

## **Programação perinatal e risco de doenças crônicas: Impactos metabólicos, cardiovasculares, renais e neuroimunes na vida adulta**

**Perinatal programming and risk of chronic diseases: Metabolic, cardiovascular, renal, and neuroimmune impacts in adulthood**

**Programación perinatal y riesgo de enfermedades crónicas: Impactos metabólicos, cardiovasculares, renales y neuroinmunes en la edad adulta**

Recebido: 08/01/2026 | Revisado: 15/01/2026 | Aceitado: 15/01/2026 | Publicado: 16/01/2026

**Isabela Rocha Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2761-7219>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: [isabela.rocha.ribeiro91@gmail.com](mailto:isabela.rocha.ribeiro91@gmail.com)

**João Pedro Silva Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6398-3897>

Universidade de Taubaté, Brasil

E-mail: [joaopedrosamed2018@gmail.com](mailto:joaopedrosamed2018@gmail.com)

**Gilson Fernandes Ruivo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9388-8111>

Universidade de Taubaté, Brasil

E-mail: [gfruiivo@gmail.com](mailto:gfruiivo@gmail.com)

### **Resumo**

O período perinatal compreende da concepção até o sétimo dia depois do parto, sendo período de formação fetal, cujas influências podem repercutir na vida pós-parto. Fase biologicamente crítica, na qual mecanismos adaptativos mediados por processos epigenéticos, metabólicos, hormonais e inflamatórios moldam de forma duradoura a funcionalidade dos sistemas orgânicos. Perturbações nesse intervalo, incluindo prematuridade, retardo no crescimento intrauterino (RCIU), disfunções metabólicas maternas, alterações na microbiota e exposições ambientais podem exercer impacto na maturação renal, cardiovascular, pulmonar, neuroendócrina e imunometabólica, com risco para o desenvolvimento de doenças crônicas ao longo da vida, como a Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a Doença Renal Crônica (DRC). Este estudo teve como objetivo descrever as influências mais impactantes na gestação e pós-natal inicial e as consequências na vida adulta. Realizou-se uma revisão integrativa, com artigos entre 2020 a 2025, na base de dados Pubmed, da língua inglesa, com as palavras chaves: *Perinatal Care*, *Chronic Disease* e *Chronic Kidney Disease*. Destaque para os mecanismos biológicos subjacentes à programação fetal adversa, com ênfase nas interfaces entre metabolismo, hemodinâmica, inflamação e sinalização celular. Os resultados reforçam que o ambiente perinatal atua como determinante fundamental da saúde adulta, evidenciando a necessidade de estratégias preventivas e medidas direcionadas à proteção metabólica e ambiental da gestante e recém-nascido. A prematuridade, RCUI, baixo peso ao nascer, obesidade e DM maternas são os principais agentes que impactam o ambiente perinatal e ampliam risco para doenças crônicas, principalmente DM, HAS, DRC e obesidade.

**Palavras-chave:** Assistência perinatal; Doença crônica; Nefropatias.

### **Abstract**

The perinatal period spans from conception to the seventh day after delivery, being a period of fetal formation whose influences can have repercussions in postnatal life. A biologically critical phase, in which adaptive mechanisms mediated by epigenetic, metabolic, hormonal, and inflammatory processes durably shape the functionality of organic systems. Perturbations during this interval, including prematurity, intrauterine growth restriction (IUGR), maternal metabolic dysfunctions, alterations in the microbiota, and environmental exposures can impact renal, cardiovascular, pulmonary, neuroendocrine, and immunometabolic maturation, posing a risk for the development of chronic diseases throughout life, such as Diabetes Mellitus (DM), Systemic Arterial Hypertension (SAH), and Chronic Kidney Disease (CKD) may occur. This study aimed to describe the most impactful influences during pregnancy and early postnatal life and their consequences in adult life. An integrative review was conducted, with articles from 2020 to 2025, in the PubMed database, in the English language, with the keywords: *Perinatal Care*, *Chronic Disease*, and *Chronic Kidney Disease*. Emphasis is placed on the biological mechanisms underlying adverse fetal programming, with a focus on the interfaces between metabolism, hemodynamics, inflammation, and cellular signaling. The results reinforce that the perinatal environment acts as a fundamental determinant of adult health, highlighting the need for preventive strategies aimed at metabolic and environmental protection of the pregnant woman and newborn. Prematurity, IUGR, low birth

weight, maternal obesity, and maternal DM are the main agents that impact the perinatal environment and increase the risk for chronic diseases, mainly DM, SAH, CKD, and obesity.

**Keywords** Perinatal care; Chronic disease; Kidney diseases.

### Resumen

El período perinatal comprende desde la concepción hasta el séptimo día después del parto, siendo un período de formación fetal, cuyas influencias pueden repercutir en la vida posparto. Mecanismos adaptativos mediados por procesos epigenéticos, metabólicos, hormonales e inflamatorios moldean de forma duradera la funcionalidad de los sistemas orgánicos. Perturbaciones incluyendo prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), disfunciones metabólicas maternas, alteraciones en la microbiota y exposiciones ambientales pueden ejercer impacto en la maduración renal, cardiovascular, pulmonar, neuroendocrina e inmunometabólica, con riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas en la edad adulta, como la Diabetes Mellitus (DM), la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) y la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Este estudio tuvo como objetivo describir las influencias más impactantes en el período perinatal y las consecuencias en la vida adulta. Se realizó una revisión integrativa, con artículos entre 2020 a 2025, en la base de datos PubMed, de la lengua inglesa, con las palabras clave: Perinatal Care, Chronic Disease y Chronic Kidney Disease. Se destaca para los mecanismos biológicos subyacentes a la programación fetal adversa, con énfasis en las interfaces entre metabolismo, hemodinámica, inflamación y señalización celular. Los resultados refuerzan que el ambiente perinatal actúa como determinante fundamental de la salud adulta, evidenciando la necesidad de estrategias preventivas dirigidas a protección metabólica y ambiental de la gestante y el recién nacido. La prematuridad, RCIU, bajo peso al nacer, obesidad y DM maternas son los principales agentes que impactan el ambiente perinatal y amplían riesgo para enfermedades crónicas, principalmente DM, HAS, ERC y obesidad.

