

# O PAPEL DE CORTICOIDES NA ONTOGENIA: De Imprinting / Programação no Desenvolvimento até a Velhice

**Viktor Ivanovitch Goudochnikov<sup>1</sup>**

## Resumo

É apresentada uma sucinta revisão do papel de glicocorticoides (GC) na regulação ontogênica. Os dados da literatura mostram claramente o papel importante de GC nos fenômenos de *imprinting*/programação perinatais, causadas por desnutrição e outros fatores estressantes, bem como nas transições entre as fases do desenvolvimento. Os resultados de nossos próprios estudos confirmam tanto alta sensibilidade aos GC de órgãos e células alvo no período perinatal, como a inibição do crescimento pelos GC, especialmente no desenvolvimento neonatal. A contribuição de GC para regulação do crescimento de órgãos reprodutivos durante a maturação sexual, porém, é bem menos expressiva. No que se refere ao papel de GC na velhice, parece que seu estudo deve ser feito junto com avaliação do papel de proteínas de choque térmico e outras proteínas que participam nas reações do estresse celular e nos fenômenos de hormese.

**Palavras chave:** Glicocorticóides. Ontogenia. Crescimento.

## ROLE OF GLUCOCORTICOIDS IN ONTOGENY: FROM DEVELOPMENTAL PROGRAMMING TO AGING

### Abstract

A brief overview is presented on the role of glucocorticoids (GC) in ontogenetic regulation. Literature data clearly show an important role of GC in perinatal programming induced by undernutrition and other stressors, as well as in developmental stage transitions. The results of our own studies confirm both high sensitivity to GC of target organs and cells in perinatal period and growth-inhibitory GC action, especially in early postnatal development. However, the contribution of GC to controlling reproductive organ growth during sexual maturation is much less expressive. What for GC role in aging, it seems to us that its exploration should be performed together with studies of heat shock and other stress proteins mediating cell stress response and hormetic phenomena.

**Keywords:** Glucocorticoids. Ontogeny. Growth.

<sup>1</sup> PhD em Bioquímica. Membro do Conselho da Sociedade Internacional para DOHaD, Santa Maria – RS. vitorig@yahoo.com.br

Nas últimas duas décadas foi alcançado um avanço significativo no esclarecimento dos mecanismos de *imprinting*/programação, causados por desnutrição no desenvolvimento (Barnes; Ozanne, 2011; Godfrey; Barker, 2001). Nos dias de hoje o papel de glicocorticoides (GC) em tais fenômenos pode ser considerado como bem estabelecido (Harris; Seckl, 2011; Langley-Evans, 2006). Apesar disso, a nosso ver existem ainda duas áreas pouco exploradas: 1) interações hormonais nos fenômenos de *imprinting*/programação durante o desenvolvimento e na regulação ontogênica; 2) interações entre mecanismos do estresse fisiológico e celular, de acordo com o conceito de Origens Desenvolvimentistas de Saúde e Doença (DOHaD). Assim, o presente estudo tem como objetivo efetuar uma sucinta revisão da literatura, chamando a atenção para nossas próprias pesquisas, feitas nos últimos 25 anos.

## A Contribuição de Corticoides para Biorregulação Ontogênica e Reações do Estresse Fisiológico

Se assumir que existem três principais sistemas regulatórios – nervoso, endócrino e imune – torna-se claro que GC são estrategicamente envolvidos nas interações destes sistemas (Chrousos, 2007). Dessa forma, quase todas as células do corpo humano ou de animais possuem os receptores de GC (Heitzer et al., 2007).

A partir de trabalhos pioneiros de Walter Cannon e Hans Selye nos anos 30 do século passado, é bem conhecido que GC, juntos com as catecolaminas, são os principais mediadores nas reações do estresse fisiológico. Mais que isso, GC e catecolaminas são considerados importantes componentes de carga alostática (McEwen; Seeman, 1999; Seeman et al., 2001). No que se refere à regulação ontogênica, os GC são importantes mediadores nas transições entre as fases do desenvolvimento (Wada, 2008), especialmente no preparo do feto para a vida pós-natal no final do período pré-natal (Liggins, 1994).

