**, v. 242, n. 1, p. T105-T119, jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0009>. Acesso em: 22 fev. 2022.

GRILO, Luis F. et al. Metabolic Disease Programming: From Mitochondria to Epigenetics, Glucocorticoid Signalling and Beyond. **European Journal of Clinical Investigation**, p. e13625, may 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eci.13625>. Acesso em: 02 fev. 2022.

GUDSNUK, Kathryn; CHAMPAGNE, Frances A. Epigenetic influence of stress and the social environment. **Ilar Journal**, v. 53, n. 3-4, p. 279-288, dez. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ilar.53.3-4.279>. Acesso em: 23 fev. 2022.

GUERTZENSTEIN, Solange M. Junqueira. Nutrição na Gestação. In: DA SILVA, Sandra Maria Chemin Seabra; MURA, Joana D'Arc Pereira. **Tratado de alimentação, nutrição & dietoterapia**. 3.ed. São Paulo: Payá, 2016. p. 251-296.

GUIDO, Luiza N. et al. Paternal selenium deficiency but not supplementation during preconception alters mammary gland development and 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced mammary carcinogenesis in female rat offspring. **International Journal of Cancer**, v. 139, n. 8, p. 1873-1882, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.30223>. Acesso em: 03 jun. 2022.

HAGEMANN, Erika et al. Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD): The importance of life-course and transgenerational approaches. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 40, p. 3-9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.05.005>. Acesso em: 02 mar. 2022.

HAGGARTY, Paul. Nutrition and the epigenome. In: KASSELMAN, Lora (ed.). **Progress in molecular biology and translational science**. Academic Press, 2012. p. 427-446. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398397-8.00016-2>. Acesso em: 26 fev. 2022.

HALES, C. Nicholas et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. **British Medical Journal**, v. 303, n. 6809, p. 1019-1022, oct. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6809.1019>. Acesso em: 08 fev. 2022.

HALES, C. Nicholas; BARKER, David J.P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, n. 7, p. 595-601, jul. 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00400248>. Acesso em: 08 fev. 2022.

HALES, C. Nicholas; BARKER, David J.P. The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. **British Medical Bulletin**, v. 60, n. 1, p. 5-20, nov. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>. Acesso em: 08 fev. 2022.

HANSON, Mark A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 131, p. S213-S253, out. 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30023-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30023-0). Acesso em: 05 fev. 2022.

HANSON, Mark A.; GLUCKMAN, Peter D. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology?. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 4, p. 1027-1076, out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2013>. Acesso em: 28 jan. 2022.

HANSON, Mark A.; SKINNER, Michael K. Developmental origins of epigenetic transgenerational inheritance. **Environmental Epigenetics**, v. 2, n. 1, p. dvw002,

jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eep/dvw002>. Acesso em: 02 fev. 2022.

HEINDEL, Jerrold J. et al. Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. **Endocrinology**, v. 156, n. 10, p. 3416-3421, out. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1394>. Acesso em: 28 jan. 2022.

HENRIKSEN, Tore. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 87, n. 2, p. 134-145, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00016340801899289>. Acesso em: 14 fev. 2022.

HOEK, Hans W.; BROWN, Alan S.; SUSSER, Ezra. The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 33, p. 373-379, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s001270050068>. Acesso em: 11 fev. 2022.

HOFFMAN, Daniel J. et al. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 702-707, sep. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.702>. Acesso em: 22 fev. 2022.

HOFFMAN, Daniel J.; REYNOLDS, Rebecca M.; HARDY, Daniel B. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. **Nutrition Reviews**, v. 75, n. 12, p. 951-970, dec. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux053>. Acesso em: 02 fev. 2022.

HORTA, Bernardo L.; VICTORA, Cesar G.; WHO. **World Health Organization. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review**. 2013. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79198/97892?sequence=1>. Acesso em: 23 mar. 2022.

HSU, Chien-Ning; TAIN, You-Lin. Developmental origins of kidney disease: Why oxidative stress matters?. **Antioxidants**, v. 10, n. 1, p. 33, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox10010033>. Acesso em: 17 fev. 2022.

HWANG, Semi et al. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. **BMC endocrine disorders**, v. 18, n. 1, p. 1-10, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0310-y>. Acesso em: 17 mar. 2022.

HYDE, Lara K.; FRISO, Simonetta; CHOI, Sang-Woon. Introduction to epigenetics. In: CATERINA, Raffaele; MARTINEZ, J. Alfredo; KOHLMEIER, Martin (eds). **Principles of nutrigenetics and nutrigenomics**. Academic Press, 2020, p. 129-139. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00017-3>. Acesso em: 26 jan. 2022.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. **The Journal of Clinical**

Endocrinology & Metabolism, v. 91, n. 6, p. 2153-2158, jun. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2778>. Acesso em: 24 fev. 2022.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 3, p. 925-928, mar. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1618>. Acesso em: 24 fev. 2022.

INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM et al. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. **Nature**, v. 431, n. 7011, p. 931-945, oct. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature03001>. Acesso em: 26 jan. 2022.

IURLARO, Mario; VON MEYENN, Ferdinand; REIK, Wolf. DNA methylation homeostasis in human and mouse development. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 43, p. 101-109, apr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.02.003>. Acesso em: 22 fev. 2022.

IZCUE, José et al. ¿ Qué es la Medicina del Estilo de Vida y por qué la necesitamos?. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 32, n. 4, p. 391-399, ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.01.010>. Acesso em: 04 fev. 2022.

JACOB, Chandni Maria et al. Prevention of noncommunicable diseases by interventions in the preconception period: A FIGO position paper for action by healthcare practitioners. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 151, n. s1, p. 6-15, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13331>. Acesso em: 03 mar. 2022.

JACOB, Chandni Maria et al. **The importance of a life course approach to health: chronic disease risk from preconception through adolescence and adulthood**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/life-course/publications/life-course-approach-to-health.pdf>. Acesso em: 02 mar. 2022.

JADDOE, Vincent W.V. et al. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. **BMJ**, v. 348, jan. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.g14>. Acesso em: 11 fev. 2022.

JAYARATHNE, Shasika et al. Anti-inflammatory and anti-obesity properties of food bioactive components: effects on adipose tissue. **Preventive Nutrition and Food Science**, v. 22, n. 4, p. 251-262, dez. 2017. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3746%2Fpnf.2017.22.4.251>. Acesso em: 08 mar. 2022.

JEURINK, Prescilla V. et al. Human milk: a source of more life than we imagine. **Beneficial Microbes**, v. 4, n. 1, p. 17-30, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3920/BM2012.0040>. Acesso em: 22 mar. 2022.

JIN, Hangbiao et al. Poly-and perfluoroalkyl substance concentrations in human breast milk and their associations with postnatal infant growth. **Science of the Total**

Environment, v. 713, p. 136417, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136417>. Acesso em: 24 mar. 2022.

KAISER, Lucia; ALLEN, Lindsay H. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 108, n. 3, p. 553-561, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.01.030>. Acesso em: 11 mar. 2022.

KENSARA, Osama A. et al. Substrate-energy metabolism and metabolic risk factors for cardiovascular disease in relation to fetal growth and adult body composition. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 291, n. 2, p. E365-E371, ago. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00599.2005>. Acesso em: 22 fev. 2022.

KERKHOF, Gerthe F.; LEUNISSEN, Ralph WJ; HOKKEN-KOELEGA, Anita CS. Early origins of the metabolic syndrome: role of small size at birth, early postnatal weight gain, and adult IGF-I. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 8, p. 2637-2643, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1426>. Acesso em: 26 fev. 2022.

KERMACK, William O. et al. Death-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance. **Lancet**, p. 698-703, mar. 1934. Reimpresso por **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 4, p.678-683, ago. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/30.4.678>. Acesso em: 09 fev. 2022.

KIM, Ka Young; LEE, Eunil; KIM, Yanghee. The association between bisphenol A exposure and obesity in children—a systematic review with meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 14, p. 2521, jun. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/14/2521#>. Acesso em: 17 mar. 2022.

KOLETZKO, Berthold et al. The Power of Programming and the Early Nutrition project: opportunities for health promotion by nutrition during the first thousand days of life and beyond. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 64, n. 3-4, p. 187-196, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000365017>. Disponível em: 12 fev. 2022.

KYLE, Ursula G.; PICHARD, Claude. The Dutch Famine of 1944–1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 9, n. 4, p. 388-394, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000232898.74415.42> . Acesso em: 11 fev. 2022.

LACROIX, Marilyn; KINA, Eralda; HIVERT, Marie-France. Maternal/fetal determinants of insulin resistance in women during pregnancy and in offspring over life. **Current Diabetes Reports**, v. 13, n. 2, p. 238-244, abr. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0360-x>. Acesso em: 15 fev. 2022.

LAKSHMY, Ramakrishnan. Metabolic syndrome: role of maternal undernutrition and fetal programming. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 14, n. 3, p.

229-240, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9266-4>. Acesso em: 20 fev. 2022.

LAU, Erica Y. et al. Maternal weight gain in pregnancy and risk of obesity among offspring: a systematic review. **Journal of Obesity**, v. 2014, n. 524939, out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/524939>. Acesso em: 17 fev. 2022.

LAWRENCE, Wendy et al. How can we best use opportunities provided by routine maternity care to engage women in improving their diets and health?. **Maternal & Child Nutrition**, v. 16, n. 1, p. e12900, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/mcn.12900>. Acesso em: 07 mar. 2022.

LEÃO, Dryelle Oliveira Dias; GUBERT, Muriel. Precisamos Conversar Sobre Os Chamados Compostos Lácteos. **DEMETERA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 14, p. 43609, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12957/demetra.2019.43609>. Acesso em: 02 abr. 2022.

LECOUTRE, Simon; BRETON, Christophe. Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring. **Frontiers in Physiology**, v. 6, p. 158, may 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00158>. Acesso em: 21 fev. 2022.

LEONARD, William R. et al. Reduced fat oxidation and obesity risks among the Buryat of Southern Siberia. **American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association**, v. 21, n. 5, p. 664-670, mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajhb.20903>. Acesso em: 21 fev. 2022.

LESSEN, Rachele; KAVANAGH, Katherine. Position of the academy of nutrition and dietetics: promoting and supporting breastfeeding. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 115, n. 3, p. 444-449, mar. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.12.014>. Acesso em: 19 mar. 2022.

LIFSHITZ, Fima. Obesity in Children. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 1, n. 2, p. 53-60, nov. 2008. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.4008%2Fjcrpe.v1i2.35>. Acesso em: 04 abr. 2022.

LILLYCROP, Karen A.; BURDGE, Graham C. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 5, p. 667-676, out. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.03.009>. Acesso em: 22 fev. 2022.

LISBOA, Patricia C. et al. Can breastfeeding affect the rest of our life?. **Neuropharmacology**, v. 200, p. 108821, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108821>. Acesso em: 14 mar. 2022.

LIU, Ann G. et al. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. **Nutrition Journal**, v. 16, n. 1, p. 53, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0271-4>. Acesso em: 24 jan. 2022.

LÖNNERDAL, Bo. Bioactive proteins in human milk: health, nutrition, and implications for infant formulas. **The Journal of Pediatrics**, v. 173, p. S4-S9, jun. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.070>. Acesso em: 22 mar. 2022.

MACENA, Mateus et al. Prevalence of iron deficiency anemia in Brazilian women of childbearing age: a systematic review with meta-analysis. **PeerJ**, v. 10, p. e12959, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.7717/peerj.12959>. Acesso em: 18 mar. 2022.

MAISONNEUVE, Emeline et al. Oxidative conditions prevail in severe IUGR with vascular disease and Doppler anomalies. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 28, n. 12, p. 1471-1475, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.957670>. Acesso em: 17 fev. 2022.

MANSON, JoAnn E.; BASSUK, Shari S. Vitamin and mineral supplements: what clinicians need to know. **Jama**, v. 319, n. 9, p. 859-860, mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21012>. Acesso em: 18 mar. 2022.

MARCHETTO, Nicole M. et al. Prenatal stress and newborn telomere length. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 215, n. 1, p. 94.e1-94.e8, jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.177>. Acesso em: 18 fev. 2022.

MARINHO, Fatima; PASSOS, Valéria Maria de Azeredo; FRANÇA, Elisabeth Barboza. Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 713-724, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000400005> Acesso em: 24 jan. 2022.

MARQUES, Patrícia de Souza. TDAH Ou Síndrome do Respirador Bucal?. **Constr. Psicopedag.**, São Paulo, v. 27, n. 28, p. 19-25, 2019. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-69542019000100003. Acesso em: 23 mar. 2022.

MARQUES, Rosa de Fátima da Silva Vieira et al. Correlation between hemoglobin levels of mothers and children on exclusive breastfeeding in the first six months of life. **Jornal de Pediatria**, v. 92, p. 479-485, out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.11.006>. Acesso em: 24 mar. 2022.

MARTINS, Vinicius J.B. et al. Long-lasting effects of undernutrition. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 8, n. 6, p. 1817-1846, may 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph8061817>. Acesso em: 17 fev. 2022.