**Palabras clave:** Atención perinatal; Enfermedad crónica; Enfermedades renales.

## 1. Introdução

A prevalência de doenças crônicas como a obesidade, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM) e a Doença Renal Crônica (DRC) têm aumentado nos últimos anos. A DRC se caracteriza como uma das principais causas de morte não transmissível, afetando cerca de 10% da população mundial (Kanbay et al., 2023). Na busca por entender a origem das doenças crônicas prevalentes no adulto, pesquisadores exploraram a hipótese de que o risco dessas doenças era influenciado pela interação entre genes e fatores ambientais durante o início da vida, em especial, no período perinatal. Observou-se uma relação entre condições intrauterinas não ideais (como restrição do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer) e o aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas na idade adulta. Este é conhecido como a teoria da Origem do Desenvolvimento da Saúde e da Doença (DOHaD) (Kanbay et al., 2023).

A compreensão contemporânea das origens das doenças crônicas ao longo do ciclo de vida tem sido profundamente influenciada pelos avanços DOHaD. Essa perspectiva estabelece que o organismo fetal não se desenvolve de maneira estática, mas responde dinamicamente aos estímulos ambientais maternos por meio de mecanismos integrados envolvendo epigenética, metabolismo, hemodinâmica, sinalização celular e remodelamento tecidual. Tais adaptações podem conferir vantagens imediatas de sobrevivência intrauterina; contudo, quando persistem após o nascimento, frequentemente resultam em vulnerabilidades biológicas que predis põem indivíduos ao desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta (Kanbay et al., 2023).

O período perinatal abrange desde a 22ª semana de gestação até o sétimo dia após o parto e é uma janela crítica para o indivíduo. Considerado como uma fase em que ocorrem programações imunológicas e metabólicas que podem influenciar o desenvolvimento de doenças e a imunidade na idade adulta. No período perinatal ocorre intensa diferenciação e maturação de sistemas altamente sensíveis, como os sistemas renal, cardiovascular, neuroendócrino, respiratório e imunometabólico. Interferências nesse intervalo crítico, como prematuridade, retardo do crescimento intrauterino (RCIU), insuficiência placentária, hiperglicemia materna, obesidade gestacional, inflamação sistêmica ou exposição a agentes tóxicos, podem perturbar processos fundamentais, como a nefrogênese, angiogênese, mielinização, maturação pulmonar e estabelecimento da microbiota. Tais perturbações repercutem na estruturação de eixos fisiológicos de longo prazo, condicionando o risco de HAS, obesidade, DM tipo 2, DRC, doenças pulmonares e comprometimentos neurocognitivos (Bellalta et al., 2024).

O ambiente perinatal é um dos principais objetos de estudo nesse contexto, visto que pode ser influenciado por diversos fatores, como a dieta materna (incluindo restrições, deficiências de nutrientes e alimentação excessiva), exposição a fármacos e substâncias nocivas, doenças crônicas parentais, como a obesidade materna e o diabetes gestacional, entre outros (Bellalta et al., 2024).

Os fatores acima descritos podem estar direta ou indiretamente relacionados ao desenvolvimento de condições de mau prognóstico obstétrico, como a prematuridade, a restrição do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer (Crump, 2020).

Por sua vez, essas condições adversas do neonato estão fortemente associadas a maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a HAS, DM, dislipidemia, doenças respiratórias, além de distúrbios obstrutivos, complicações infecciosas, doenças gastrointestinais e distúrbios do neurodesenvolvimento, como a epilepsia (Fanni et al., 2021).

A fim de avaliar o grau de influência do período perinatal sobre as doenças crônicas na vida adulta foram avaliados diferentes aspectos que ocorrem nesse intervalo de tempo, como a nefrogênese, a programação de tecido adiposo e a formação da microbiota intestinal e respiratória. O objetivo era compreender como diferentes fatores influenciam essas fases do desenvolvimento do neonato e as consequências no adulto (Duke & Lovering, 2020). O papel da epigenética emerge como elemento central nesse processo. Alterações em padrões de metilação do DNA, modificações de histonas e regulação pós-transcricional mediada por microRNAs modulam de forma persistente a expressão gênica, influenciando a resposta metabólica, o balanço inflamatório e a capacidade adaptativa dos tecidos (Bellalta et al., 2024). Além disso, evidências recentes demonstram que a comunicação entre microbiota materna e desenvolvimento fetal exerce função determinante na maturação imunológica e no estabelecimento de circuitos neuroendócrinos. Em paralelo, fatores ambientais mais amplos — como poluição atmosférica, desreguladores endócrinos e instabilidade nutricional, têm sido incorporados ao modelo explicativo das doenças crônicas perinatalmente programadas (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024).

Nesse contexto, torna-se essencial revisar criticamente as evidências disponíveis sobre como o ambiente perinatal influencia a trajetória fisiopatológica de múltiplos sistemas orgânicos. A síntese atualizada da literatura permite compreender não apenas associações epidemiológicas, mas também os mecanismos biológicos que conectam eventos precoces a desfechos crônicos. Assim, este trabalho busca integrar os principais achados recentes, consolidando as bases científicas que sustentam o papel do período perinatal como um determinante central da saúde na vida adulta.

O objetivo deste trabalho é avaliar os avanços e limitações presentes na literatura e criar uma base para fomentar novas pesquisas. Com isso, esse trabalho almejou auxiliar na criação de estratégias de prevenção direcionadas aos mecanismos e fatores de risco relacionados às doenças crônicas.

## 2. Metodologia

Essa pesquisa consiste em uma revisão integrativa de literatura de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados, e qualitativa em relação à discussão dos artigos selecionados (Mattos, 2015; Soares et al., 2014; Crossetti, 2012). A presente revisão integrativa foi conduzida com o objetivo de sintetizar, de maneira estruturada e crítica, as evidências contemporâneas relacionadas às influências do período perinatal no risco de desenvolvimento de doenças crônicas ao longo da vida. O procedimento metodológico seguiu as etapas clássicas para revisões integrativas — formulação da pergunta de pesquisa, definição das estratégias de busca, seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação crítica e síntese dos achados — assegurando rigor e transparência no processo.