Este preparo pode ocorrer de modo fisiológico, mas ele pode ser também acelerado por agentes farmacológicos (Sloboda et al., 2005). Atualmente um grande número de mulheres gestantes e crianças recém-nascidas no mundo inteiro recebe injeções de GC sintéticos, primeiramente betametasona e dexametasona, para acelerar a maturação de pulmões e outros órgãos de feto/recém-nascido (Rajadurai; Tan, 2003). Deve ser prestada a atenção, no entanto, para possíveis consequências adversas de tal tratamento a longo prazo para a prole (Finer, 2000; Thorp et al., 2002). Nesse contexto, é importante compreender como os GC regulam alterações ontogênicas em diversos órgãos.

## O Papel de Corticoides no Desenvolvimento: os efeitos sobre as células cultivadas no processo de maturação

Nossos estudos pessoais foram realizados usando duas abordagens de modelos experimentais. A primeira delas comparou as células do fígado dos fetos de ratos e de animais pré-púberes “in vitro”; já a segunda abordagem estudou as células cultivadas de glândula hipófise de animais neonatais, pré-púberes e adultos.

Conseguimos mostrar que GC em separado estimulam a biossíntese de RNA e proteínas totais, bem como a produção de albumina de soro (AS) imunorreativa pelas células cultivadas do fígado dos fetos e de ratos pré-púberes (Baranova; Gudoshnikov; Fedotov, 1990; Fedotov; Baranova; Gudoshnikov, 1989). Além disso, os GC aumentaram sinergicamente a biossíntese de RNA total nas células do fígado fetal nos casos do uso conjunto com insulina e hormônio de crescimento (GH). Assim sendo, o velho dogma sobre a ação catabólica predominante dos GC evidentemente não funciona para as células do fígado de animais no processo de maturação.

Posteriormente observamos a estimulação por GC da secreção do hormônio de crescimento (GH) imunorreativo em culturas de células da glândula hipófise de ratos neonatais e adultos (Goudoch-

nikov; Mamayeva; Fedotov, 1996a; Gudoshnikov; Mamayeva; Fedotov, 1994). Os GC, porém, inibiram a biossíntese do DNA e de proteínas totais nas células de hipófise, com o grau de tal inibição apresentando-se maior nas culturas hipofisárias de ratos neonatais, em comparação com animais pré-púberes e adultos (Gudoshnikov; Fedotov, 1993). Além disso, a insulina aumentou a secreção do GH pelas células hipofisárias cultivadas de animais neonatais, mas inibiu a secreção do GH pelas células de ratos adultos. Mais que isso, a preincubação de células cultivadas de hipófise de ratos lactentes na presença de combinação de GC e L-triiodotironina causou a transição da ação de insulina sobre a secreção do GH do tipo estimulante para o inibidor (Fedotov; Mamayeva; Gudoshnikov, 1994).

Nossa abordagem dos estudos de células hipofisárias mostrou também que noradrenalina e GC estimularam sinergicamente a secreção do GH, mas inibiram a biossíntese do DNA e de proteínas totais (Fedotov; Goudochnikov, 1999; Goudochnikov; Mamayeva; Fedotov, 1996b; Gudoshnikov; Mamayeva; Fedotov, 1994).

## O Papel de Corticoides na Regulação do Crescimento Pós-Natal

Atualmente a inibição do crescimento corporal é considerada um dos principais efeitos adversos de GC no seu uso em clínica pediátrica (Fine, 1993; Hyams; Carey, 1988). Como foi referido na seção anterior, as abordagens de modelos experimentais estabeleceram que GC estimularam a secreção do GH e a produção de albumina de soro (AS) pelas células de hipófise e fígado respectivamente, bem como a biossíntese de RNA e proteínas totais nas células do fígado. Todos estes efeitos podem ser interpretados como compensatórios, com intuito de diminuir a ação inibitória de GC sobre o crescimento corporal.

Mesmo assim, foi importante utilizar a abordagem comparativa para estudos de efeitos dos GC “in vivo”. Em nossos trabalhos três injeções de de-

xametasona (1 a 2 mg/kg do peso corporal) ou metil-prednisolona (5 a 10 mg/kg) no período neonatal foram capazes de causar a inibição irreversível (ou parcialmente reversível) do crescimento somático nos ratos, entretanto o uso das mesmas doses de dexametasona no período pré-púbere causou somente pequena inibição temporária do crescimento corporal (Cassol; Goudochnikov, 2001; Goudochnikov, 1997; Goudochnikov; Vaccari; Dalmora, 1994).