MASSAGO, Miyoko; DWORAK, Elaine Schultz. Efeitos transgeracionais do tabagismo materno durante a gestação e amamentação. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 30, n. 1, p. 44-49, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v30.e1.a2018.pp44-49>. Acesso em: 16 mar. 2022.

MCAULIFFE, Fionnuala M. et al. Management of prepregnancy, pregnancy, and postpartum obesity from the FIGO Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee: A FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) guideline. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 151, n. S1, p. 16-36, set. 2020. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fijgo.13334>. Acesso em: 5 mar. 2022.

MILLER, William R. Motivational interviewing with problem drinkers. **Behavioural and Cognitive Psychotherapy**, v. 11, n. 2, p. 147-172, 1983. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0141347300006583>. Acesso em: 7 mar. 2022.

MODI, Neena et al. The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content. **Pediatric Research**, v. 70, n. 3, p. 287-291, set. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318225f9b1>. Acesso em 14 fev. 2022.

MOLAISON, Elaine Fontenot. Stages of change in clinical nutrition practice. **Nutrition in Clinical Care**, v. 5, n. 5, p. 251-257, set. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1523-5408.2002.05507.x>. Acesso em: 07 mar. 2022.

MONAGHAN, Pat; OZANNE, Susan E. Somatic growth and telomere dynamics in vertebrates: relationships, mechanisms and consequences. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 373, n. 1741, p. 20160446, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0446>. Acesso em: 18 fev. 2022.

MOON, Shinje et al. Effects of bisphenol A on cardiovascular disease: An epidemiological study using National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2016 and meta-analysis. **Science of the Total Environment**, v. 763, p. 142941, abr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142941>. Acesso em: 17 mar. 2022

MOTTOLA, Michelle F. et al. 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. **British Journal of Sports Medicine**, v. 52, n. 21, p. 1339-1346, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2018-100056>. Acesso em: 13 mar. 2022.

MOZAFFARIAN, Dariush; ROSENBERG, Irwin; UAUY, Ricardo. History of modern nutrition science—implications for current research, dietary guidelines, and food policy. **BMJ**, v. 361, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2392>. Acesso em: 24 jan. 2022.

NASCIMENTO, Maria Isabel do et al. Trends in the prevalence of live macrosomic newborns according to gestational age strata, in Brazil, 2001-2010, and 2012-2014. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, n. 8, p. 376-383, ago 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604266>. Acesso em: 14 fev. 2022.

- NG, Sheau-Fang et al. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. **Nature**, v. 467, n. 7318, p. 963-966, out. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature09491>. Acesso em: 04 jun. 2022.
- NIEDERBERGER, Craig. Re: Dietary Patterns and Semen Quality in Young Men. **The Journal of Urology**, v. 189, n. 6, p. 2258, jun. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.3210>. Acesso em: 28 fev. 2022.
- NIU, Zhongzheng et al. Adverse birth outcomes and birth telomere length: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Pediatrics**, v. 215, p. 64-74.e6, dec. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.040>. Acesso em: 18 fev. 2022.
- NOBLE, Denis. Conrad Waddington and the origin of epigenetics. **The Journal of Experimental Biology**, v. 218, n. 6, p. 816-818, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1242/jeb.120071>. Acesso em: 21 fev. 2022.
- NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, Carlos Alberto et al. **I Consenso da Associação Brasileira de Nutrologia sobre recomendações de DHA na gestação, lactação e infância**, jan. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Carlos-Alberto-De-Almeida-2/publication/266201186_I_Consenso_da_Associacao_Brasileira_de_Nutrologia_sobre_recomendacoes_de_DHA_durante_gestacao_lactacao_e_infancia/links/542987cc0cf28c9e5f2f8572/I-Consenso-da-Associacao-Brasileira-de-Nutrologia-sobre-recomendacoes-de-DHA-durante-gestacao-lactacao-e-infancia.pdf. Acesso em: 11 mar. 2022.
- NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, Carlos Alberto; PIMENTEL, Carolina; FONSECA, Eduardo Borges da. Além da Nutrição: **O impacto da nutrição materna na saúde das futuras gerações**. Luiz Martins Editorial, ago. 2019. Disponível em: http://abran.org.br/new/wp-content/uploads/2019/08/ALEM_DA_NUTRICA0.pdf. Acesso em: 02 fev. 2022.
- NOVILLA, M. Lelinneth B. et al. Public Health and Social Policy Perspectives on DOHaD. In: Vaiserman, Alexander (Ed.). **Early Life Origins of Ageing and Longevity**. Springer, 2019, p. 285-302. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-24958-8>. Acesso em: 02 mar. 2022.
- ONG, Ken KL et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. **BMJ**, v. 320, n. 7240, p. 967-971, abr. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7240.967>. Acesso em: 25 fev. 2022.
- OU-YANG, Mei-Chen et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. **PLoS One**, v. 15, n. 5, p. e0232238, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232238>. Acesso em: 24 fev. 2022.
- PADMANABHAN, Vasantha; CARDOSO, Rodolfo C.; PUTTABYATAPPA, Muraly. Developmental programming, a pathway to disease. **Endocrinology**, v. 157, n. 4, p.

1328-1340, abr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1003>. Acesso em: 02 fev. 2022.

PAHO. Pan American Health Organization. Breastfeeding and complementary feeding, 2022. Disponível em: Breastfeeding and complementary feeding - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. Acesso em: 23 mar. 2022.

PAINTER, Rebecca C.; FINKEN, Martijn JJ; VAN RIJN, Bas B. The timing of interventions in early life and long-term consequences: The example of gestational diabetes. **Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research**, v. 13, p. 7-12, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.07.006>. Acesso em: 16 fev. 2022.

PENKLER, Michael et al. DOHaD in science and society: emergent opportunities and novel responsibilities. **Journal of developmental origins of health and disease**, v. 10, n. 3, p. 268-273, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174418000892>. Acesso em: 30 jan. 2022.

PEREIRA, Dailson D. S. et al. Restrição de crescimento intrauterino. **Rev. HUPE**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.12957/rhupe.2014.12135>. Acesso em: 08 mar. 2022.

PEREIRA, Maria Alice de Gouveia et al. Terapia Nutricional na Cirurgia de Obesidade. *In: DA SILVA, Sandra Maria Chemin Seabra; MURA, Joana D'Arc Pereira. Tratado de alimentação, nutrição & dietoterapia*. 3.ed. São Paulo: Payá, 2016. p. 873-892.

PERRELLA, Sharon et al. Human milk composition promotes optimal infant growth, development and health. **Seminars in Perinatology**, v.45, n. 2, p. 151380, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151380>. Acesso em: 22 mar. 2022.

PERRINE, Cria G. et al. Breastfeeding duration is associated with child diet at 6 years. **Pediatrics**, v. 134, n. S1, p. S50-S55, set. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0646l>. Acesso em: 23 mar. 2022.

PICÓ, Catalina et al. Lactation as a programming window for metabolic syndrome. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 51, n. 5, p. e13482, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eci.13482>. Acesso em: 02 mar. 2022.

PIERCY, Katrina L. et al. The physical activity guidelines for Americans. **Jama**, v. 320, n. 19, p. 2020-2028, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>. Acesso em 6 mar. 2022.

PLOWS, Jasmine F. et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, p. 3342, out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>. Acesso em: 23 fev. 2022.

POPOVA, Svetlana et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 3, p. e290-e299, mar. 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30021-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30021-9). Acesso em: 16 mar. 2022.

POTI, Jennifer M.; BRAGA, Bianca; QIN, Bo. Ultra-processed food intake and obesity: what really matters for health—processing or nutrient content?. **Current Obesity Reports**, v. 6, n. 4, p. 420-431, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0285-4>. Acesso em: 05 fev. 2022

PRADER, A.; TANNER, J. M.; VON HARNACK, G. A. Catch-up growth following illness or starvation: an example of developmental canalization in man. **The Journal of pediatrics**, v. 62, n. 5, p. 646-659, maio 1963. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(63\)80035-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(63)80035-9). Acesso em: 23 fev. 2022.

PRELL, Christine; KOLETZKO, Berthold. Breastfeeding and complementary feeding: recommendations on infant nutrition. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 113, n. 25, p. 435-444, jun. 2016. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3238%2Farztebl.2016.0435>. Acesso em: 23 mar. 2022.

PRINS, Gail S. et al. CLARITY-BPA academic laboratory studies identify consistent low-dose Bisphenol A effects on multiple organ systems. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 125, n. S3, p. 14-31, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13125>. Acesso em: 29 fev. 2022.

PROCTER, Sandra B.; CAMPBELL, Christina G. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 114, n. 7, p. 1099-1103, jul. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.05.005>. Acesso em: 13 mar. 2022.

PURCELL, Scott H.; MOLEY, Kelle H. The impact of obesity on egg quality. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 28, n. 6, p. 517-524, jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9592-y>. Acesso em: 14 fev. 2022.

RAVELLI, Anita C.J. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. **The Lancet**, v. 351, n. 9097, p. 173-177, jan. 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07244-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07244-9). Acesso em: 11 fev. 2022.

RAYNOR, Hollie A.; CHAMPAGNE, Catherine M. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 116, n. 1, p. 129-147, jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.10.031>. Acesso em: 08 mar. 2022.

REITSMA, Marissa B. et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 389, n. 10082, p. 1885-1906, maio 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X). Acesso em: 16 mar. 2022.

REMMERS, Floor; DELEMARRE-VAN DE WAAL, Henriette A. Developmental programming of energy balance and its hypothalamic regulation. **Endocrine Reviews**, v. 32, n. 2, p. 272-311, abr. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0028>. Acesso em: 21 fev.2022.

REYNOLDS, Rebecca M. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis—2012 Curt Richter Award Winner. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 1, p. 1-11, jan. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.012>. Acesso em: 14 fev. 2022.

RIBEIRO, Luciana Cisoto; KUZUHARA, Joana Saioko Watanabe. Lactação In: DA SILVA, Sandra Maria Chemin Seabra; MURA, Joana D'Arc Pereira. **Tratado de alimentação, nutrição & dietoterapia**. 3.ed. São Paulo: Payá, 2016. p. 310-343.

ROCHESTER, Johanna R.; BOLDEN, Ashley L.; KWIATKOWSKI, Carol F. Prenatal exposure to bisphenol A and hyperactivity in children: A systematic review and meta-analysis. **Environment international**, v. 114, p. 343-356, maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.028>. Acesso em: 16 mar. 2022.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, Pilar et al. Implication of oxidative stress in fetal programming of cardiovascular disease. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 602, maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00602>. Acesso em: 14 fev. 2022.

ROSEBOOM, Tessa J. Epidemiological evidence for the developmental origins of health and disease: effects of prenatal undernutrition in humans. **Journal of Endocrinology**, v. 242, n. 1, p. T135-T144, jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0683>. Acesso em: 11 fev. 2022.

ROSEBOOM, Tessa; DE ROOIJ, Susanne; PAINTER, Rebecca. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. **Early Human Development**, v. 82, n. 8, p. 485-491, ago. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001>. Acesso em: 11 fev. 2022.

RUAGER-MARTIN, Rikke; HYDE, Matthew J.; MODI, Neena. Maternal obesity and infant outcomes. **Early Human Development**, v. 86, n. 11, p. 715-722, nov. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.08.007>. Acesso em: 04 abr. 2022.

SAFI-STIBLER, Sofiane; GABORY, Anne. Epigenetics and the Developmental Origins of Health and Disease: Parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 97, p. 172-180, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.09.008>. Acesso em: 21 fev. 2022.

SALDAN, Paula Chuproski et al. Consumo de leites em menores de um ano de idade e variáveis associadas ao consumo de leite não materno. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 4, p. 407-414, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;4;00004>. Acesso em: 26 mar. 2022.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. **Manual de Alimentação: orientações para alimentação do lactente ao adolescente, na escola, na gestante, na prevenção de doenças e segurança alimentar**. 4 ed. São Paulo: SBP, 2018. Disponível em:

<https://www.sbp.com.br/departamentos/nutrologia/manuais/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamentos Científicos de Nutrologia e Hematologia. **Consenso sobre anemia ferropriva: atualização: destaques 2021**. São Paulo: SBP, 2021. Disponível em:

https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23172c-Diretrizes-Consenso_sobre_Anemia_Ferropriva.pdf. Acesso em: 26 mar. 2022.

SEBASTIANI, Giorgia et al. The effects of alcohol and drugs of abuse on maternal nutritional profile during pregnancy. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 1008, ago. 2018.

Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10081008>. Acesso em: 16 mar. 2022.

SEGURA, Susana Ares; ANSÓTEGUI, José Arena; DÍAZ-GOMEZ, N. Marta. The importance of maternal nutrition during breastfeeding: do breastfeeding mothers need nutritional supplements?. **Anales de Pediatría (English Edition)**, v. 84, n. 6, p. 347.e1-347.e7, jun 2016. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.07.035>. Acesso em: 23 mar. 2022.

SHAW, Jill et al. Pregnancy after bariatric surgery: consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 11, p. 1507-1522, ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/obr.12927>. Acesso em:

08 mar. 2022.