Formulou-se como questão norteadora: “Quais mecanismos biológicos e exposições perinatais contribuem para a programação de doenças crônicas na vida adulta, segundo as evidências publicadas entre 2020 e 2025. Com base nessa pergunta, foram definidos descritores e termos combinados por operadores booleanos, sendo selecionados artigos na base de dados *National Library of Medicine* (PubMed/Medline), no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2025. Foram utilizadas

combinações em língua inglesa dos seguintes descritores indexados na base de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): *Perinatal Care*; *Chronic Disease*, *Chronic Kidney Disease* e *Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)*.

Os artigos foram escolhidos pelos autores de forma independente através da leitura do resumo e análise de relevância e coerência com o tema proposto. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra, sendo excluídos aqueles que não correspondiam ao tema e o restante compõe a presente revisão.

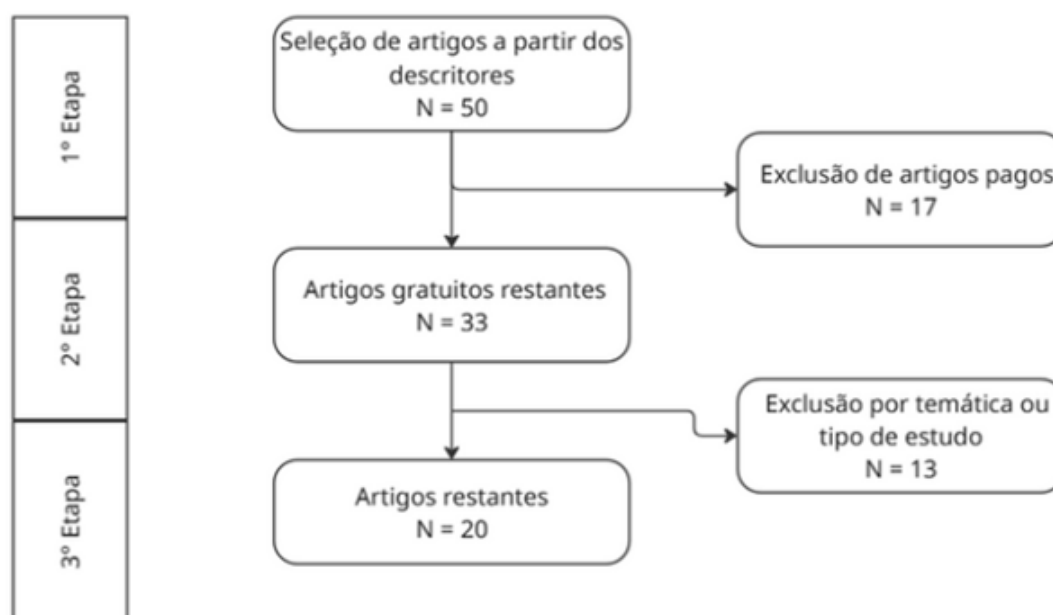
Foram incluídos: estudos originais observacionais (coortes, casos-controles e estudos transversais), revisões sistemáticas, revisões integrativas, revisões narrativas com fundamentação teórica consolidada, sendo artigos publicados em inglês e com acesso integral. A seleção totalizou 50 artigos. Destes, foram excluídos os artigos duplicados, editoriais, cartas, relatos de caso isolados, estudos cuja temática não se relacionava diretamente ao período perinatal e publicações sem clareza metodológica ou com dados insuficientes para interpretação crítica pagos, e que não fossem revisões bibliográficas, sistemáticas, integrativas e estudos transversais. Além disso, foram retiradas as pesquisas que não respeitassem algum dos critérios de inclusão relatados, restando ao final 20 artigos. A Figura 1, a seguir, apresenta o processo de seleção dos artigos para o estudo.

Foram coletados 50 artigos de forma independente, através da análise do resumo, com relevância e coerência de acordo com o tema proposto e com a busca das palavras-chave “*Perinatal Care*”; “*Chronic Disease*” e “*Chronic Kidney Disease*”.

Foram excluídos artigos sem texto completo disponível, e aqueles onde o uso de filtros para selecionar as palavras-chave não eram pertinentes. Os 20 restantes preencheram integralmente os critérios de inclusão e compuseram o corpo final da pesquisa, sendo submetidos a uma leitura integral e utilizados para a confecção da presente revisão. De cada estudo selecionado foram extraídos dados referentes à população investigada, tipo de exposição perinatal, desfechos avaliados, mecanismos fisiológicos propostos e principais conclusões. A síntese final foi organizada de forma descritiva e analítica, buscando evidenciar padrões, convergências e lacunas presentes na literatura atual.

A condução do processo de busca e seleção seguiu os princípios do modelo PRISMA Adaptado, adequado para revisões integrativas, permitindo a visualização transparente das etapas de identificação, triagem e elegibilidade dos estudos. O fluxograma correspondente é apresentado ao final desta seção, reforçando a rastreabilidade das decisões metodológicas. (Vide Figura 1)

**Figura 1** - Fluxograma da seleção dos artigos anexados no estudo.



Fonte: Autoria própria. Adaptado de Page et al., (2022).

Os dados foram analisados qualitativamente por meio de síntese narrativa e categorização temática dos estudos incluídos, considerando exposições perinatais, mecanismos biológicos e desfechos em saúde na vida adulta. A interpretação dos achados foi discutida entre os autores, buscando consenso conceitual e redução de vieses interpretativos.

### 3. Resultados

Foram avaliados um total de 50 artigos para o presente estudo. Sendo dividido nas seguintes etapas para a sistematização conforme a Figura 1:

Etapas 1: Seleção de artigos com base nos descritores (50 artigos total).

Etapas 2: Exclusão de artigos pagos (33 artigos restantes).

Etapas 3: Exclusão de artigos que não se adequassem inteiramente ao tema ou tipos de estudos (20 artigos).