Além disso, a administração de GC no período neonatal resultou em inibição do crescimento de vários órgãos: coração, pulmões, fígado, rins, bem como de timo, baço, glândulas suprarrenais e hipófise (Goudochnikov, 1997). É interessante que nos animais adultos que receberam injeções de GC no período neonatal, o peso relativo do coração (mg/g do peso corporal) foi significativamente mais alto do que nos ratos do grupo-controle (Goudochnikov; Forchesatto, 2007).

## Imprinting/Programação por Corticoides: os fenômenos pré- ou perinatais?

Passando alguns anos após o término de nossos estudos nos modelos “in vivo” e “in vitro”, finalmente reconhecemos a existência de conexões possíveis entre os nossos dados experimentais e fenômenos de *imprinting*/programação perinatais (Goudochnikov, 2006; Goudochnikov; Kroth, 2008). Naquela época, contudo, e até o momento atual, a atenção principal de pesquisadores foi atraída para a ação programadora pré-natal de GC (Harris; Seckl, 2011). Para nós desde o início foi evidente que em parte isso aconteceu porque a ideia dominante foi a modelagem de menor peso corporal ao nascer, como um dos principais parâmetros de estudos epidemiológicos, de acordo com o conceito de DOHaD (Godfrey; Barker, 2001).

Consideramos, no entanto, que a ação de GC, modelada nos ratos neonatais, revela de fato a programação perinatal, desde que o período neonatal nos ratos corresponde ao período fetal/pré-natal humano no terceiro trimestre de gravidez (Romi-

jn; Hofman; Gramsbergen, 1991). Mais que isso, apesar de que o cérebro de animais adultos é relativamente protegido da ação de GC em excesso pelo sistema transportador de P-glicoproteína da barreira hematoencefálica, mesmo assim a eficácia de tal proteção é bem menor no período perinatal, devido à imaturidade do sistema transportador de P-glicoproteína (Arya et al., 2006). Provavelmente, a modelagem de ação neonatal dos GC nos ratos corresponde melhor para recém-nascidos humanos prematuros (Goudochnikov, 2009). **E de fato, exatamente os recém-nascidos prematuros são especialmente susceptíveis para o risco das sequelas do tratamento com GC a curto e a longo prazo (Barrington, 2001; Raff, 2004).**

## O Papel de Corticoides nos Processos do Desenvolvimento, Crescimento e Maturação Sexual

Efetuamos também uma série de experimentos para avaliar os efeitos de GC sobre o crescimento e desenvolvimento de ratos pré-púberes e jovens adultos. Nestes casos foi necessário o uso de formas de ação prolongada dos GC sintéticos (acetato de dexametasona ou metil-prednisolona). Mostrou-se que ação inibitória de GC sobre o crescimento foi maior nos animais mais jovens (Pettenon; Cassol; Goudochnikov, 2002).

Desde que em alguns experimentos avaliamos de praxe o peso seco de diversos órgãos, foi possível o cálculo de Fração Aquosa do Peso de Órgão (FAPO). É bem interessante que GC diminuam o FAPO de órgãos-alvo, especialmente do timo, tanto nos experimentos agudos, como (em menor grau) na forma de seqüela a longo prazo (Goudochnikov; Weber, 2005; Weber; Goudochnikov, 2005). Sugerimos que tal desidratação de órgãos sob influência hormonal apresenta um mecanismo novo da ação inibitória de GC sobre o crescimento.

Por outro lado, apesar de que a administração de GC no período pré-púbere inibiu o crescimento do útero sob influência de gonadotropina ou estró-

geno e crescimento de próstata e vesículas seminais sob influência de andrógeno nos ratos, porém o peso relativo (mg/g do peso corporal) destes órgãos reprodutivos na presença de GC foi realmente maior do que na sua ausência (Dalmora et al., 1995; Goudochnikov et al., 1995; Rocha; Goudochnikov, 2000), mostrando desta maneira que o crescimento de tais órgãos é relativamente pouco sensível à ação inibitória de GC no período pré-púbere da maturação sexual.