SHLOIM, Netalie et al. Parenting styles, feeding styles, feeding practices, and weight status in 4–12 year-old children: A systematic review of the literature. **Frontiers in Psychology**, v. 6, p. 1849, dez. 2015. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01849>. Acesso em: 02 abr. 2022.

SHOOK, Lydia L.; KISLAL, Sezen; EDLOW, Andrea G. Fetal brain and placental programming in maternal obesity: A review of human and animal model studies. **Prenatal Diagnosis**, v. 40, n. 9, p. 1126-1137, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pd.5724>. Acesso em: 17 fev. 2022.

SILVA, Giselia AP; COSTA, Karla AO; GIUGLIANI, Elsa RJ. Infant feeding: beyond the nutritional aspects. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n.3 S1, p. 2-7, jun. 2016.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.02.006>. Acesso em: 02 abr. 2022.

SILVA, Livia Beatriz Aparecida Ribeiro et al. Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. **Food Research International**, v. 125, p. 108646, nov. 2019.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108646>. Acesso em: 04 jun. 2022.

SIQUEIRA, Lucíola D.'Emery; FRACOLLI, Lislaine Aparecida; MAEDA, Sayuri Tanaka. Influência do contexto social na manutenção do tabagismo em gestantes. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, s.3, p. 259-265, dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0619>. Acesso em: 16 mar. 2022.

SIMMONS, Rebecca A.; SUPONITSKY-KROYTER, Irena; SELAK, Mary A. Progressive accumulation of mitochondrial DNA mutations and decline in mitochondrial function lead to β -cell failure. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 31, p. 28785-28791, ago. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M505695200>. Acesso em: 20 fev. 2022.

SINCLAIR, Kevin D.; WATKINS, Adam J. Parental diet, pregnancy outcomes and offspring health: metabolic determinants in developing oocytes and embryos. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 26, n. 1, p. 99-114, dez. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1071/RD13290>. Acesso em: 28 fev. 2022.

SINGHAL, Atul. The role of infant nutrition in the global epidemic of non-communicable disease. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 2, p. 162-168, fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0029665116000057>, Acesso em: 11 fev. 2022.

SINGHAL, Atul. Long-term adverse effects of early growth acceleration or catch-up growth. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 70, n. 3, p. 236-240, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000464302>. Acesso em: 11 fev. 2022.

SMITH, Cassandra L.; BOLTON, Andrew; NGUYEN, Giang. Genomic and epigenomic instability, fragile sites, schizophrenia and autism. **Current genomics**, v. 11, n. 6, p. 447-469, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/138920210793176001>. Acesso em: 21 fev. 2022.

SOLTANI, Sanaz et al. Maternal caffeine consumption during pregnancy and risk of low birth weight: a dose–response meta-analysis of cohort studies. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1-10, jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1945532>. Acesso em: 13 mar. 2022.

STAFF, Anne Cathrine; FIGUEIRO-FILHO, Ernesto; DAVIDGE, Sandra T. Long-Term Effects of Preeclampsia on Mothers and Offspring. In: **Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy**. 5 ed. Academic Press, 2022. p. 419-434. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818417-2.00014-2>. Acesso em: 11 mar. 2022.

STANG, Jamie; HUFFMAN, Laurel G. Position of the academy of nutrition and dietetics: obesity, reproduction, and pregnancy outcomes. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 116, n. 4, p. 677-691, abr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.01.008>. Acesso em: 05 mar. 2022.

STEIN, Aryeh D. et al. Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch Famine. **European Journal of**

Epidemiology, v. 21, p. 759-765, nov. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9065-2>. Acesso em: 11 fev. 2022.

STEIN, Aryeh D. et al. Developmental undernutrition, offspring obesity and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 62, n. 10, p. 1773-1778, aug. 2019a. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4930-1>. Acesso em: 08 fev. 2022.

STEVENS, Adam et al. Epigenetic changes in the hypothalamic proopiomelanocortin and glucocorticoid receptor genes in the ovine fetus after periconceptual undernutrition. **Endocrinology**, v. 151, n. 8, p. 3652-3664, ago. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0094>. Acesso em: 23 fev. 2022.

STEVENSON, Kerrie; LILLYCROP, Karen A.; SILVER, Matt J. Fetal programming and epigenetics. **Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research**, v. 13, p. 1-6, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.07.005>. Acesso em: 22 fev. 2022.

STINSON, Lisa F. et al. The human milk microbiome: who, what, when, where, why, and how?. **Nutrition Reviews**, v. 79, n. 5, p. 529-543, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa029>. Acesso em: 22 mar. 2022.

SUMITHRAN, Priya et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 67, n. 2, p. 91-92, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e318247c6f7>. Acesso em 28 jan. 2022.

TAKEUCHI, Akihito. Catch-up growth and neurobehavioral development of small-for-gestational-age infants. In: **Factors Affecting Neurodevelopment**. Academic Press, 2021. p. 569-577. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817986-4.00049-3>. Acesso em: 18 fev. 2022.

TANG, Wan-ye; HO, Shuk-mei. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 8, n. 2, p. 173-182, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9042-4>. Acesso em: 08 fev. 2022.

TEIXEIRA, Maria de Lourdes P. D. et al. Influence of breastfeeding type and maternal anemia on hemoglobin concentration in 6-month-old infants. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n.1, p. 65-72, fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572010000100012>. Acesso em: 24 mar. 2022.

TEIXEIRA, Marina Parca Cavelagna; QUEIROGA, Tatiana Peloso Reis; MESQUITA, Maria dos Anjos. Frequência e fatores de risco para o nascimento de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em maternidade pública. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 3, p. 317-323, set. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3684>. Acesso em: 16 fev. 2022.

THOMPSON, Loren P.; AL-HASAN, Yazan. Impact of oxidative stress in fetal programming. **Journal of Pregnancy**, v. 2012, jul. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/582748>. Acesso em: 17 fev. 2022.

THORN, Stephanie R. et al. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 29, n. 3, p. 225-236, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275516>. Acesso em: 20 fev. 2022.

TRAYHURN, P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 184, n. 4, p. 285-293, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2005.01468.x>. Acesso em: 14 fev. 2022.

TORAL, Natacha; SLATER, Betzabeth. Abordagem do modelo transteórico no comportamento alimentar. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 6, p. 1641-1650, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/DPCJpt5tpXF8MsywYqjcSbz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 07 mar. 2022.

TUNC, O.; BAKOS, H. W.; TREMELLEN, Kelton. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. **Andrologia**, v. 43, n. 2, p. 121-128, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2009.01032.x>. Acesso em: 28 fev. 2022.

URRUTIA-PEREIRA, Marilyn; SOLÉ, Dirceu. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 1, p. 104-113, mar. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.05.004>. Acesso em: 11 mar. 2022.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Physical Activity Guidelines for Americans**. 2 ed. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 2018. Disponível em: https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf. Acesso em: 06 mar. 2022.

VALENTINE, Christina J.; WAGNER, Carol L. Nutritional management of the breastfeeding dyad. **Pediatric Clinics**, v. 60, n. 1, p. 261-274, fev. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.008>. Acesso em: 24 mar. 2022.

VALSAMAKIS, George et al. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1092, n. 1, p. 138-147, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1196/annals.1365.012>. Acesso em: 20 fev. 2022.

VALSAMAKIS, Georgios et al. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes and long-term metabolic consequences. **Hormones**, v. 14, n. 3, p. 345-357, jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1590>. Acesso em: 12 fev. 2022.

VAN DEN BERGH, Bea R.H.; MARCOEN, Alfons. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8-and 9-year-olds. **Child Development**, v. 75, n. 4, p. 1085-1097, jul. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00727.x>. Acesso em: 16 mar. 2022.

VAN DEN BERGH, Bea R.H. et al. High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14-and 15-year-

- olds. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 2, p. 259-269, apr. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.010>. Acesso em: 16 mar. 2022.
- VAN DEN BERGH, Bea RH et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 117, p. 26-64, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003>. Acesso em: 16 mar. 2022.
- VASCONCELOS, Francisco de Assis Guedes de. A ciência da nutrição em trânsito: da nutrição e dietética à nutrigenômica. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 6, p. 935-945, dez. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000600001>. Acesso em: 24 jan. 2022.
- VERLY JUNIOR, Eliseu et al. Evolução da ingestão de energia e nutrientes no Brasil entre 2008–2009 e 2017–2018. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, s. 1, p. 5s, dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003343>. Acesso em: 08 mar. 2022.
- VICTORA, Cesar. Los mil días de oportunidad para intervenciones nutricionales: de la concepción a los dos años de vida. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 110, n. 4, p. 311-317, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.311>. Acesso em: 18 fev. 2022.
- VICTORA, Cesar G. et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. **The Lancet**, v. 371, n. 9609, p. 340-357, fev. 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61692-4). Acesso em: 18 fev. 2022.
- VICTORA, Cesar G. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 475-490, fev. 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7). Acesso em 23 mar. 2022.
- WADDINGTON, Conrad Hal. Genetic assimilation of the bithorax phenotype. **Society for the Study of Evolution**, v. 10, n. 1, p. 1-13, mar. 1956. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/2406091>. Acesso em: 21 fev. 2022.
- WATERLAND, Robert A.; MICHELS, Karin B. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 27, p. 363-388, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705>. Acesso em: 28 fev. 2022.
- WAZLAWIK, Márcia Rosana Forster; SARTURI, Fernanda. Uma revisão sobre os problemas emocionais e as orientações e intervenções em saúde mental na assistência pré-natal. **Saúde (Santa Maria)**, v. 38, n. 1, p. 31-46, jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.5902/223658343966>. Acesso em: 16 mar. 2022.
- WEBER, Daniela et al. Oxidative stress markers and micronutrients in maternal and cord blood in relation to neonatal outcome. **European Journal of Clinical Nutrition**,

v. 68, n. 2, p. 215-222, feb. 2014. Disponível em:
<https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.263>. Acesso em: 17 fev. 2022.

WEI, Yanchang et al. Enriched environment-induced maternal weight loss reprograms metabolic gene expression in mouse offspring. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 8, p. 4604-4619, fev. 2015. Disponível em:
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.605642>. Acesso em: 24 fev. 2022.

WEI, Yanchang et al. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 5, p. 1873-1878, jan. 2014. Disponível em:
<https://doi.org/10.1073/pnas.1321195111>. Acesso em: 04 jun. 2022.

WHO. World Health Organization. **Obesity and overweight**, jun. 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 22 fev. 2022.

WHO. World Health Organization. **Infant and young child feeding**, jun. 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>. Acesso em: 19 mar. 2021.

WHO. World Health Organization. **WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience**. WHO: Geneva, 2016. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/97892415?sequence=1>. Acesso em: 06 mar. 2022.

WU, Fan et al. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 76, n. 4, p. 258-271, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/aji.12454>. Acesso em: 26 jul. 2021.

WU, Mindan et al. Prenatal and postnatal exposure to Bisphenol A and Asthma: a systemic review and meta-analysis. **Journal of Thoracic Disease**, v. 13, n. 3, p. 1684, mar. 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.21037%2Fjtd-20-1550>. Acesso em: 6 mar. 2022.

YANG, Xiaojing et al. Gene body methylation can alter gene expression and is a therapeutic target in cancer. **Cancer Cell**, v. 26, n. 4, p. 577-590, out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.07.028>. Acesso em: 22 fev. 2022.

YANG, Xue et al. Maternal prenatal folic acid supplementation programs offspring lipid metabolism by aberrant DNA methylation in hepatic ATGL and adipose LPL in rats. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 935, ago. 2017. Disponível em:
<https://doi.org/10.3390/nu9090935>. Acesso em: 23 fev. 2022.

ZHENG, Jia et al. Maternal and post-weaning high-fat, high-sucrose diet modulates glucose homeostasis and hypothalamic POMC promoter methylation in mouse offspring. **Metabolic Brain Disease**, v. 30, n. 5, p. 1129-1137, maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9678-9>. Acesso em: 23 fev. 2022.

4.2 Artigo: A Pandemia de COVID-19 na Perspectiva de DOHaD

INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi alertada sobre uma nova cepa de coronavírus associada a pneumonia em humanos, na cidade de Wuhan, na República Popular da China. Um mês depois, o surto do novo coronavírus foi considerado uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) e em 11 de março foi declarada a pandemia de COVID-19 (OPAS, 2022).

Embora, o número de novos casos e mortes esteja atualmente em declínio, a pandemia de COVID-19 causou uma crise de saúde pública global sem precedentes, contabilizando mais de 500 milhões de casos de infecção pelo SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda) e 6 milhões de mortes (WHO, 2022).

As recomendações de isolamento social para conter a disseminação do vírus, impactaram no estilo de vida da população, principalmente na alimentação e no nível de atividade física (RUIZ-ROSO et al., 2020). O confinamento, a percepção de risco associado ao suprimento de alimentos e a suspensão de feiras-livres e restaurantes, levaram ao aumento do uso de aplicativos e websites de serviços de alimentação, nos quais a maior disponibilidade de alimentos não saudáveis e ultraprocessados, propagandas e promoções influenciam as escolhas do consumidor (MENDES et al., 2022).