Nessa revisão integrativa buscou-se, na literatura, a relação entre o ambiente perinatal e a evolução das doenças crônicas e degenerativas na vida adulta, além de suas implicações sobre complicações clínicas em aparelhos e sistemas. Nesse contexto, os resultados obtidos a partir da análise dos artigos reforçam que o ambiente perinatal atua como determinante fundamental da saúde adulta, evidenciando a necessidade de estratégias preventivas e medidas direcionadas à proteção metabólica e ambiental da gestante e recém-nascido. Os artigos selecionados para esta revisão proporcionam maior compreensão sobre o impacto que condições como a prematuridade, RCU, baixo peso ao nascer, obesidade e DM maternas promovem no ambiente perinatal, ampliando o risco para doenças crônicas, principalmente DM, HAS, DRC e obesidade.

A pesquisa inclui diversas técnicas de estudo, tais como revisão de literatura, relato de caso, caso-controle e análises transversais, demonstrando as diversas relações existentes entre o ambiente perinatal e o desenvolvimento das doenças crônicas e degenerativas na vida adulta.

A Tabela 1 apresenta os artigos incluídos na pesquisa sobre o tema, selecionados pelo processo apresentado na Figura 1. Esse material proporciona um espectro da literatura científica em relação ao tema do estudo, no período entre 2020 a 2025, e enfatiza a relevância desse tema como preocupação para a população, especialmente pelo risco de complicações na vida adulta. Dessa forma, pretende-se demonstrar uma visão dos estudos disponíveis na literatura, de acordo com os critérios de seleção abordados. A tabela inclui, respectivamente, o ano de publicação, autoria principal, título e conclusão de cada estudo.

A síntese dos estudos incluídos nesta revisão demonstra, de forma consistente, que o período perinatal estabelece um eixo de vulnerabilidade biológica no qual múltiplas exposições ambientais, metabólicas e inflamatórias convergem para modular trajetórias fisiopatológicas de longo prazo. Assim, a interpretação integrada dos achados reforça que não se trata de associações isoladas entre condições gestacionais e desfechos futuros, mas de um complexo sistema de interações que remodela permanentemente a arquitetura funcional dos principais sistemas orgânicos.

Um dos pilares centrais explicativos diz respeito aos mecanismos epigenéticos, que emergem como mediadores fundamentais entre exposições ambientais precoces e a expressão gênica persistente ao longo da vida. Alterações em padrões de metilação do DNA, modificações de histonas e oscilações na regulação por microRNAs modulam processos essenciais como angiogênese, nefrogênese, adipogênese, neuroplasticidade e maturação imunológica. Essa reprogramação molecular complementar às adaptações metabólicas resulta em fenótipos fisiológicos distintos que, embora inicialmente voltados à sobrevivência fetal, frequentemente se tornam desajustados no ambiente pós-natal, contribuindo para a gênese de doenças crônicas.

**Tabela 1** - Artigos que compõem a base da pesquisa.

<b>Autor (es), Ano de publicação e Título do artigo</b>	<b>Conclusão</b>
Alvarez-Elias, Brenner & Luyckx, 2024. <i>Climate change and its influence in nephron mass</i>	O risco de nascimentos pré-termo e de baixo peso ao nascer são maiores em países com condições econômicas reduzidas, pois são regiões mais suscetíveis aos impactos climáticos e suas consequências. Essas intempéries são fatores que favorecem ambas as situações mencionadas causando estresse renal, diminuição do número de néfrons já ao nascimento e favorece o desenvolvimento de doenças renais ao longo da vida.
Bellalta et al., 2024. <i>The role of mesenchymal stem cells in early programming of adipose tissue in the offspring of women with obesity</i>	A obesidade materna pode causar adaptação fetal por meio da programação de diversas vias metabólicas incluindo a adipogênese, associada ao desenvolvimento de obesidade na vida adulta.
Catassi et al., 2024. <i>The importance of gut microbiome in the perinatal period</i>	O período perinatal tem influência relevante na formação do microbioma neonatal, com implicações relevantes na saúde a longo prazo. Entre esses fatores modificadores estão a dieta materna, práticas alimentares e tipo de parto, gerando repercussões no desenvolvimento neurológico, no sistema imune e no metabolismo infantil.
Chevalier, 2020. <i>Bioenergetic Evolution Explains Prevalence of Low Nephron Number at Birth: Risk Factor for CKD</i>	A doença renal crônica é uma doença de presença global e sua prevenção inclui o cuidado pré-natal e pós-natal. Além disso, o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico de injúria renal, como biomarcadores, imagens ou genética, a fim de identificar a diminuição da nefrogênese, são essenciais para a prevenção e intervenções precoces ao desenvolvimento da doença.
Collaco, Aoyama, Rice & McGrath-Morrow, 2021. <i>Influences of environmental exposures on preterm lung disease</i>	Indivíduos que nasceram de partos prematuros desenvolvem fenótipos de doenças respiratórias que persistem na vida adulta. Isto ocorre pois estes desenvolvem menor função pulmonar que reduz sua expectativa de vida, sendo necessário estimular fatores ambientais que mitiguem o dano ao órgão e melhorem a longevidade ao longo da vida.
Crump, 2020. <i>An overview of adult health outcomes after preterm birth</i>	A prematuridade está associada a maior risco de doenças cardiovasculares, metabólicas, respiratórias, renais e neuropsiquiátricas no início ou metade da vida adulta.
Denizli, Capitano & Kua, 2022. <i>Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring</i>	Os estudos em humanos e em animais evidenciaram que as crias de mães obesas têm maiores chances de desenvolver doenças crônicas. Isto tem provável relação com marcadores inflamatórios elevados em diferentes fases do desenvolvimento, além de diferenças relacionadas ao sexo que levam a alterações metabólicas e imunomodulação durante a vida.
Duke & Lovering, 2020. <i>Respiratory and cardiopulmonary limitations to aerobic exercise capacity in adults born preterm</i>	Os sistemas cardiovascular e respiratório são subdesenvolvidos em adultos que nasceram prematuros, resultando em limitada capacidade de exercício aeróbico, ainda que os mecanismos subjacentes não estejam claros.
Duke, Lewandowski, Abman & Lovering, 2022. <i>Physiological aspects of cardiopulmonary dysanapsis on exercise in adults born preterm</i>	Os avanços no cuidado neonatal são essenciais para aumentar a sobrevivência e as consequências a longo prazo do parto prematuro. São necessários mais estudos para caracterizar a diminuição da capacidade cardiorespiratória ao longo da vida. Apesar disso, a disanapse de múltiplos sistemas pode ser uma explicação para essa alteração fisiológica na vida adulta.
Fanni et al., 2021. <i>The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases</i>	Gestantes estão suscetíveis à deficiência de magnésio, associada a crescimento fetal prejudicado e maior incidência de prematuridade, relacionado ao desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta.
Fukunaga & Fujita, 2023. <i>Low glomerular number at birth can lead to the development of chronic kidney disease</i>	A queda do número de néfrons durante o período de desenvolvimento fetal favorecem o aumento do risco de doença renal crônica ao longo da vida. A prevenção e o aumento do número de glomérulos durante a gestação estão diretamente ligados a melhora dos fatores nutricionais maternos no período, o que poderia favorecer a diminuição do número de incidência da doença futuramente.
Kanbay et al., 2023. <i>Intrauterine life to adulthood: a potential risk factor for chronic kidney disease</i>	O estudo estabelece uma associação entre o risco de DRC e fatores como a prematuridade, baixo peso ao nascer e RCIU.
Liu, Wen, Ni, Chen & Wang, 2023. <i>Prenatal ethanol exposure and changes in fetal neuroendocrine metabolic programming</i>	A exposição ao etanol durante o período gestacional influencia na formação estrutural fetal durante os períodos iniciais da gestação. Além disso, pode gerar anormalidades durante os períodos seguintes que podem aumentar a suscetibilidade a doenças durante a fase adulta. Logo, o uso dessa substância deve ser evitado devido a sua toxicidade e influência epigenética fetal.