É bem conhecido que GC tem um papel importante na maturação pós-natal de diferentes órgãos, especialmente no trato gastrointestinal (Henning, 1981). Além disso, em nossos estudos a administração neonatal de GC causou de modo precoce a abertura de olhos e aparecimento de dentes nos ratos lactentes (Goudochnikov, 2003). Assim sendo, surge a pergunta: A ação de GC no desenvolvimento pré-púbere pode ser considerada também como fenômeno de *imprinting*/programação ou não? Conforme Csaba et al., o *imprinting* tardio realmente existe (Csaba; Kovacs; Pallinger, 2003; Csaba et al., 2004). Mais que isso, Anatskaya et al. (2007) afirmam que poliploidização de células hepáticas nos ratinhos recém-desmamados pode se apresentar como período crítico para várias ações epigenéticas (Anatskaya et al., 2007). Se isso é verdadeiro, então o tratamento com GC pode contribuir também, pelo menos em alguns casos, para consequências a longo prazo, por exemplo, nos pacientes pediátricos, sobreviventes após o tratamento oncológico intensivo, até o estado adulto, e talvez mesmo até a velhice.

Vamos passar agora para outra parte da escala de idade na discussão de participação dos GC na regulação ontogênica.

## O Papel de Corticoides no Processo de Envelhecimento

Apesar de que vários autores mostraram que a concentração de GC no sangue pode aumentar durante o envelhecimento (Goudochnikov, 2011a), mesmo assim o papel de GC na velhice continua

pouco esclarecido. De fato, o procedimento dietético de restrição calórica que aumenta a duração da vida pode ao mesmo tempo aumentar, de modo paradoxal, a concentração de GC no sangue (Patel; Finch, 2002). Dessa forma, recentemente nossa atenção foi atraída para as assim chamadas proteínas de estresse que incluem as proteínas de choque térmico (HSP), metalotioneína, heme-oxigenase, tioredoxina, alfaB-cristalina, anexina/lipocortina e ubiquitina, bem como as enzimas MAPK induzidas pelo estresse (JNK e p38) e vários fatores de transcrição: HSF-1, HIF-1, NF-kappaB (Goudochnikov, 2011b). É importante que os níveis de HSP induzidas pelo estresse celular diminuam durante o envelhecimento (Fargnoli et al., 1990), portanto foi sugerido que o aumento da concentração de GC pode servir para compensar a diminuição relacionada à idade do conteúdo de HSP (Kroll, 2010).

No que se refere ao papel de proteínas de estresse no desenvolvimento, a situação aqui está ainda longe de ser esclarecida, apesar de que alguns dados possibilitam sugerir o papel importante de proteína-quinases induzidas pelo estresse nas transições entre as fases do desenvolvimento embrional (Rappolee, 2007). Além disso, o papel de proteínas de estresse nos fenômenos perinatais de *imprinting*/programação continua pouco estudado. Recentemente mostrou-se que o retardo intrauterino do crescimento pode causar o aumento do conteúdo de HSP na maior parte do intestino nos porquinhos recém-nascidos (Zhong et al., 2010). Devem ser feitos, no entanto, ainda muitos estudos para estabelecer o papel de proteínas de estresse nas consequências a longo prazo da desnutrição pré-natal (e talvez, neonatal) e de outros fatores estressantes adversos.

## Conclusão

Durante um tempo bastante prolongado o conceito de estresse fisiológico, com a participação do eixo hipotálamo – hipófise – glândulas suprarrenais e do sistema simpato-adrenomedular dominou a descrição de mecanismos possíveis de alterações

relacionadas à idade e dos fenômenos perinatais de *imprinting*/programação. Os fenômenos de hormese, contudo (Rattan, 2008; Vaiserman, 2010), indicam claramente a necessidade do uso de abordagem ampliada, na base da consideração do conceito de estresse celular e de alterações nos níveis das proteínas de estresse, como mecanismos que explicam a regulação ontogênica (Kassahn et al., 2009; Kultz, 2003). Além disso, é importante frisar que GC agem não em separado, mas em combinação com outros hormônios (insulina, leptina), citocinas (por exemplo, interleucinas) e outras substâncias bioativas, contribuindo em conjunto para a regulação ontogênica. Apesar de que é bem complicado estudar interações entre mais de dois biorreguladores ao mesmo tempo, consideramos que isso é inevitável, mesmo tendo em conta que tais problemas podem ser dificultados enormemente pela complexidade de reações do estresse celular. É bem provável que a Biologia e a Medicina sistêmica possam nos ajudar na solução destes problemas.