O bloqueio de toda cadeia de suprimento de alimentos, da produção no campo à mesa, levou à escassez, aumento de preços e redução do consumo de alimentos perecíveis de alto valor nutricional, como frutas, hortaliças e produtos de origem animal, em nível local, e de não perecíveis, como arroz e trigo em nível global (TORERO, 2020; PASLAKIS; DIMITROPOULOS; KATZMAN, 2021; OSENDARP et al., 2021).

Além da escassez e alta dos preços dos alimentos, a pandemia gerou uma crise social e econômica global, com milhões de pessoas perdendo seus empregos em decorrência da interrupção de serviços considerados não essenciais, viagens e rotas comerciais. A perda de renda somada a menor disponibilidade e acessibilidade aos

alimentos, fomentou o aumento da insegurança alimentar (IA) em países de menor e maior renda (DASGUPTA; ROBINSON, 2022; ABRAMS et al., 2022). As famílias chefiadas por mulheres, de raça preta ou parda, com menor escolaridade e com crianças menores de 6 anos, foram as mais afetadas pela IA (REDE PENSSAN, 2021). Estima-se que 80% das crianças no mundo tiveram suas escolas fechadas, cuja função perpassa o educar, provendo uma alimentação saudável (VAN LANCKER; PAROLIN, 2020). Diante das dificuldades impostas pela pandemia, as famílias passaram a consumir alimentos de menor custo e maior densidade energética, reduzindo a qualidade da dieta e aumentando o risco de todas as formas de desnutrição, principalmente as deficiências de micronutrientes (LEDDY et al., 2020; OSENDARP et al., 2021).

As deficiências de micronutrientes impactam na saúde, escolaridade, capacidade de trabalho e renda dos indivíduos e sociedade, com consequências intergeracionais, sendo as gestantes e crianças menores de cinco anos os mais afetados (BAILEY; WEST JUNIOR; BLACK, 2015). Não apenas as deficiências de micronutrientes, mas todas as formas de desnutrição em adolescentes e mulheres, antes e durante a gestação, influenciam seu estado metabólico, desfechos obstétricos (como diabetes *mellitus* gestacional, macrossomia e restrição de crescimento fetal) e a trajetória de saúde e doença no curso de vida da futura geração (HANSON et al., 2015). Estados nutricionais paternos subótimos na periconcepção também influenciam o desenvolvimento fetal e podem ter efeitos de longo prazo (FLEMING et al., 2018).

Esse artigo tem por objetivo explorar o impacto da pandemia de COVID-19 na insegurança alimentar, nos hábitos alimentares, e nos prováveis desfechos de saúde no curto e longo prazo, e nas futuras gerações na perspectiva da DOHaD.

IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NA INSEGURANÇA ALIMENTAR E HÁBITOS ALIMENTARES

A pandemia afetou os hábitos alimentares em todo mundo. Enquanto em alguns países, como Espanha, Itália, Canadá e México, houve uma modesta melhora na qualidade da dieta, em outros, incluindo a França, Arábia Saudita, Norte da África

e Américas houve piora. As mudanças no comportamento alimentar foram similares entre os países, com aumento robusto da ingestão alimentar (81%), da prática de beliscar (87%) e comer sem controle (20,4%). As crianças e adolescentes tiveram um maior consumo de vegetais, mas também de doces e alimentos não saudáveis, associado ao nível socioeconômico (AMMAR et al., 2020; MIGNOGNA et al., 2022). No Brasil, segundo a pesquisa do UNICEF Brasil e Ibope Inteligência (2021), mais da metade da população brasileira (54%) tiveram seus hábitos alimentares alterados na pandemia, constatando-se que o aumento do consumo de alimentos industrializados, como refrigerantes e bebidas açucaradas, foi maior entre as famílias com crianças e adolescentes (36%) que nas demais (24%). Um estudo com adolescentes de cinco países, revelou que os brasileiros tiveram o maior consumo de leguminosas, assim como de *fast food* e carnes processadas (RUIZ-ROSO et al., 2020).

Esforços de organizações de saúde públicas e privadas, como receitas e mensagens sobre alimentação saudável para mitigação dos efeitos da pandemia, juntamente com o fechamento de restaurantes, representaram oportunidades para as famílias prepararem alimentos saudáveis e melhorarem a qualidade da dieta (HUIZAR; ARENA; LADDU, 2021). Por outro lado, o contexto pandêmico e a agravamento da IA se associam ao aumento de consumo de alimentos ultraprocessados e piora da qualidade da dieta (HAUERSLEV et al., 2022).

De fato, segundo o relatório sobre *O Estado da Segurança Alimentar e Nutricional no Mundo* da FAO, IFAD, UNICEF, WFP e WHO (2021; 2022), após cinco anos de estabilidade, a subnutrição voltou a crescer, passando de 8,4% em 2019 para 9,3% em 2020, e chegando a 9,8% em 2021. E a IA moderada ou grave que já vinha aumentando, saltou de 26,6% em 2019 para 30,4% em 2020, tornando pouco provável o alcance do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável número 2: acabar com a fome mundial, alcançar a segurança alimentar e a melhoria da nutrição global da Organização das Nações Unidas (ONU).

No Brasil, a IA, que já vinha crescendo desde 2013, foi fortemente agravada com as crises sanitária, política e econômica instaladas, fazendo com que mais da metade dos brasileiros (116,8 milhões) convivessem com algum grau de IA em 2020. Destes, 20,5% (43,4 milhões) não tiveram alimentos em quantidade suficiente e 9% (19 milhões) enfrentaram a fome. O auxílio emergencial financeiro entregue pelo

governo federal a mais da metade das famílias brasileiras não foi suficiente para conter o avanço da fome (REDE PENSSAN, 2021). Assim como em outros países, a perda de renda foi maior nos residentes com crianças e adolescente (61%) em comparação com os demais (50%), e de menor nível socioeconômico, sendo que até novembro de 2020, cerca de 21 milhões de brasileiros haviam deixado de comer por falta de dinheiro (ABRAMS et al., 2022; UNICEF BRASIL; IBOPE INTELIGÊNCIA, 2021). A fim de preservar a vida, muitos passaram a consumir fontes de calorias mais baratas, como alimentos básicos amiláceos e ultraprocessados. Outras práticas comuns incluem consumir alimentos vencidos, aumentar a diluição, reduzir a porção e pular ou substituir refeições principais por lanches, as quais aumentam o risco de todas as formas de desnutrição, principalmente as deficiências de micronutrientes (FRANKLIN et al., 2012; HUIZAR; ARENA; LADDU, 2021; LEDDY et al., 2020, MORAIS et al., 2014; OSENDARP et al., 2021).

A IA também aumenta o estresse relacionado com a obtenção de comida e emprego e com a saúde da família. Há relatos de aumento de violência pelo parceiro, maus-tratos e abuso infantil, considerados determinantes sociais de saúde, no curto e longo prazo, uma vez que se associam a piora da saúde mental e comportamentos de risco (como comer demais ou comer pouco e inatividade física), favorecendo as DCNT (ABRAMS et al., 2022; LEDDY et al., 2020).

Segundo a ciência das *Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença* (DOHaD, do acrônimo em inglês *Developmental Origins of Health and Disease*) e *Teoria do Curso da Vida*, todas as formas de desnutrição, nos períodos críticos de desenvolvimento (da concepção à adolescência), assim como os determinantes sociais (incluindo estresse, violência e exposição à substâncias tóxicas, como álcool, tabaco, drogas de abuso e poluentes ambientais) e as inequidades em saúde, têm maior impacto nos desfechos de saúde ao longo da vida que a genética ou escolhas pessoais (BARKER et al., 2017; BARNES et al., 2016).

FUNDAMENTAÇÃO DE DOHAD

A hipótese de DOHAD surgiu de estudos epidemiológicos relacionando a exposição a condições precárias no início da vida com desfechos cardiometabólicos no adulto, embasados por pesquisas experimentais sobre a fisiologia do

desenvolvimento (FORSDAHL, 1977; BARKER; OSMOND, 1986; BARKER, 1993; BARKER et al, 1993a; DAHRI et al, 1991; BURNS et al., 1997). Essa hipótese é comumente atribuída a Barker em referência a seus inúmeros trabalhos, a partir da década de 1990, embora Kermack, McKendrick e McKinlay (2001) em 1934 e posteriormente Forsdahl (1977) já tivessem observado a relação entre condições adversas na infância com a expectativa de vida e o risco de doenças, respectivamente.

Através da observação de amplas coortes na Inglaterra, Barker e Hales associaram o baixo peso ao nascer por subnutrição fetal, com doença coronariana, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, disfunção das células β -pancreáticas, intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo 2 (BARKER et al., 1992; BARKER et al., 1993a; BARKER et al., 1993b; BARKER; OSMOND, 1986; HALES et al., 1991). Hales e Barker (1992) então sugeriram a hipótese do *fenótipo econômico*, no qual a necessidade de priorizar órgãos críticos pela subnutrição, prejudicaria o desenvolvimento e função das células β -pancreáticas, de modo que a transição pós-natal para um estado de maior disponibilidade nutricional e maior demanda de insulina, deflagaria essa menor capacidade de homeostase metabólica, aumentando o risco de diabetes (HALES; BARKER, 2001).

A Fome Holandesa (1944-1945), tornou-se um referencial de pesquisa, por seu curso intenso e bem delimitado em tempo e espaço e pelos registros precisos. Ocorrida em meio a II Guerra Mundial, devido ao corte no abastecimento de alimentos pela Alemanha Nazista em retaliação ao fomento das forças Aliadas e posterior congelamento dos canais de transporte de alimentos após a suspensão da retaliação, milhões de holandeses, incluindo as grávidas, tiveram a dieta reduzida a cerca de 400 calorias diárias. Por meio dos nascidos nesse período, constatou-se que a maioria das doenças estava associada à exposição à fome no primeiro trimestre da gestação, independentemente do peso ao nascer, revelando assim a importância do período de embriogênese na saúde de longo prazo, e que o peso ao nascer nem sempre indica um desenvolvimento fetal adequado (HOEK; BROWN; SUSSER, 1998; RAVELLI et al, 1998; ROSEBOOM; DE ROOIJ; PAINTER, 2006; ROSEBOOM, 2019; STEIN et al, 2006; KYLE; PICHARD, 2006).

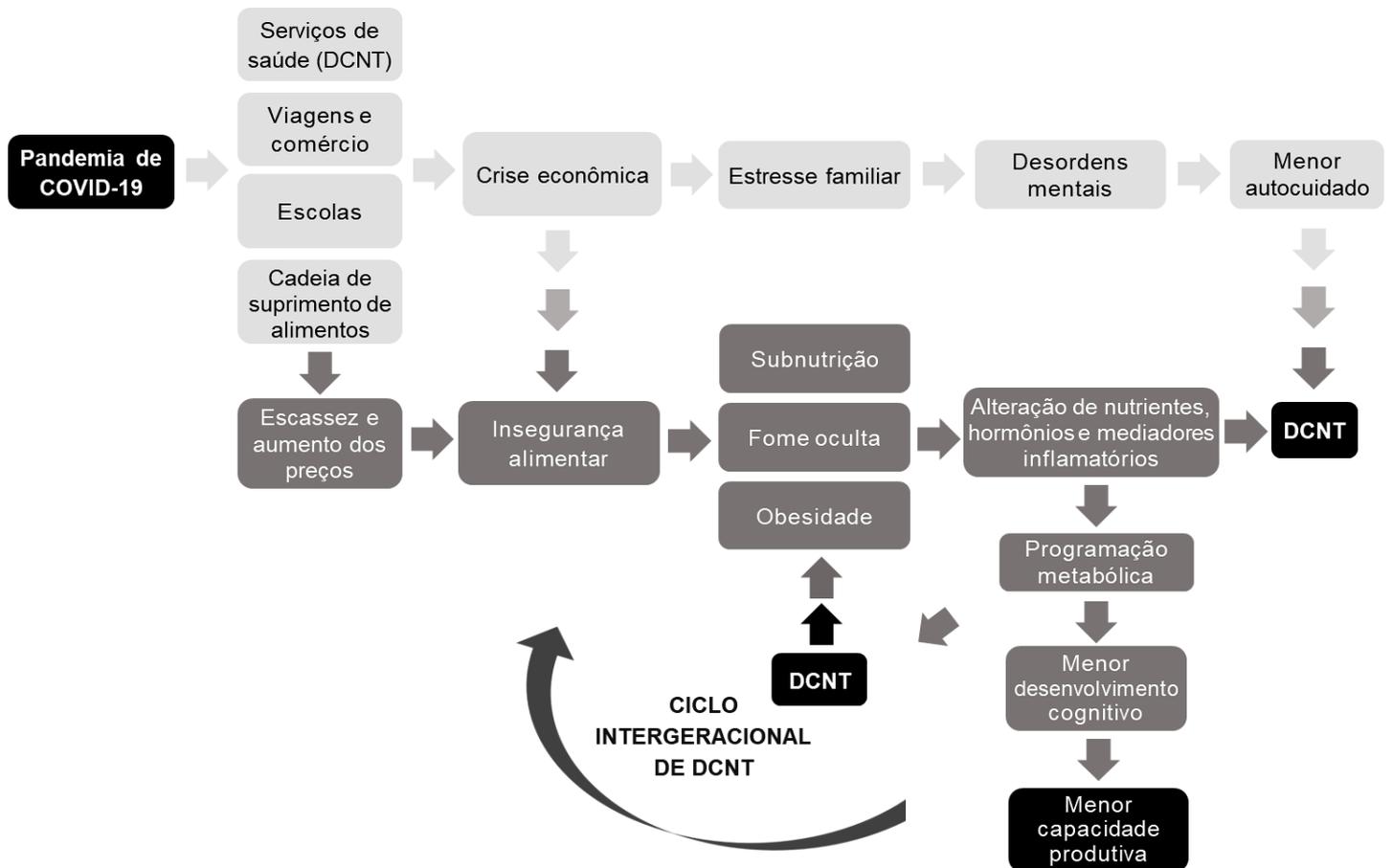
O início da vida, incluindo o desenvolvimento embrio-fetal, e principalmente a gametogênese e maturação pós-natal dos ovócitos, é o período de maior