Nohesara et al., 2024. <i>Maternal Gut Microbiome-Mediated Epigenetic Modifications in Cognitive Development and Impairments: A New Frontier for Therapeutic Innovation</i>	A microbiota intestinal está intimamente ligada ao funcionamento do sistema imune, à elasticidade intestinal e em mecanismos epigenéticos de diversos sistemas. Nesse contexto, o estudo encontrou diversas dificuldades em desenvolver aplicação clínica dessa teoria, principalmente pela comparação de resultados de diversos grupos taxonômicos diferentes, como de animais, humanos e bactérias variadas. Logo, apesar dos desafios encontrados, o estudo abre espaço para outros trabalhos expandirem a temática.
Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024. <i>Early-life exposures and long-term health: adverse gestational environments and the programming of offspring renal and vascular disease</i>	Revisão sobre o impacto de fatores como a deficiência e excesso de nutrientes, DMG e exposição a químicos durante o período perinatal e consequências no desenvolvimento renal da prole incluindo maior risco de DRC.
Priviero, 2023. <i>Epigenetic modifications and fetal programming: Molecular mechanisms to control hypertension inheritance</i>	A herança da hipertensão pode ser minimizada com o controle de fatores causais. Apesar disso, os fatores não são facilmente modificáveis, como sono e stress, porém fatores como exercício físico são positivos para o controle da pressão arterial e da obesidade. O estilo de vida saudável pode proporcionar mudanças epigenéticas que podem ser transmitidas para a próxima geração.
Shawky, 2022. <i>Cardiovascular disease risk in offspring of polycystic ovary syndrome</i>	Baseado no peso ao nascer, no ambiente materno intraútero, duração da lactação e presença de genes para Síndrome do Ovário Policístico identifica-se o aumento do risco cardiovascular na população com essas características. Contudo, os estudos não relacionaram de maneira clara a relação desse risco com a idade ou com a idade adulta, ainda que estudos com animais identificaram relação entre a obesidade materna e o hiperandrogenismo com a saúde cardiovascular nos adultos.
Tain & Hsu, 2024. <i>Amino Acids during Pregnancy and Offspring Cardiovascular–Kidney–Metabolic Health</i>	A suplementação de aminoácidos como a argenina, citrulina, taurina, BCAAs, cisteína e triptofano colabora para prevenção da síndrome cardiorrenal durante a gravidez.
Yuan et al., 2024. <i>Determinants of childhood obesity in China</i>	O quadro de obesidade é uma epidemia na China, que está relacionada a múltiplos fatores individuais como gênero, idade e região. Isto se relaciona aos aspectos político-econômicos do país que levaram a alterações do estilo de vida da população, sendo necessários estudos mais direcionados para intervenções políticas a fim de modificar o panorama apresentado.
Zhang, Agrawal, Ng & Jess, 2024. <i>Early-life exposures and the microbiome: implications for IBD prevention</i>	A associação entre fatores que impactam a microbiota materna e o desenvolvimento de doenças imunomediadas na prole, como a doença inflamatória intestinal.

Fonte: Autoria própria.

#### 4. Discussão

Segundo a teoria do desenvolvimento, a exposição durante a gestação a fatores como a subnutrição, a hipernutrição, dieta e doenças maternas influenciam o desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta. Isto reflete tanto em mudanças estruturais em órgãos (como o cérebro, ilhotas e tecido adiposo) quanto a “impressão” de vias moleculares/ bioquímicas, responsáveis por uma série de processos como a manutenção da pressão arterial e a homeostase lipídica (Zhang et al., 2024).

Condições obstétricas como a prematuridade, o baixo peso ao nascer o RCIU também influenciam o desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta (Kanbay et al., 2023). A prematuridade, definida como parto antes da 37ª semana de gestação, é associada ao aumento do risco para doenças metabólicas, cardiovasculares, respiratórias, distúrbios do neurodesenvolvimento e DRC na vida adulta (Crump, 2020). O RCIU pode ocorrer em consequência da exposição a curto prazo ao etanol durante a gravidez e é associada a disfunção múltipla de órgãos, retardo do crescimento e baixo peso ao nascer (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024). O tamanho ao nascer e o ganho de peso após o nascimento também impactam o desenvolvimento de doenças na

vida adulta já que bebês grandes para a idade gestacional e com rápido ganho de peso possuem maior risco de obesidade e HAS na vida adulta (Zhang et al., 2024).