## Referências

- ANATSKAYA, O. V. et al. Impact of neonatal cryptosporidial gastroenteritis on epigenetic programming of rat hepatocytes. *Cell Biology International*, v. 31, n. 4, p. 420-427, 2007.
- ARYA, V. et al. Contrary to adult, neonatal rats show pronounced brain uptake of corticosteroids. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 34, n. 6, p. 939-942, 2006.
- BARANOVA, I. N.; GUDOSHNIKOV, V. I.; FEDOTOV, V. P. Hormonal regulation of serum albumin production by pre- and postnatal rat hepatocytes in culture. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, Moscow, v. 109, n. 6, p. 777-780, 1990.
- BARNES, S. K.; OZANNE, S. E. Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, v. 106, n. 1, p. 323-336, 2011.

- BARRINGTON, K. J. Hazards of systemic steroids for ventilator-dependent preterm infants: what would a parent want? *Canadian Medical Association Journal*, v. 165, n. 1, p. 33-34, 2001.
- CASSOL, V.; GOUDOCHNIKOV, V. I. Retardo do crescimento, sem alteração do consumo de ração, nos ratos jovens tratados com glicocorticóide no período neonatal. *Revista Contexto & Saúde* (Ijuí), v. 1, n. 1, p. 113-120, 2001.
- CHROUSOS, G. P. Organization and integration of the endocrine system. *Sleep Medicine Clinics*, v. 2, n. 2, p. 125-145, 2007.
- CSABA, G.; KOVACS, P.; PALLINGER, E. Prolonged effect of the tricyclic antidepressant, mianserin on the serotonin and histamine content of young rats' white blood cells and mast cells. A case of late-imprinting. *Pharmacological Research*, v. 48, n. 5, p. 457-460, 2003.
- CSABA, G. et al. Effect of treatment at weaning with the serotonin antagonist mianserin on the brain serotonin and cerebrospinal fluid nocistatin level of adult female rats: a case of late imprinting. *Life Sciences*, v. 75, n. 8, p. 939-946, 2004.
- DALMORA, S. L. et al. Effects of dexamethasone on gonadotropin- and sex steroid-induced growth of target organs in reproductive system of rats. *Revista Cubana de Farmacia*, v. 30, Supl. Especial, p. 140-141, 1995.
- FARGNOLI, J. et al. Decreased expression of heat shock protein 70 mRNA and protein after heat treatment in cells of aged rats. *Proceedings of National Academy of Sciences of USA*, v. 87, n. 2, p. 846-850, 1990.
- FEDOTOV, V. P.; BARANOVA, I. N.; GUDOSHNIKOV, V. I. [Hormonal regulation of total RNA and protein biosyntheses in cultured liver cells from fetal and postnatal rats]. *Problemy Endocrinologii* (Moscow), v. 35, n. 3, p. 54-58, 1989 (in Russian).
- FEDOTOV, V. P.; MAMAYEVA, T. V.; GUDOSHNIKOV, V. I. Age-specific effects of insulin on the secretion of somatotrophic hormone. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* (Moscow), v. 113, n. 3, p. 307-310, 1994.
- FEDOTOV, V. P.; GOUDOCHNIKOV, V. I. *The role of catecholamines in neurohumoral influences on cultured rat pituitary cells: high sensitivity in early postnatal development and interactions with glucocorticoid hormone.* In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CHROMAFFIN CELL BIOLOGY, 10., Bergen, 1999. p. 180.
- FINE, R. N. Corticosteroids and growth. *Kidney International*, v. 44, Suppl. 43, p. S59-S61, 1993.
- FINER, N. N. Postnatal steroids: short-term gain, long-term pain? *Journal of Pediatrics*, v. 137, n. 1, p. 9-13, 2000.
- GODFREY, K. M.; BARKER, D. J. P. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition*, v. 4, n. 2B, p. 611-624, 2001.
- GOUDOCHNIKOV, V. I. Patogênese de retardo do crescimento induzido por glicocorticóides, avaliada nos estudos experimentais, usando animais de laboratório e culturas de células como modelos. *News-Lab*, São Paulo, n. 22, p. 90-100, 1997.
- GOUDOCHNIKOV, V. I. *Distúrbios no estado adulto após exposição excessiva perinatal aos glicocorticóides.* In: CONGRESSO DE STRESS DA ISMA-BR, 6., Porto Alegre, 2006.
- GOUDOCHNIKOV, V. I. Glucocorticoid programming: prenatal or perinatal? *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, v. 1, Suppl. 1, p. S182-S183, 2009.
- GOUDOCHNIKOV, V. I. The role of glucocorticoids in aging and age-related pharmacotherapy. *Advances in Gerontology*, St. Petersburg, v. 24, n. 1, p. 48-53, 2011a.
- GOUDOCHNIKOV, V. I. *Mediadores hormonais e proteínas de estresse: interrelações na ontogenia e filogenia.* In: CONGRESSO DE STRESS DA ISMA-BR, 11. Porto Alegre, 2011b.
- GOUDOCHNIKOV, V. I.; DALMORA, S. L.; ROCHA, M. I. U. M. General catabolic activity of glucocorticoids does not interfere with growth-regulatory effects of sex steroid hormones on target reproductive organs in prepubertal rats. In: REUNIÃO ANNUAL DA FESBE, 10. Serra Negra, 1995, p. 203.
- GOUDOCHNIKOV, V. I.; FORCHESATTO, A. J. The importance of experimental modeling for drug surveillance of ontogeny: focus on cardiorenal alterations caused by glucocorticoids. In: BRAZILIAN CONGRESS ON LABORATORY ANIMAL SCIENCE, 10. São Paulo: Cobeia, 2007.