suscetibilidade ambiental. A alta plasticidade epigenética envolvida na diferenciação celular e formação dos diferentes órgãos e tecidos, também responde aos insultos ambientais, como a subnutrição, levando a respostas adaptativas para aumentar a chance de sobrevivência imediata e num ambiente adverso previsto (BAROUKI et al., 2012; HANSON; GLUCKMAN, 2014; PADMANABHAN; CARDOSO; PUTTABYATAPPA, 2016; HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017; SAFI-STIBLER; GABORY, 2020). Embora essas respostas adaptativas não sejam inerentemente patológicas, através da *memória epigenética*, elas são perpetuadas, resultando em um estado homeostático de menor plasticidade metabólica e adaptabilidade frente aos desafios de saúde, aumentando o risco de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) em um ambiente pós-natal não previsto (PENKLER et al., 2018). Contudo, há respostas, consideradas não adaptativas ou fisiopatológicas, que aumentam o risco de doenças mesmo sem incompatibilidade posterior, por envolver condições novas em termos evolutivos, incluindo dieta materna desbalanceada, obesidade materna, ganho de peso gestacional excessivo, diabetes *mellitus* gestacional, tabagismo, exposição a substâncias tóxicas e poluentes (HANSON; GLUCKMAN, 2014).

IMPACTOS DA INSEGURANÇA ALIMENTAR E HÁBITOS ALIMENTARES NOS DESFECHOS DE SAÚDE NA PERSPECTIVA DE DOHAD

Os efeitos da pandemia são complexos, multidimensionais e dinâmicos, e fomentam o ciclo intergeracional das DCNT (Figura 1).

Figura 1 – Efeitos da Pandemia no Ciclo Intergeracional de DCNT



Fonte: elaborado pelos autores.

A pandemia de COVID-19 causou a suspensão dos mais diversos serviços, incluindo os serviços de saúde voltados à prevenção e tratamento de DCNT, escolas que têm papel também no oferecimento de alimentos, e toda a cadeia de suprimento de alimentos. Isso gerou uma crise sistêmica, mais acentuada nos PBMR, aumentando o estresse social, o que favorece o desenvolvimento de ansiedade, depressão e outras desordens que reduzem a capacidade de autocuidado e aumentam os comportamentos de risco, aumentando o risco de DCNT. Também houve aumento da insegurança alimentar, que se associa com as três formas de desnutrição, que devido às alterações metabólicas aumentam o risco de DCNT no curso de vida do próprio indivíduo, como nas futuras gerações por meio da programação metabólica durante o desenvolvimento. A menor capacidade produtiva e de renda, propiciam a insegurança alimentar, fomentando o ciclo intergeracional da pobreza e das DCNT.

Estima-se que após a estabilização dos sistemas de saúde, a crise econômica persistirá por anos nas famílias de baixa renda (LEDDY et al., 2020). A permanência em IA aumenta o risco de DCNT, como obesidade, diabetes, hipertensão arterial e dislipidemias (FRANKLIN et al., 2012; MORAIS et al., 2014; SELIGMAN; LARAIA; KUSHEL, 2010; SELIGMAN et al., 2007). Sinergicamente, o caráter estressante da IA predispõe a doenças mentais, como depressão e ansiedade, que levam a

comportamentos de risco e comprometem o autocuidado em saúde (LEDDY et al., 2020). Para agravar as projeções de doença, houve interrupção parcial ou total dos serviços de saúde voltados à DCNT em 64% dos países da Américas, principalmente no manejo de diabetes e hipertensão (OPAS, 2020). No Brasil, houve aumento da dificuldade em conseguir atendimento de saúde e medicamentos, e de realizar exames, dificultando a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento das DCNT, favorecendo o aumento da morbimortalidade nos próximos anos e as futuras gerações (MALTA et al., 2021).

O agravamento da IA e consequente piora na qualidade da dieta, aumenta os riscos de desnutrição, principalmente as deficiências de micronutrientes (HAUERSLEV et al., 2022; OSENDARP et al., 2021). As deficiências de micronutrientes são cada vez mais comuns devido ao aumento global do consumo de alimentos ultraprocessados, sendo que tanto indivíduos subnutridos, como eutróficos ou com excesso de peso podem ser acometidos, o que levou a denominação de “fome oculta” (BAILEY et al., 2019; FREELAND-GRAVES et al., 2020). A fome oculta é um problema grave de saúde pública global, pois tem impacto direto na saúde, escolaridade, capacidade de trabalho e renda. As gestantes e crianças menores de 5 anos são os grupos de maior risco devido às elevadas demandas, nos quais as deficiências mais frequentes, incluindo zinco, ferro, iodo, vitamina A, D, B12, folato e ácido docosahexaenoico (DHA), resultam em menor crescimento, aumento de complicações perinatais e morbimortalidade, deficiência intelectual e consequente menor escolaridade, capacidade de trabalho e renda, podendo ainda se perpetuar através do ciclo intergeracional (CETIN et al., 2019; HANSON et al., 2015; BAILEY et al., 2019). Deficiências de nutrientes que participam do ciclo do metabolismo de um carbono (como betaína, colina, folato, vitamina B2, B6 e B12), envolvido na metilação do DNA, interferem nas respostas epigenéticas no ovócito e no embrião, alterando a trajetória metabólica e desenvolvimento, e aumentando o risco de DCNT, além de anormalidades congênitas (HANSON et al., 2015).

A associação paradoxal entre IA e obesidade, tem sido cada vez mais demonstrada, particularmente em mulheres e um pouco menos em crianças, inclusive na população brasileira, revelando o potencial de danos crônicos individuais e para a sociedade na perspectiva DOHaD (DINOUR; BERGEN; YEH, 2007; FRANKLIN et al., 2012; HANSON et al., 2015; MORAIS et al., 2014; EL ZEIN et al., 2020; NEFF, 2020).

O maior consumo de alimentos mais palatáveis e acessíveis, observado na IA, associam-se com inflamação e ganho de peso em estudos longitudinais, aumentando o risco de DCNT (LEUNG et al., 2014).

Ademais, a obesidade e consequente resistência à insulina são capazes de afetar a saúde da futura geração, antes mesmo da concepção. A maior concentração circulante de citocinas inflamatórias, hormônios e metabólitos, afetam o metabolismo, a maturação e o potencial do ovócito, aumentando o risco de anomalias congênitas e DCNT (FLEMING et al., 2018). Durante a gestação, a obesidade se associa com diversas complicações, como diabetes *mellitus* gestacional, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, prematuridade, má formação congênita e crescimento fetal excessivo (RUAGER-MARTIN; HYDE; MODI, 2010). O aumento da adiposidade abdominal neonatal (e conteúdo de lipídeos nos hepatócitos) decorrente de crescimento fetal excessivo, aumenta o risco de adiposidade abdominal na infância e disfunções metabólicas persistentes, como hipertensão arterial, resistência à insulina e dislipidemia (MODI et al., 2011; CATALANO et al., 2009).

A subnutrição, assim como as demais formas de má nutrição supracitadas, tem efeitos intergeracionais que perpetuam o ciclo das DCNT (HANSON et al., 2015; JACOB et al., 2020). A subnutrição materna no período embrio-fetal compromete a função placentária, devido ao aumento de estresse oxidativo frente a menor capacidade antioxidante pelas deficiências nutricionais (como vitaminas C e E) e a barreira enzimática ao cortisol 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase, levando à superexposição fetal a glicocorticoide, redução da perfusão placentária e do fluxo de nutrientes (RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al. 2018; THOMPSON; AL-HASAN, 2012; WU et al, 2016). Ademais se tem disfunção mitocondrial nas linhagens de células-tronco alterando as demandas metabólicas dos tecidos, redução de hormônios anabólicos, redução da sensibilidade muscular à insulina para síntese proteica, redistribuição vascular com aumento da resistência ao fluxo sanguíneo a órgãos como pâncreas, fígado, rins e coração, reduzindo seu desenvolvimento e aumento da gliconeogênese. Isso leva a um crescimento assimétrico e comprometimento da função de órgãos e tecidos (BAR et al., 2021; BARKER et al., 1993a; SIMMONS; SUPONITSKY-KROYTER; SELAK, 2005; VALSAMAKIS et al., 2006; THORN et al., 2011). A redução da quantidade de células beta-pancreáticas (e consequente menor capacidade de secretar insulina) e a disfunção central, do tecido adiposo e fígado,

devido ao seu papel no metabolismo e homeostase de lipídeos e glicose, predisõem à obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, síndrome metabólica e fibrose hepática (HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017). A obesidade é favorecida pela menor eficiência em oxidar lipídeos (KENSARA et al. 2006; LEONARD et al. 2009; HOFFMAN et al. 2000). O desenvolvimento prejudicado de vasos sanguíneos e a redução do número de néfrons capaz de comprometer a filtração glomerular, aumentam o risco de hipertensão arterial. Ademais, a subnutrição pode diminuir o número e a maturação dos cardiomiócitos, favorecendo o metabolismo glicolítico e consequente hipertrofia cardíaca (BARKER et al., 1993a; GRILO et al., 2021).

Esse fenótipo integrado com órgãos metabólicos reduzidos e capacidade funcional limitada predispõe ao crescimento compensador nos primeiros meses de vida, e à puberdade precoce, visando antecipar a reprodução frente a menor capacidade de lidar com os desafios de saúde e do envelhecimento (CALCATERRA et al., 2021; HANSON; GLUCKMAN, 2014). O crescimento compensador ao mesmo tempo em que se associa com a recuperação do potencial não alcançado in utero e consequente maior estatura no adulto e escolaridade, pode aumentar o risco de obesidade e DCNT, dependendo da janela de crescimento, tendo sido recomendado limitá-lo aos dois primeiros anos de vida em países de baixa e média renda (ADAIR et al., 2013; VICTORA et al., 2008; VICTORA, 2012). O tipo de aleitamento ou superalimentação na infância influenciam o curso de saúde e doença ao longo da vida (KOLETZKO et al., 2014). Embora o leite de vaca não seja recomendado para crianças menores de um ano, há uma alta prevalência de consumo no Brasil desde o primeiro mês de vida, associada ao menor nível socioeconômico da família (SALDAN et al., 2017). O consumo de leite de vaca nessa faixa etária, além de prejudicar o desenvolvimento, devido a deficiências nutricionais, aumenta o risco de alergias, obesidade e DCNT desde a infância, dado o perfil e quantidade de proteínas e sódio (LISBOA et al., 2021; SBP, 2018).

Portanto, todas as formas de má nutrição na concepção, gestação e infância, afetam negativamente o desenvolvimento e os desfechos de saúde ao longo da vida, podendo se perpetuar no ciclo intergeracional de DCNT (HANSON et al., 2015).

Considerando que a trajetória de saúde e doença no curso da vida, na perspectiva de DOHaD, é resultado da interação complexa entre fatores ambientais, sociais, culturais, genéticos e desenvolvimentistas, a população de menor nível socioeconômico será desproporcionalmente impactada (BARNES et al., 2016; HANSON; GLUCKMAN, 2011; HIUZAR; ARENA; LADDU, 2021).

CONCLUSÃO

A deterioração das condições socioeconômicas e agravamento da insegurança alimentar causados pela pandemia de COVID-19, afetou desproporcionalmente os PBMR, cujas projeções de recuperação são mais lentas dadas suas vulnerabilidades. O agravamento da insegurança alimentar ocasiona o aumento das diferentes formas de desnutrição, que por afetarem o estado metabólico, aumentam o risco de DCNT no curso de vida do próprio indivíduo, assim como das próximas gerações através da programação metabólica que ocorre no desenvolvimento inicial, capaz de afetar a capacidade de homeostase metabólica e assim o risco de doenças crônicas pós-natal. Ademais, o comprometimento do desenvolvimento cognitivo resulta em uma menor escolaridade e capacidade produtiva no adulto, limitando sua renda e fomentando o ciclo intergeracional de pobreza e insegurança alimentar. Outro fator atuante no risco de DCNT no curso de vida do indivíduo é o estresse social frente à deterioração socioeconômica que está associado a doenças mentais e menor capacidade de autocuidado. Contudo, o estresse social também é considerado um insulto ambiental capaz de programar metabolicamente a saúde da futura geração. Assim, a pandemia de COVID-19 exacerbou os mais diversos fatores capazes de fomentar o ciclo intergeracional de pobreza e DCNT, principalmente nos países com menor potencial de recuperação, requerendo medidas imperativas dado seu impacto social, econômico e humanitário.