### **Doenças metabólicas**

Os primeiros estudos relacionando o período perinatal e o desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta surgiram após o “Inverno da Fome Holandesa”, durante 1944 e 1945. Nesse período, gestantes foram expostas à fome. Pesquisadores demonstraram que a exposição à subnutrição durante os dois primeiros trimestres de gestação resultou em maior incidência de obesidade e doenças cardiovasculares na vida adulta, enquanto a exposição durante o último trimestre resultou em menor peso ao nascer e taxas menores de obesidade (Zhang et al., 2024). Além disso, bebês de mulheres e/ou homens expostos a fome no útero eram, no geral, mais pesados ao nascer e com maior índice de massa corporal (IMC) na idade adulta (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024).

A alimentação materna nos estágios iniciais da gestação, principalmente a deficiência de aminoácidos, causa mudanças epigenéticas no feto, interfere na formação da microbiota e a longo prazo pode facilitar a instalação de síndrome cardiorrenal e comorbidades associadas como síndrome metabólica, aumento do risco cardiovascular e HAS. Em adendo, destaca-se que a exposição à subnutrição modifica a programação do desenvolvimento, preparando o organismo para baixa ingestão de energia, porém a exposição a alimentos de alta energia e fácil acesso resulta no desenvolvimento de doenças como a obesidade. Um outro ponto abordado é que a restrição proteica na dieta materna em ratas, se associou a redução do peso ao nascer, elevação da pressão arterial e anormalidades metabólicas (Tain & Hsu, 2024).

Considerando condições fetais, o RCIU está associada com risco aumentado de resistência à insulina e de síndrome metabólica na infância e na idade adulta. Bebês pequenos para a idade gestacional (PIG) estão associados a maior risco de desenvolvimento de resistência insulínica na vida adulta (Fanni et al., 2021). Também se observou que a associação entre RCIU e crescimento acelerado após o nascimento aumenta a suscetibilidade a obesidade e doenças metabólicas na vida adulta (Tain & Hsu, 2024). Relatada uma relação entre os extremos de peso ao nascer (associados com redução do DNA mitocondrial no cordão umbilical) e o risco de DM tipo 2 no futuro, relacionado com desregulação e redução do DNA mitocondrial (Chevalier, 2020).

A prematuridade também tem impacto nesse contexto, estando associada a maior pressão arterial sistólica e diastólica (com maior efeito sobre mulheres) e início de HAS, tanto aos 18-29 anos, quanto aos 30-43 anos. Além disso, também está associado a maior risco de DM tipo 1 e tipo 2, antes dos 18 anos e até 43 anos, sendo o DM tipo 2 prevalente em mulheres e adultos na meia idade. Ainda nesse contexto, o parto prematuro está associado a níveis elevados de LDL e distúrbios lipídicos aos 18-44 anos (Kanbay et al., 2023). Ademais, cada semana de gestação adicional antes do parto reduz a pressão arterial sistólica dos descendentes e cada cinco semanas de gestação pré-parto adicionais reduzem em 14% o risco de distúrbios lipídicos (Crump, 2020).

A exposição pré-natal ao álcool a curto prazo está associada a abortos, prematuridade e malformações congênitas enquanto a longo prazo está associada a baixo peso ao nascer, RCIU, síndrome metabólica, doença hepática, osteoartrite e disfunções endócrinas sexuais (Liu et al., 2023).

A composição da microbiota também influencia no desenvolvimento de doenças metabólicas. A menor diversidade microbiológica está associada ao desenvolvimento de obesidade na idade adulta, assim como a dominância de *Eubacterium rectale* no lugar de *Bacteroides thetaiotaomicron*. Fatores como parto via cesárea, alimentação por fórmula, uso de antibióticos no começo da vida e obesidade materna levam a uma microbiota “tipo obeso”, composta por excesso de bactérias pró-inflamatórias como *Coprococcus*, *Ruminococcus*, e *Blautia*, e reduzida em bactérias protetoras como *Bifidobacteria* e *Bacteroidetes* (Catassi et al., 2024). Também é descrito que descendentes de mães com obesidade materna demonstraram redução de bactérias produtoras de cadeias curtas de ácidos graxos e dos níveis de ácido butírico fecal, fatores associados a elevação de



adiposidade ao longo da vida (Denizli et al., 2022). Como fatores protetivos, a amamentação previne contra uma infância acima do peso, obesidade e DM tipo 2, além de auxiliar na autorregulação da fome e saciedade (Yuan et al., 2024).

Em relação a condições maternas, gestantes com síndrome do ovário policístico (SOP) possuem aumento do risco de complicações na gestação como hipertensão induzida pela gravidez, diabetes gestacional, parto prematuro e obesidade materna, enquanto seus descendentes nascem pequenos ou grandes para a idade gestacional, sendo que em filhos homens foi encontrado aumento de peso corporal, resistência insulínica e hiperinsulinemia (Shawky, 2022).

A exposição intrauterina a estresse materno é capaz de alterar a programação metabólica, predispondo a prole ao ganho de peso, enquanto o tabagismo ativo e passivo durante a gestação está associado ao maior IMC na infância (Yuan et al., 2024).

Com o aumento da incidência de obesidade pelo mundo, mais de 20% das mulheres em idade reprodutiva têm sobrepeso ou obesidade, ocasionando aumento da obesidade materna durante a gestação (Denizli et al., 2022). A obesidade materna está associada a complicações maternas como o diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e parto por cesárea e, em relação ao feto, há maior incidência de prematuridade, anormalidades congênitas, macrosomia, adiposidade neonatal elevada e alterações do sistema imune (Bellalta et al., 2024; Denizli et al., 2022).

A obesidade materna também pode alterar a programação de tecidos e células dos descendentes, resultando em maior expressão de genes adipogênicos (PPAR $\gamma$  e FABP4/aP2), maior predisposição a diferenciação em tecidos adipogênicos (no lugar de miogênicos) e maior risco de carcinogênese (Bellalta et al., 2024; Denizli et al., 2022).