- GOUDOCHNIKOV, V. I.; KROTH, E. A. F. O papel de corticóides na programação fetal/precoce da síndrome metabólica. *Diabetes Clínica*, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 55-59, 2008.
- GOUDOCHNIKOV, V. I.; MAMAYEVA, T. V.; FEDOTOV, V. P. Study on the control of growth hormone secretion in early postnatal development by means of rat pituitary cell cultures. *Medicina*, Buenos Aires, v. 56, n. 5/2, p. 613-614, 1996a.
- GOUDOCHNIKOV, V. I.; MAMAYEVA, T. V.; FEDOTOV, V. P. Cultured pituitary cells of developing rats as model systems for studying molecular mechanisms of growth regulation by hormones and neurohumoral factors. *Noticiero de Biología*, Santiago, v. 4, n. 4, p. A348, 1996b.
- GOUDOCHNIKOV, V. I.; VACCARI, S. F.; DALMORA, S. L. Pituitary gland may be an important target in the mechanism of growth inhibition after neonatal treatment of rats by glucocorticoid hormone. *Neuroendocrinology*, v. 60, Suppl. 1, p. 59, 1994.
- GOUDOCHNIKOV, V. I.; WEBER, C. Combined action of glucocorticoid and benzodiazepine on water content in target organs of rats. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, Supl. 1, p. 231, 2005.
- GOUDOCHNIKOV, V. I. et al. Efeitos de corticóides sobre maturação tecidual in vivo e em culturas de células. In: JORNADA DE PESQUISA DA UNIJUÍ, 8. Ijuí: Ed. Unijuí, 2003, p. 30-31.
- GUDOSHNIKOV, V. I.; FEDOTOV, V. P. The heightened sensitivity of hypophyseal cells of neonatal rats to corticosteroids. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, Nova York, v. 23, n. 2, p. 107-111, 1993.
- GUDOSHNIKOV, V. I.; MAMAYEVA, T. V.; FEDOTOV, V. P. [Steroid hormone and noradrenaline effects on somatotrophic hormone secretion by primary cultures of hypophyseocytes of rats of different ages]. *Problemy Endocrinologii*, Moscow, v. 40, n. 1, p. 39-41, 1994 (in Russian).
- HARRIS, A.; SECKL, J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Hormones and Behavior*, v. 59, n. 3, p. 279-289, 2011.
- HEITZER, M. D. et al. Glucocorticoid receptor physiology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 8, n. 4, p. 321-330, 2007.
- HENNING, S. J. Postnatal development: coordination of feeding, digestion, and metabolism. *American Journal of Physiology*, v. 241, n. 3, p. G199-G214, 1981.
- HYAMS, J. S.; CAREY, D. E. Corticosteroids and growth. *Journal of Pediatrics*, v. 113, n. 2, p. 249-254, 1988.
- KASSAHN, K. S. et al. Animal performance and stress responses and tolerance limits at different levels of biological organization. *Biological Reviews*, v. 84, n. 2, p. 277-292, 2009.
- KROLL, J. Correlations of plasma cortisol levels, chaperone expression and mammalian longevity: a review of published data. *Biogerontology*, v. 11, n. 4, p. 495-499, 2010.
- KULTZ, D. Evolution of the cellular stress proteome: from monophyletic origin to ubiquitous function. *Journal of Experimental Biology*, v. 206, n. 18, p. 3.119-3.124, 2003.
- LANGLEY-EVANS, S. C. Developmental programming of health and disease. *Proceedings of Nutrition Society*, v. 65, n. 1, p. 97-105, 2006.
- LIGGINS, G. C. The role of cortisol in preparing the fetus for birth. *Reproduction Fertility and Development*, v. 6, n. 2, p. 141-150, 1994.
- McEWEN, B. S.; SEEMAN, T. Protective and damaging effects of mediators of stress: elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Annals of New York Academy of Sciences*, v. 896, p. 30-47, 1999.
- PATEL, N. V.; FINCH, C. E. The glucocorticoid paradox of caloric restriction in slowing brain aging. *Neurobiology of Aging*, v. 23, n. 5, p. 707-717, 2002.
- PETTENON, R.; CASSOL, V.; GOUDOCHNIKOV, V. I. Comparação dos efeitos de glicocorticoide sobre os órgãos alvo nos ratos de diferentes idades. *Revista Contexto & Saúde*, Ijuí, v. 2, n. 3, p. 105-113, 2002.
- RAFF, H. Neonatal dexamethasone therapy: short- and long-term consequences. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 351-352, 2004.