REFERÊNCIAS (ARTIGO)

ABRAMS, Elissa M. et al. The COVID-19 pandemic: Adverse effects on the social determinants of health in children and families. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 128, n. 1, p. 19-25, jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.10.022>. Acesso em: 28 mar. 2022.

ADAIR, Linda S. et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. **The Lancet**, v. 382, n. 9891, p. 525-534. Ago. 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60103-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60103-8). Acesso em: 28 abr. 2022.

AMMAR, Achraf et al. Effects of COVID-19 home confinement on physical activity and eating behaviour Preliminary results of the ECLB-COVID19 international online-survey. **MedRxiv**, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20072447>. Acesso em: 03 abr. 2022.

BAILEY, Regan L.; WEST JUNIOR, Keith P.; BLACK, Robert E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, s. 2, p. 22-33, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000371618>. Acesso em: 01 abr. 2022.

BAR, Jacob et al. The thrifty phenotype hypothesis: the association between ultrasound and Doppler studies in fetal growth restriction and the development of adult disease. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM**, v. 3, n. 6, p. 100473, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100473>. Acesso em: 26 fev. 2022.

BARKER, David J.P. et al. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. **British Medical Journal**, v. 304, n. 6820, p. 148-152, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6820.148>. Acesso em: 12 abr. 2022.

BARKER, David J.P. Fetal origins of coronary heart disease. **British Heart Journal**, v. 69, n. 3, p. 195-196, mar. 1993. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fhrt.69.3.195>. Acesso em: 12 abr. 2022.

BARKER, David J.P. et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia**, v. 36, n. 1, p. 62-67, 1993a. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00399095>. Acesso em: 12 abr. 2022.

BARKER, David J.P. et al. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. **British Medical Journal**, v. 307, n. 6918, p. 1524-1527, 1993b. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.307.6918.1524>. Acesso em: 12 abr. 2022.

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

1077-1081, mai. 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91340-1). Acesso em: 12 abr. 2022.

BARKER, Mary et al. Translating developmental origins: Improving the health of women and their children using a sustainable approach to behaviour change. **Healthcare**, v. 5, n. 1, p. 17, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare5010017>. Acesso em: 10 abr. 2022.

BARNES, Michael D. et al. Intersystem implications of the developmental origins of health and disease: advancing health promotion in the 21st century. **Healthcare**, v. 4, n. 3, p. 45, jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare4030045>. Acesso em: 10 abr. 2022.

BURNS, Shamus P. et al. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. **The Journal of clinical investigation**, v. 100, n. 7, p. 1768-1774, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI119703>. Acesso em: 12 abr. 2022.

BAROUKI, Robert et al. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. **Environmental Health**, v. 11, n. 42, jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-42>. Acesso em: 13 abr. 2022.

CALCATERRA, Valeria et al. The role of fetal, infant, and childhood nutrition in the timing of sexual maturation. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 419, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13020419>. Acesso em: 26 abr. 2022.

CATALANO, Patrick M. et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 5, p. 1303-1313, set. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27416>. Acesso em: 24 abr. 2022.

CETIN, Irene et al. Impact of micronutrient status during pregnancy on early nutrition programming. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 4, p. 269-278, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000499698>. Acesso em: 22 abr. 2022.

DAHRI, Saloua et al. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. **Diabetes**, v. 40, s.2, p. 115-120, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diab.40.2.S115>. Acesso em: 12 abr. 2022.

DASGUPTA, Shouro; ROBINSON, Elizabeth JZ. Impact of COVID-19 on food insecurity using multiple waves of high frequency household surveys. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1-15, fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05664-3>. Acesso em: 28 mar. 2022.

DINOOR, Lauren M.; BERGEN, Dara; YEH, Ming-Chin. The food insecurity–obesity paradox: a review of the literature and the role food stamps may play. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 107, n. 11, p. 1952-1961, nov. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2007.08.006>. Acesso em: 23 abr. 2022.

EL ZEIN, Aseel et al. Food insecurity is associated with increased risk of obesity in US college students. **Current Developments in Nutrition**, v. 4, n. 8, p. nzaa120, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa120>. Acesso em: 23 abr. 2022.

FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO. **In Brief to The State of Food Security and Nutrition in the World 2021: Transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all**. Rome, FAO, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4060/cb5409en>. Acesso em: 05 abr. 2022.

FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO. **In Brief to The State of Food Security and Nutrition in the World 2022. Repurposing food and agricultural policies to make healthy diets more affordable**. Rome, FAO, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4060/cc0640en>. Acesso em: 05 nov. 2022.

FLEMING, Tom P. et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. **The Lancet**, v. 391, n. 10132, p. 1842-1852, mai. 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30312-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30312-X). Acesso em: 02 fev. 2022.

FORSDAHL, Anders. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease?. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 31, n. 2, p. 91-95, 1977. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.31.2.91>. Acesso em: 12 abr. 2022.

FRANKLIN, Brandi et al. Exploring mediators of food insecurity and obesity: a review of recent literature. **Journal of Community Health**, v. 37, n. 1, p. 253-264, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10900-011-9420-4>. Acesso em: 10 abr. 2022.

FREELAND-GRAVES, Jeanne H. et al. Global diversity of dietary intakes and standards for zinc, iron, and copper. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 61, p. 126515, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126515>. Acesso em: 22 abr. 2022.

GRILO, Luis F. et al. Metabolic Disease Programming: From Mitochondria to Epigenetics, Glucocorticoid Signalling and Beyond. **European Journal of Clinical Investigation**, p. e13625, maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eci.13625>. Acesso em: 26 abr. 2022.

HALES, C. Nicholas; BARKER, David J.P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, n. 7, p. 595-601, jul. 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00400248>. Acesso em: 13 abr. 2022.

HALES, C. Nicholas; BARKER, David J.P. The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. **British Medical Bulletin**, v. 60, n. 1, p. 5-20, nov. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>. Acesso em: 13 abr. 2022.

HALES, C. Nicholas et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. **British Medical Journal**, v. 303, n. 6809, p. 1019-1022, out. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6809.1019>. Acesso em: 12 abr. 2022.

HANSON, Mark A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 131, p. S213-S253, out. 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30023-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30023-0). Acesso em: 01 fev. 2022.

HANSON, Mark A.; GLUCKMAN, Peter D. Developmental origins of health and disease: moving from biological concepts to interventions and policy. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 115, s. 1, p. S3-S5, nov. 2011. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(11\)60003-9](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(11)60003-9). Acesso em: 30 abr. 2022.

HANSON, Mark A.; GLUCKMAN, Peter D. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? **Physiological Reviews**, V. 94, P. 1027-1076, oct. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2013>. Acesso em: 14 abr. 2022.

HAUERSLEV, Marie et al. Childhood obesity on the rise during COVID-19: A request for global leaders to change the trajectory. **Obesity**, v. 30, n. 2, p. 288-291, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.23307>. Acesso em: 05 abr. 2022.

HOEK, Hans W.; BROWN, Alan S.; SUSSER, Ezra. The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 33, p. 373-379, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s001270050068>. Acesso em: 13 abr. 2022.

HOFFMAN, Daniel J. et al. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. **The American journal of clinical nutrition**, v. 72, n. 3, p. 702-707, sep. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.702>. Acesso em: 19 abr. 2022.

HOFFMAN, Daniel J.; REYNOLDS, Rebecca M.; HARDY, Daniel B. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. **Nutrition Reviews**, v. 75, n. 12, p. 951-970, dec. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux053>. Acesso em: 15 abr. 2022.

HUIZAR, Martha I.; ARENA, Ross; LADDU, Deepika R. The global food syndemic: The impact of food insecurity, Malnutrition and obesity on the healthspan amid the COVID-19 pandemic. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 64, p. 105-107, fev. 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.pcad.2020.07.002>. Acesso em: 03 abr. 2022.

JACOB, Chandni Maria et al. **The importance of a life course approach to health: chronic disease risk from preconception through adolescence and adulthood**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/life-course/publications/life-course-approach-to-health.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2022.

KENSARA, Osama A. et al. Substrate-energy metabolism and metabolic risk factors for cardiovascular disease in relation to fetal growth and adult body composition. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 291, n. 2, p. E365-E371, aug. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00599.2005>. Acesso em: 19 abr. 2022.

KERMACK, William O.; MCKENDRICK, A.G.; MCKINLAY, P.L. Death-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance. **Lancet**, p. 698-703, mar. 1934. Reimpresso por **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 4, p.678-683, ago. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/30.4.678>. Acesso em: 7 jul. 2021.

KOLETZKO, Berthold et al. The Power of Programming and the EarlyNutrition project: opportunities for health promotion by nutrition during the first thousand days of life and beyond. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 64, n. 3-4, p. 187-196, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000365017>. Disponível em: 28 abr. 2022.

KYLE, Ursula G.; PICHARD, Claude. The Dutch Famine of 1944–1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 9, n. 4, p. 388-394, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000232898.74415.42> . Acesso em: 13 abr. 2022.

LEDDY, Anna M. et al. A conceptual model for understanding the rapid COVID-19–related increase in food insecurity and its impact on health and healthcare. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 112, n. 5, p. 1162-1169, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa226>. Acesso em: 01 abr. 2022.

LEONARD, William R. et al. Reduced fat oxidation and obesity risks among the Buryat of Southern Siberia. **American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association**, v. 21, n. 5, p. 664-670, mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajhb.20903>. Acesso em: 19 abr. 2022.

LEUNG, Cindy W. et al. Food insecurity is inversely associated with diet quality of lower-income adults. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 114, n. 12, p. 1943-1953. e2, dez. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.06.353>. Acesso em: 23 abr. 2022.

LISBOA, Patricia C. et al. Can breastfeeding affect the rest of our life?. **Neuropharmacology**, v. 200, p. 108821, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108821>. Acesso em: 28 abr. 2022.

MALTA, Deborah Carvalho et al. Uso dos serviços de saúde e adesão ao distanciamento social por adultos com doenças crônicas na pandemia de COVID-19, Brasil, 2020. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 07, p. 2833-2842, jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021267.00602021>. Acesso em: 22 abr. 2022.

MENDES, Larissa Loures et al. Food environments and the COVID-19 pandemic in Brazil: Analysis of changes observed in 2020. **Public Health Nutrition**, v. 25, n. 1, p. 32-35, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1368980021003542>. Acesso em: 28 mar. 2022.

MIGNOGNA, Cristiana et al. Impact of Nationwide Lockdowns Resulting from the First Wave of the COVID-19 Pandemic on Food Intake, Eating Behaviors, and Diet Quality: A Systematic Review. **Advances in Nutrition**, v. 13, n. 2, p. 388-423, mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab130>. Acesso em: 03 abr. 2022.

MODI, Neena et al. The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content. **Pediatric Research**, v. 70, n. 3, p. 287-291, set. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318225f9b1>. Acesso em 24 abr. 2022.

MORAIS, Dayane de Castro et al. Insegurança alimentar e indicadores antropométricos, dietéticos e sociais em estudos brasileiros: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 05, p. 1475-1488, maio 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232014195.13012013>. Acesso em: 10 abr. 2022.

NEFF, Lisa M. Hidden hunger: food insecurity in the age of coronavirus. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 2020. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093%2Fajcn%2Fnqaa279>. Acesso em: 23 abr. 2022.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Informe de la evaluación rápida de la prestación de servicios para enfermedades no transmisibles durante la pandemia de COVID-19 en las Américas**. Washington, jun. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/es/documentos/informe-evaluacion-rapida-prestacion-servicios-para-enfermedades-no-transmisibles>. Acesso em: 23 abr. 2022.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Histórico da Pandemia de COVID-19**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 26 mar. 2022.

OSENDARP, Saskia et al. The COVID-19 crisis will exacerbate maternal and child undernutrition and child mortality in low-and middle-income countries. **Nature Food**, p. 1-9, jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s43016-021-00319-4>. Acesso em: 28 mar. 2022.

PADMANABHAN, Vasantha; CARDOSO, Rodolfo C.; PUTTABYATAPPA, Muraly. Developmental programming, a pathway to disease. **Endocrinology**, v. 157, n. 4, p. 1328-1340, apr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1003>. Acesso em: 14 abr. 2022.

PASLAKIS, Georgios; DIMITROPOULOS, Gina; KATZMAN, Debra K. A call to action to address COVID-19–induced global food insecurity to prevent hunger, malnutrition, and eating pathology. **Nutrition Reviews**, v. 79, n. 1, p. 114-116, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa069>. Acesso em: 28 mar. 2022.