De forma geral, a hiperglicemia materna, seja na forma de diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 ou gestacional está relacionada com maior risco de bebês grandes para a idade gestacional, maior IMC na vida adulta, maior risco de adiposidade, alterações metabólicas e malformações congênitas (doença cardíaca, defeitos do tubo neural, anormalidades respiratórias, do tecido esquelético e do trato urinário (Tain & Hsu, 2024; Yuan et al., 2024).

### ***Doenças cardiovasculares***

As doenças cardiovasculares perpetuam-se como as principais causas de mortalidade em muitos países. Fatores adversos durante a gestação e o período de lactação podem aumentar o risco cardiovascular e de desenvolvimento de HAS, enquanto estilos de vida saudáveis podem influenciar a programação fetal, melhorando a saúde dos descendentes (Priviero, 2023).

Partos prematuros foram associados a doenças isquêmicas cardíacas nas idades de 18-29 anos e de 30-43 anos (principalmente em mulheres), maior risco de falência cardíaca aos 1-27 anos, tromboembolismo venoso aos 18-38 anos e acidente vascular cerebral, especialmente em prematuros (Crump, 2020; Kanbay et al., 2023).

Em relação às condições maternas, descendentes de mulheres com obesidade materna estão associados não apenas a maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, mas também a IMC elevado, resistência insulínica, DM, síndrome metabólica (Denizli et al., 2022). Já descendentes de mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP) expostos a fatores maternos como alto IMC, hiperandrogenemia e resistência insulínica durante a gestações podem estar associados a maior risco cardiovascular e HAS durante o envelhecimento, porém faltam estudos que abordem esse risco na idade adulta (Shawky, 2022).

A exposição à nicotina intrauterina causou aumento da pressão sanguínea e redução do peso cardíaco de ratos espontaneamente hipertensos, sugerindo que alterações cardiovasculares induzidas pela nicotina dependem do fator genético. Contudo, há necessidade de mais pesquisas sobre efeitos de cigarros que contém mais de 4.000 substâncias diferentes, além da nicotina (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024).

Também é sugerido que a hipernutrição materna altere a expressão de enzimas, causando ativação inapropriada do sistema renina angiotensina (SRAA) e consequentemente risco de desenvolvimento de HAS e função cardíaca prejudicada nos descendentes (Denizli et al., 2022).

### ***Doenças intestinais***

O estabelecimento e maturação da microbiota intestinal durante o período perinatal é fundamental, visto que influencia o risco de desenvolvimento de doenças alérgicas e autoimunes, além de afetar a suscetibilidade a disfunções como obesidade e DM na idade adulta (Catassi et al., 2024). Além disso, possui papel crucial na absorção e processamento de nutrientes e gerar aminoácidos para o organismo (Tain & Hsu, 2024). Esse microbioma é influenciado pela forma de parto, alimentação por amamentação ou fórmula, doenças maternas e exposição fetal a substâncias (Zhang et al., 2024).

Em relação aos fatores de risco de doenças no futuro, partos prematuros causam menor diversidade da microbiota intestinal, fator associado a maior propensão de desenvolvimento de obesidade, alergias e doença inflamatória intestinal (Catassi et al., 2024). Quanto aos fatores protetivos, destaca-se a exposição a natureza e espaços verdes contra doença inflamatória intestinal de início pediátrico de forma dose-dependente (Zhang et al., 2024).

Ainda quanto ao desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais, a exposição ao tabaco, ao ozônio e a mais de três cursos de antibióticos estiveram associadas ao aumento do risco dessas doenças nos descendentes, sendo este último fator associado com aumento de 45% no risco de colite ulcerativa e podendo estar relacionado a menor idade gestacional dos infantes (Zhang et al., 2024). Dessa forma, um microbioma diverso e equilibrado reduz o risco de doença celíaca, enquanto a composição microbiológica do leite materno com *Bacteroides vulgatus* pode aumentar sua incidência (Catassi et al., 2024; Zhang et al., 2024). A obesidade materna está associada a maior risco de desenvolvimento de enterocolite necrosante nos descendentes (Denizli et al., 2022).

### ***Doenças respiratórias***

Existem vários estudos que associam doenças respiratórias com prematuridade e as consequências para esse sistema. Recém-nascidos abaixo das 37 semanas de gestação possuem maior chance de possuir menor capacidade pulmonar, redução da produção de surfactante e maior propensão a doenças inflamatórias de vias aéreas, como rinite e asma brônquica (Crump, 2020). Estas alterações patológicas se relacionam com a exposição prematura do sistema pulmonar ao ambiente, de forma que alterações estruturais relacionadas à idade gestacional ou crônicas levam as vias aéreas a possuírem um padrão restritivo, com aumento de atividade inflamatória, quadros crônicos de fibrose difusa e maior propensão a quadros de atelectasia (Collaco, et al., 2021; Duke & Lovering, 2020; Duke et al., 2022).

Outra variável que pode estar associada é a alteração da microbiota do recém-nascido, que pode tanto não ter se desenvolvido em plenitude ou possuir baixa diversidade. Fatores que alterem esses microrganismos podem estar associados a quadros inflamatórios crônicos ou infecções recorrentes de vias respiratórias. Entre esses é possível citar a via de parto cesaria ou a ausência de amamentação, que podem levar a colonização de bactérias pró-inflamatórias, a primeira por contato com as bactérias cutâneas e a segunda por ausência de contato das bactérias do leite materno, facilitando os quadros (Catassi et al., 2024; Zhang et al., 2024).

A obesidade materna também pode ser relevante, pois também está associada a manifestações inflamatórias atópicas, como a asma brônquica. Isso ocorre devido a dois fatores, a elevação de agentes inflamatórios na gestação, confluindo em quadros de sibilância na prole e exposição destes a alimentação de características “ocidentais” ou rica em gorduras durante a gestação, gerando aumento da hiperreatividade brônquica e facilitando a proliferação de agentes virais como o vírus sincicial respiratório (VSR) (Denizli et al., 2022).