- RAJADURAI, V. S.; TAN, K. H. The use and abuse of steroids in perinatal medicine. *Annals of Academy of Medicine Singapore*, v. 32, n. 3, p. 324-334, 2003.
- RAPPOLEE, D. A. Impact of transient stress and stress enzymes on development. *Developmental Biology*, v. 304, n. 1, p. 1-8, 2007.
- RATTAN, S. I. S. Hormesis in aging. *Ageing Research Reviews*, v. 7, n. 1, p. 63-78, 2008.
- ROCHA, M. I. U. M.; GOUDOCHNIKOV, V. I. Atividade biológica da dexametasona, gonadotrofina e estradiol sobre o sistema reprodutor. *Revista do Centro de Ciências da Saúde*, Santa Maria, v. 26, n. 1/2, p. 29-35, 2000.
- ROMIJN, H. J.; HOFMAN, M. A.; GRAMSBERGEN, A. At what age is the developing cerebral cortex of the rat comparable to that of the full-term newborn human baby? *Early Human Development*, v. 26, n. 1, p. 61-67, 1991.
- SEEMAN, T. E. et al. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proceedings of National Academy of Sciences of USA*, v. 98, n. 8, p. 4.770-4.775, 2001.
- SLOBODA, D. M. et al. Synthetic glucocorticoids: antenatal administration and long-term implications. *Current Pharmaceutical Design*, v. 11, n. 11, p. 1.459-1.472, 2005.
- THORP, J. A. et al; Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstetrics and Gynecology*, v. 99, n. 1, p. 101-108, 2002.
- VAISERMAN, A.M. Hormesis, adaptive epigenetic reorganization, and implications for human health and longevity. *Dose-Response*, v. 8, n. 1, p. 16-21, 2010.
- WADA, H. Glucocorticoids: mediators of vertebrate ontogenetic transitions. *General and Comparative Endocrinology*, v. 156, n. 3, p. 441-453, 2008.
- WEBER, C.; GOUDOCHNIKOV, V.I. A influência a longo prazo de corticóide e benzodiazepínico injetados no período neonatal sobre o conteúdo de água nos órgãos de ratos. In: *Farmapolis*, Joinville, 13, p. 38, 2005.
- ZHONG, X. et al. Heat shock protein 70 is upregulated in the intestine of intrauterine growth retardation piglets. *Cell Stress and Chaperones*, v. 15, n. 3, p. 335-342, 2010.

Recebido em: 3/9/2013

Aceito em: 16/10/2013