PENKLER, Michael et al. DOHaD in science and society: emergent opportunities and novel responsibilities. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 10, n. 3, p. 268-273, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174418000892>. Acesso em: 16 abr. 2022.

RAVELLI, Anita C.J. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. **The Lancet**, v. 351, n. 9097, p. 173-177, jan. 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07244-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07244-9). Acesso em: 13 abr. 2022.

REDE PENSSAN. **VIGISAN: Inquérito Nacional sobre Insegurança Alimentar no Contexto da Pandemia da Covid-19 no Brasil**. Rio de Janeiro: Rede Penssan, 2021. Disponível em: <http://olheparaafome.com.br/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

ROBERTON, Timothy et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 7, p. e901-e908, jul. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30229-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30229-1). Acesso em: 12 ago. 2021.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, Pilar et al. Implication of oxidative stress in fetal programming of cardiovascular disease. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 602, may 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00602>. Acesso em: 25 abr. 2022.

ROSEBOOM, Tessa J. Epidemiological evidence for the developmental origins of health and disease: effects of prenatal undernutrition in humans. **Journal of Endocrinology**, v. 242, n. 1, p. T135-T144, jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0683>. Acesso em: 13 abr. 2022.

ROSEBOOM, Tessa; DE ROOIJ, Susanne; PAINTER, Rebecca. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. **Early Human Development**, v. 82, n. 8, p. 485-491, aug 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001>. Acesso em: 13 abr. 2022.

RUAGER-MARTIN, Rikke; HYDE, Matthew J.; MODI, Neena. Maternal obesity and infant outcomes. **Early Human Development**, v. 86, n. 11, p. 715-722, nov. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.08.007>. Acesso em: 24 abr. 2022.

RUIZ-ROSO, María Belén et al. Covid-19 confinement and changes of adolescent's dietary trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1807, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12061807>. Acesso em: 27 mar. 2022.

SAFI-STIBLER, Sofiane; GABORY, Anne. Epigenetics and the Developmental Origins of Health and Disease: Parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 97, p. 172-180, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.09.008>. Acesso em: 15 abr. 2022.

SALDAN, Paula Chuproski et al. Consumo de leites em menores de um ano de idade e variáveis associadas ao consumo de leite não materno. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 4, p. 407-414, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;4;00004>. Acesso em: 28 abr. 2022.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. **Manual de Alimentação: orientações para alimentação do lactente ao adolescente, na escola, na gestante, na prevenção de doenças e segurança alimentar**. 4 ed. São Paulo: SBP, 2018. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/departamentos/nutrologia/manuais/>. Acesso em: 28 abr. 2022.

SELIGMAN, Hilary K. et al. Food insecurity is associated with diabetes mellitus: results from the National Health Examination and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2002. **Journal of General Internal Medicine**, v. 22, n. 7, p. 1018-1023, jul. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0192-6>. Acesso em 18 abr. 2022

SELIGMAN, Hilary K.; LARAIA, Barbara A.; KUSHEL, Margot B. Food insecurity is associated with chronic disease among low-income NHANES participants. **The Journal of Nutrition**, v. 140, n. 2, p. 304-310, fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/jn.109.112573>. Acesso em: 18 abr. 2022.

SIMMONS, Rebecca A.; SUPONITSKY-KROYTER, Irena; SELAK, Mary A. Progressive accumulation of mitochondrial DNA mutations and decline in mitochondrial function lead to β -cell failure. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 31, p. 28785-28791, ago. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M505695200>. Acesso em: 26 fev. 2022.

STEIN, Aryeh D. et al. Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch Famine. **European Journal of Epidemiology**, v. 21, p. 759-765, nov. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9065-2>. Acesso em: 13 abr. 2022.

THOMPSON, Loren P.; AL-HASAN, Yazan. Impact of oxidative stress in fetal programming. **Journal of Pregnancy**, v. 2012, jul. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/582748>. Acesso em: 23 fev. 2022.

THORN, Stephanie R. et al. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 29, n. 3, p. 225-236, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275516>. Acesso em: 26 fev. 2022.

TORERO, Máximo. Without food, there can be no exit from the pandemic. **Nature**, v. 580, p. 588-589, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01181-3>. Acesso em: 28 mar. 2022.

UNICEF BRASIL; IBOPE INTELIGÊNCIA. **Impactos primários e secundários da Covid-19 em crianças e adolescentes: relatório de análise 2ª rodada**. Jan 2021. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil/relatorios/impactos-primarios-e->

secundarios-da-covid-19-em-criancas-e-adolescentes-segunda-rodada. Acesso em: 05 abr. 2022.

VALSAMAKIS, George et al. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1092, n. 1, p. 138-147, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1196/annals.1365.012>. Acesso em: 26 fev. 2022.

VAN LANCKER, Wim; PAROLIN, Zachary. COVID-19, school closures, and child poverty: a social crisis in the making. **The Lancet Public Health**, v. 5, n. 5, p. e243-e244, maio 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30084-0). Acesso em 29 mar. 2022.

VICTORA, Cesar. Los mil días de oportunidad para intervenciones nutricionales: de la concepción a los dos años de vida. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 110, n. 4, p. 311-317, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.311>. Acesso em: 28 abr. 2022.

VICTORA, Cesar G. et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. **The lancet**, v. 371, n. 9609, p. 340-357, fev. 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61692-4). Acesso em: 28 abr. 2022.

WHO. World Health Organization. **Weekly epidemiological update on COVID-19 - 20 April 2022**. Geneva, apr. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--20-april-2022>. Acesso em: 26 mar. 2022.

WU, Fan et al. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 76, n. 4, p. 258-271, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/aji.12454>. Acesso em: 25 abr. 2022.

5 DISCUSSÃO

A abordagem de DOHaD na graduação ainda é escassa e, quando presente, relaciona-se exclusivamente à gestação (OYAMADA et al., 2018). Considerando as recomendações da FIGO de intervenção nutricional na adolescência e em mulheres em idade reprodutiva e até em homens (embora não seja seu foco), nutricionistas não especializados em nutrição materno-infantil e que frequentemente atendem esse público (como nutricionistas esportivos), não apresentam repertório para adequada implementação das evidências de DOHaD (HANSON et al., 2015). Ademais, por ser uma ciência em franco florescimento, com muitas pesquisas sendo publicadas constantemente em periódicos de alto impacto, seria necessário que os profissionais de saúde acessassem essas informações rotineiramente para se manterem atualizados, o que não é feito pelas altas demandas da prática clínica e pela própria falta de cultura da “pesquisa”, a qual pode ser ensinada e adquirida na própria graduação (HANSON; GLUCKMAN, 2019; ANDRADE; PEREIRA, 2020; MOLINARO et al., 2020).

No entanto, as perspectivas em termos de saúde da população, particularmente nos países de baixa e média renda, não são animadoras, por serem desproporcionalmente afetados pela dupla carga de doenças e pelas diversas formas de desnutrição, e ainda assolados pela crise econômica e social global decorrente da pandemia de COVID-19 (MARINHO; PASSOS; FRANÇA, 2016; MOZAFFARIAN et al., 2018; DASGUPTA; ROBINSON, 2022). Embora os efeitos de curto prazo no estado nutricional da população já possam ser observados, como o aumento da subnutrição, os prováveis efeitos de longo prazo nos desfechos de saúde, capazes de fomentar o ciclo intergeracional de DCNT, vão requerer uma ação proativa e coordenada de diferentes partes da sociedade (FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO (2021; NURUDDIN; ALI; MOHAMMED, 2019; REDE PENSSAN, 2021). Nesse sentido, os nutricionistas têm papel fundamental, devendo contribuir através de habilidades interpessoais e práticas integrativas baseadas em evidências científicas, capazes de promover a saúde através da prevenção e interrupção do ciclo de DCNT, enfatizando aspectos pessoais, assim ecológicos. Portanto, a capacitação desses profissionais se faz mais do que necessária (BARNES, et al., 2016).

6 CONCLUSÃO

A elaboração desse material científico para aproximação e capacitação dos nutricionistas representa um instrumento valioso diante das demandas iminentes de saúde, particularmente nos países de baixa e média renda, como o Brasil. Considerando as implicações econômicas, sociais e humanitárias das DCNT, a aplicação das evidências científicas resultantes de anos de pesquisa na prática dos tomadores de decisões e dos prestadores de serviços de saúde, representa uma oportunidade de melhora no desenvolvimento de um país.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, Elizabeth; DURSTINE, J. Larry. Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. **Sports Medicine and Health Science**, v. 1, n. 1, p. 3-10, dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2019.08.006>. Acesso em: 02 mar. 2022.

ANDRADE, Keitty Regina Cordeiro de; PEREIRA, Maurício Gomes. Tradução do conhecimento na realidade da saúde pública brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, n. 72, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002073>. Acesso em: 21 mar. 2022.

BAILEY, Regan L.; WEST JUNIOR, Keith P.; BLACK, Robert E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, s. 2, p. 22-33, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000371618>. Acesso em: 07 mar. 2022.

BARKER, David J.P. et al. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. **British Medical Journal**, v. 304, n. 6820, p. 148-152, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6820.148>. Acesso em: 08 mar. 2022.

BARKER, David J.P. Fetal origins of coronary heart disease. **British Heart Journal**, v. 69, n. 3, p. 195-196, mar. 1993. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fhrt.69.3.195>. Acesso em: 08 mar. 2022.

BARKER, David J.P. et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia**, v. 36, n. 1, p. 62-67, 1993a. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00399095>. Acesso em: 08 mar. 2022.

BARKER, David J.P. et al. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. **British Medical Journal**, v. 307, n. 6918, p. 1524-1527, 1993b. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.307.6918.1524>. Acesso em: 08 mar. 2022.

BARKER, David J.P.; OSMOND, Clive. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. **The Lancet**, v. 327, n. 8489, p. 1077-1081, mai. 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91340-1). Acesso em: 08 mar. 2022.

BARKER, Mary et al. Translating developmental origins: Improving the health of women and their children using a sustainable approach to behaviour change. **Healthcare**, v. 5, n. 1, p. 17, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare5010017>. Acesso em: 16 mar. 2022.

BARNES, Michael D. et al. Intersystem implications of the developmental origins of health and disease: advancing health promotion in the 21st century. **Healthcare**, v. 4, n. 3, p. 45, jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare4030045>. Acesso em: 16 mar. 2022.

- BAROUKI, Robert et al. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. **Environmental Health**, v. 11, n. 42, jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-42>. Acesso em: 15 mar. 2022.
- BAY, Jacquie L.; MORTON, Susan M.; VICKERS, Mark H. Realizing the potential of adolescence to prevent transgenerational conditioning of noncommunicable disease risk: multi-sectoral design frameworks. **Healthcare**, v. 4, n. 3, p. 39, jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare4030039>. Acesso em: 03 jun. 2022.
- BERTRAM, Melanie Y. et al. Investing in non-communicable diseases: an estimation of the return on investment for prevention and treatment services. **The Lancet**, v. 391, n. 10134, p. 2071-2078, maio 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30665-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30665-2). Acesso em: 02 mar. 2022.
- BUDREVICIUTE, Aida et al. Management and prevention strategies for non-communicable diseases (NCDs) and their risk factors. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 788, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111>. Acesso em: 02 mar. 2022.
- BUENO, Wilson da Costa. Jornalismo científico: conceitos e funções. **Ciência e Cultura**, v. 37, n. 9, p. 1420-1427, 1985. Disponível em: <https://biopibid.ccb.ufsc.br/files/2013/12/Jornalismo-cient%C3%ADfico-conceito-e-fun%C3%A7%C3%A3o.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- BURNS, Shamus P. et al. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 7, p. 1768-1774, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI119703>. Acesso em: 09 mar. 2022.
- CASTILLO, Joseph J.; ORLANDO, Robert A.; GARVER, William S. Gene-nutrient interactions and susceptibility to human obesity. **Genes & nutrition**, v. 12, n. 29, p. 1-9, out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0581-3>. Acesso em: 05 mar. 2022.
- CETIN, Irene et al. Impact of micronutrient status during pregnancy on early nutrition programming. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 4, p. 269-278, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000499698>. Acesso em: 07 mar. 2022.
- CIHR. Canadian Institutes of Health Research. **Knowledge Translation Strategy 2004-2009**. Ottawa, 2004. Disponível em: <https://cihr-irsc.gc.ca/e/26574.html#defining>. Acesso em: 22 mar. 2022.
- DAGENAIS, Christian et al. Knowledge translation research in population health: establishing a collaborative research agenda. **Health Research Policy and Systems**, v. 7, n. 28, p. 1-10, dez. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1478-4505-7-28>. Acesso em: 23 mar. 2022.

DAHRI, Saloua et al. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. **Diabetes**, v. 40, s. 2, p. 115-120, dez. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diab.40.2.S115>. Acesso em: 09 mar. 2022.

DOHAD SOCIETY. **Why Join DOHaD**. Southampton, 2022. Disponível em: <https://dohadsoc.org/why-join-dohad/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

ELLISON, Peter T. Morbidity, mortality, and menarche. **Human Biology**, v. 53, n. 4, p. 635-643, 1981. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/41463343>. Acesso em: 09 mar. 2022.

ESTABROOKS, Paul A.; BROWNSON, Ross C.; PRONK, Nicolaas P. Dissemination and implementation science for public health professionals: an overview and call to action. **Preventing Chronic Disease**, v. 15, n. E162, p. 180525, dez. 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.5888%2Fpcd15.180525>. Acesso em: 22 mar. 2022.

FORSDAHL, Anders. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease?. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 31, n. 2, p. 91-95, 1977. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/jech.31.2.91>. Acesso em: 09 mar. 2022.

FONTELLES, Camile Castilho et al. Paternal overweight is associated with increased breast cancer risk in daughters in a mouse model. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2016a. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep28602>. Acesso em: 03 jun. 2022.

FONTELLES, Camile Castilho et al. Paternal programming of breast cancer risk in daughters in a rat model: opposing effects of animal-and plant-based high-fat diets. **Breast Cancer Research**, v. 18, n. 71, p. 1-13, 2016b. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0729-x>. Acesso em: Acesso em: 03 jun. 2022.

FONTELLES, Camile Castilho et al. Developmental origins of breast cancer: a paternal perspective. In: Guest, P. (eds) **Investigations of Early Nutrition Effects on Long-Term Health: Methods in Molecular Biology**. Humana Press, New York, NY, 2018, v. 1735, p. 91-103. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7614-0_5. Acesso em: 04 jun. 2022.

FREELAND-GRAVES, Jeanne H. et al. Global diversity of dietary intakes and standards for zinc, iron, and copper. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 61, p. 126515, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126515>. Acesso em: 07 mar. 2022.

FULLSTON, Tod et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. **The FASEB Journal**, v. 27, n. 10, p. 4226-4243, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fj.12-224048>. Acesso em: 03 jun. 2022.

GE, Long et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults:

systematic review and network meta-analysis of randomised trials. **BMJ**, v. 369, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m696>. Acesso em: 05 mar. 2022.

GLUCKMAN, Peter D. et al. Losing the war against obesity: the need for a developmental perspective. **Science translational medicine**, v. 3, n. 93, p. 93cm19, jul. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002554>. Acesso em: 03 jun. 2022.

GLUCKMAN, Peter D.; HANSON, Mark A.; MITCHELL, Murray D. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. **Genome Medicine**, v. 2, n. 2, p. 1-3, fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/gm135>. Acesso em: 03 mar. 2022.

GRILO, Luis F. et al. Metabolic Disease Programming: From Mitochondria to Epigenetics, Glucocorticoid Signalling and Beyond. **European Journal of Clinical Investigation**, p. e13625, maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eci.13625>. Acesso em: 10 mar. 2022.

GUIDO, Luiza N. et al. Paternal selenium deficiency but not supplementation during preconception alters mammary gland development and 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced mammary carcinogenesis in female rat offspring. **International Journal of Cancer**, v. 139, n. 8, p. 1873-1882, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.30223>. Acesso em: 03 jun. 2022.

HALES, C. Nicholas et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. **British Medical Journal**, v. 303, n. 6809, p. 1019-1022, out. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6809.1019>. Acesso em: 09 mar. 2022.

HALES, C. Nicholas; BARKER, David J.P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, n. 7, p. 595-601, jul. 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00400248>. Acesso em: 10 mar. 2022.

HALES, C. Nicholas; BARKER, David J.P. The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. **British Medical Bulletin**, v. 60, n. 1, p. 5-20, nov. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>. Acesso em: 10 mar. 2022.

HANSON, Mark A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 131, p. S213-S253, out. 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30023-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30023-0). Acesso em: 07 mar. 2022.

HANSON, Mark A.; GLUCKMAN, Peter D. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? **Physiological Reviews**, V. 94, P. 1027-1076, out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2013>. Acesso em: 04 mar. 2022.

HANSON, M. A.; POSTON, L.; GLUCKMAN, P. D. DOHaD—the challenge of translating the science to policy. **Journal of Developmental Origins of Health and**

Disease, v. 10, n. 3, p. 263-267, jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174419000205>. Acesso em: 17 mar. 2022.

HEINDEL, Jerrold J. et al. Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. **Endocrinology**, v. 156, n. 10, p. 3416-3421, jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1394>. Acesso em: 06 mar. 2022.

HOEK, Hans W.; BROWN, Alan S.; SUSSER, Ezra. The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 33, p. 373-379, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s001270050068>. Acesso em: 10 mar. 2022.

HOFFMAN, Daniel J.; REYNOLDS, Rebecca M.; HARDY, Daniel B. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. **Nutrition Reviews**, v. 75, n. 12, p. 951-970, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux053>. Acesso em: 08 mar. 2022.

HYDE, Lara K.; FRISO, Simonetta; CHOI, Sang-Woon. Introduction to epigenetics. In: CATERINA, Raffaele; MARTINEZ, J. Alfredo; KOHLMEIER, Martin (eds). **Principles of nutrigenetics and nutrigenomics**. Academic Press, 2020, p. 129-139. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00017-3>. Acesso em: 12 mar. 2022.

JACOB, Chandni Maria et al. **The importance of a life course approach to health: chronic disease risk from preconception through adolescence and adulthood**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/life-course/publications/importance-of-life-course-approach-to-health/en/>. Acesso em: 16 mar. 2022.

KAZIBWE, Joseph; TRAN, Phuong Bich; ANNERSTEDT, Kristi Sidney. The household financial burden of non-communicable diseases in low-and middle-income countries: a systematic review. **Health Research Policy and Systems**, v. 19, n. 1, p. 1-15, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12961-021-00732-y>. Acesso em: 03 mar. 2022.

KRUK, Margaret E.; NIGENDA, Gustavo; KNAUL, Felicia M. Redesigning primary care to tackle the global epidemic of noncommunicable disease. **American Journal of Public Health**, v. 105, n. 3, p. 431-437, mar. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302392>. Acesso em: 02 mar. 2022.

KYLE, Ursula G.; PICHARD, Claude. The Dutch Famine of 1944–1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 9, n. 4, p. 388-394, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000232898.74415.42>. Acesso em: 10 mar. 2022.

LACROIX, Marilyn; KINA, Eralda; HIVERT, Marie-France. Maternal/fetal determinants of insulin resistance in women during pregnancy and in offspring over life. **Current diabetes reports**, v. 13, n. 2, p. 238-244, abr. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0360-x>. Acesso em: 11 mar. 2022.

LOI, Michele; DEL SAVIO, Lorenzo; STUPKA, Elia. Social epigenetics and equality of opportunity. **Public Health Ethics**, v. 6, n. 2, p. 142-153, jul. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/phe/pht019>. Acesso em: 03 jun. 2022.

MANN, Traci et al. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. **American Psychologist**, v. 62, n. 3, p. 220, 2007. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0003-066X.62.3.220>. Acesso em: 05 mar. 2022

MARINHO, Fatima; PASSOS, Valéria Maria de Azeredo; FRANÇA, Elisabeth Barboza. Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 713-724, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000400005> Acesso em: 02 mar. 2022.

KERMACK, William O.; MCKENDRICK, A.G.; MCKINLAY, P.L. Death-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance. **The Lancet**, p. 698-703, mar. 1934. Reimpresso por **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 4, p.678-683, ago. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/30.4.678>. Acesso em: 7 jul. 2021.

KOLETZKO, Berthold et al. The Power of Programming and the Early Nutrition project: opportunities for health promotion by nutrition during the first thousand days of life and beyond. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 64, n. 3-4, p. 187-196, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000365017>. Disponível em: 11 mar. 2022.

MALLA, Catherine; AYLWARD, Paul; WARD, Paul. Knowledge translation for public health in low-and middle-income countries: a critical interpretive synthesis. **Global Health Research and Policy**, v. 3, n. 29, p. 1-12, out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41256-018-0084-9>. Acesso em: 23 mar. 2022.

MOLINARO, Monica L. et al. Translating developmental origins of health and disease in practice: health care providers' perspectives. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 12, n. 3, p. 404-410, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174420000483>. Acesso em: 17 mar. 2022.

NAGHAVI, Mohsen et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1151-1210, set. 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9). Acesso em: 03 mar. 2022.

NURUDDIN, Rozina; ALI, Akbar Shoukat; MOHAMMED, Nuruddin Badruddin. Time to adopt developmental origins of health and disease (DOHaD) science in Pakistan. **The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 69, n. 11, p. 1581-1583, 2019. Disponível em: https://ecommons.aku.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1767&context=pakistan_fhs_mc_chs_chs. Acesso em: 19 mar. 2022.

OYAMADA, M. et al. Development of understanding of DOHaD concepts in students during undergraduate health professional programs in Japan and New Zealand. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 9, n. 3, p.

253-259, jun.2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174418000338>. Acesso em: 17 mar. 2022.

PABLOS-MENDEZ, Ariel; SHADEMANI, Ramesh. Knowledge translation in global health. **Journal of Continuing Education in the Health Professions**, v. 26, n. 1, p. 81-86, mar. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chp.54>. Acesso em: 22 mar. 2022.

PADMANABHAN, Vasantha; CARDOSO, Rodolfo C.; PUTTABYATAPPA, Muraly. Developmental programming, a pathway to disease. **Endocrinology**, v. 157, n. 4, p. 1328-1340, abr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1003>. Acesso em: 10 mar. 2022.

PASCOAL, Gabriela de Freitas Laiber et al. Selenium Supplementation during Puberty and Young Adulthood Mitigates Obesity-Induced Metabolic, Cellular and Epigenetic Alterations in Male Rat Physiology. **Antioxidants**, v. 11, n. 5, p. 895, abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox11050895>. Acesso em: 04 jun. 2022.

PENKLER, Michael et al. DOHaD in science and society: emergent opportunities and novel responsibilities. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 10, n. 3, p. 268-273, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174418000892>. Acesso em: 11 mar. 2022.

PICÓ, Catalina et al. Lactation as a programming window for metabolic syndrome. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 51, n. 5, p. e13482, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eci.13482>. Acesso em: 15 mar. 2022.

POTI, Jennifer M.; BRAGA, Bianca; QIN, Bo. Ultra-processed food intake and obesity: what really matters for health—processing or nutrient content?. **Current Obesity Reports**, v. 6, n. 4, p. 420-431, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0285-4>. Acesso em: 07 mar. 2022.

RAVELLI, Anita C.J. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. **The Lancet**, v. 351, n. 9097, p. 173-177, jan. 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07244-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07244-9). Acesso em: 10 mar. 2022.

ROSEBOOM, Tessa J. Epidemiological evidence for the developmental origins of health and disease: effects of prenatal undernutrition in humans. **Journal of Endocrinology**, v. 242, n. 1, p. T135-T144, jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0683>. Acesso em: 10 mar. 2022.

ROSEBOOM, Tessa; DE ROOIJ, Susanne; PAINTER, Rebecca. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. **Early Human Development**, v. 82, n. 8, p. 485-491, ago. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001>. Acesso em: 10 mar. 2022.

SAFI-STIBLER, Sofiane; GABORY, Anne. Epigenetics and the Developmental Origins of Health and Disease: Parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 97, p. 172-180, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.09.008>. Acesso em: 15 mar. 2022.

SHOOK, Lydia L.; KISLAL, Sezen; EDLOW, Andrea G. Fetal brain and placental programming in maternal obesity: A review of human and animal model studies. **Prenatal Diagnosis**, v. 40, n. 9, p. 1126-1137, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pd.5724>. Acesso em: 11 mar. 2022.

STEIN, Aryeh D. et al. Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch Famine. **European Journal of Epidemiology**, v. 21, p. 759-765, nov. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9065-2>. Acesso em: 10 mar. 2022.

SUMITHRAN, Priya et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 67, n. 2, p. 91-92, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e318247c6f7>. Acesso em 04 mar. 2022.

UN. United Nations. **Resolution adopted by the General Assembly on 11 September 2015**. A/RES/70/1. New York: United Nations, out 2015. Disponível em: <http://unesco.hemsida.eu/wp-content/uploads/2015/12/Transforming-our-world-The-2030-Agenda-f-Sust-Dev.pdf>. Acesso em: 08 mar. 2022.

VALSAMAKIS, Georgios et al. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes and long-term metabolic consequences. **Hormones**, v. 14, n. 3, p. 345-357, jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1590>. Acesso em: 11 mar. 2022.

VASCONCELOS, Francisco de Assis Guedes de. A ciência da nutrição em trânsito: da nutrição e dietética à nutrigenômica. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 6, p. 935-945, dez. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000600001>. Acesso em: 02 mar. 2022.

VOS, Theo et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1211-1259, set. 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2). Acesso em: 02 mar. 2021.

WATERLAND, Robert A.; MICHELS, Karin B. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 27, p. 363-388, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705>. Acesso em: 12 mar. 2022.

WHO. World Health Organization. Noncommunicable diseases. Geneva, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Acesso em: 03 mar. 2022.

ZAMBRANO, Elena; KRAUSE, Bernardo; PAES, Antonio Marcus. The challenge of spreading DOHaD concept throughout Latin America. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 11, n. 5, p. 439-440, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174420000732>. Acesso em: 18 mar. 2022.