Essas manifestações pulmonares ultrapassam a barreira orgânica funcional desse órgão, de forma que, indivíduos com maiores dificuldades de ventilação pulmonar tendem a realizar menos exercícios físicos ao longo da vida (Crump, 2020; Yuan et al., 2024). Destaca-se que, além das manifestações crônicas do sistema ventilatório na vida adulta, estes indivíduos possuem

maior risco de distúrbios metabólicos, cardíacos e renais, proporcional a associação de outros fatores epigenéticos e ambientais (Collaco et al., 2021; Duke & Lovering, 2020; Kanbay et al., 2023).

### ***Doenças neuropsiquiátricas***

Em relação a doenças neuropsiquiátricas, há um perfil de microbiota intestinal que parece estar diretamente associado ao espectro autista (Denizli et al., 2022). Além disso, estudos com ratos apontam que deficiências maternas de ferro, de folato e de vitamina B12, assim como dieta baixa em fibras, estão associados a déficits cognitivos e déficits em habilidades espaciais de descendentes, enquanto a dieta materna rica em gordura está associada com distúrbios cognitivos e sociocomportamentais na prole (Denizli et al., 2022; Nohesara et al., 2024).

Assim, o parto prematuro está relacionado a maior risco de desenvolvimento de depressão, ansiedade, transtorno bipolar, psicose não-afetiva, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), distúrbios alimentares, paralisia cerebral, transtornos do espectro autista (TEA) e déficits cognitivos na idade adulta (Crump, 2020).

A obesidade materna causa diminuição na concentração de *Ruminococcus*, *Bifidobacterium* e *Blautia* e é associada ao funcionamento cognitivo prejudicado em crianças de 36 meses (Nohesara et al., 2024). Além disso, essa doença também está associada a maior risco de distúrbio do espectro autista, internações neuropsiquiátricas, menor quociente de inteligência (QI), TDAH, paralisia cerebral e distúrbios afetivos. Modelos animais corroboram esses resultados e apresentam diminuição da sociabilidade, alimentação desordenada e comportamentos semelhantes a vícios, alguns dos quais eram específicos do sexo masculino (Denizli et al., 2022).

A ingestão alcoólica durante a gestação foi associada a menor QI em descendentes com oito anos de idade, anormalidades neurocomportamentais e habilidade de aprendizado espacial deficiente em modelos animais, principalmente quando o consumo ocorreu no meio e final da gestação (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024).

### ***Doença Renal Crônica***

A doença renal crônica (DRC) é uma doença progressiva que afeta 12% da população adulta, sendo uma das causas mais comuns de mortalidade em idosos. Associada principalmente ao DM e a HAS (Chevalier, 2020). A exposição a fatores e substâncias adversas no ambiente intrauterino pode influenciar o risco de desenvolvimento dessa doença na idade adulta, impactando a nefrogênese (Crump, 2020).

A prematuridade, retardo do crescimento intrauterino (RCIU) e bebês pequenos para a idade gestacional (PIG) estão associados a maior risco de desenvolvimento da DRC na vida adulta (Chevalier, 2020). Nesse contexto, a corioamnionite é uma infecção intrauterina bacteriana que afeta tecidos maternos e fetais e consta como uma das principais causas de parto prematuro. Há hipóteses de que também impacta a nefrogênese, porém estudos limitados em modelos animais encontraram resultados contraditórios que não tornam possível confirmar esse impacto (Kanbay et al., 2023).

Outros fatores podem ser responsáveis pelo aumento do risco de ocorrer um parto prematuro com risco de redução de nefrons ao nascer, como os fatores climáticos. Sobre este, a insegurança alimentar associada a desnutrição materna pode estar relacionada a períodos de seca e inundações, limitando o acesso financeiro ou físico ao alimento. Em adendo, situações como o aumento da temperatura ambiente podem gerar prematuridade e a baixo peso se a exposição prolongada a partir do segundo trimestre de gestação, enquanto a exposição durante o terceiro trimestre pode levar a quadros de pré-eclâmpsia (Alvarez-Elias, Brenner & Luyckx, 2024).

Enquanto crianças nascidas a termo desenvolvem seus néfrons até a 34-36ª semana de gestação, nascidos prematuros têm seu desenvolvimento apenas por 40 dias após o nascimento, estando associados a redução do número de néfrons em humanos (Kanbay et al., 2023; Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024). A prematuridade em modelos animais, com ratos corrobora esses dados

com redução do número de néfrons, dos capilares e da área de filtração glomerular, além de hipertensão e proteinúria. Acredita-se que o número baixo de néfrons desencadeia um mecanismo de hiperfiltração compensatório resultando no aumento do volume e pressão de perfusão capilar glomerular, consequentemente hipertensão glomerular, albuminúria, nefroesclerose e perda progressiva da função renal (Chevalier, 2020). Há também predominância de néfrons justamedulares sobre néfrons corticais, mais suscetíveis a isquemia e lesões devido a obesidade, hipertensão e diabetes (Fukunaga & Fujita, 2023). Além disso, a prematuridade está associada a maior risco de DRC na vida adulta, especialmente em mulheres e na idade entre 0-9 anos (Kanbay et al., 2023).

O baixo peso ao nascer também é determinante de características dos glomérulos, estando associado a redução do número de glomérulos por área de córtex renal e aumento do volume glomerular (Fukunaga & Fujita, 2023). Também está relacionado a maior risco de albuminúria, redução da taxa de filtração glomerular (TFG), desenvolvimento de DRC na idade adulta, doença renal de estágio final, glomerulonefrites, doenças renais císticas e malformações do trato urinário (Kanbay et al., 2023).

Outro aspecto é que bebês PIG também estão associados a maior risco de doença renal no estágio terminal até os 38 anos de idade e maior risco para desenvolvimento de DRC (Crump, 2020).

Em relação ao papel da restrição calórica (ingestão média de 1000 calorias) na dieta materna, estudos a partir da Fome Holandesa demonstraram que as crianças expostas à fome durante os primeiros dois trimestres apresentaram maior risco de desenvolver doença coronariana, maior incidência de microalbuminúria e redução do *clearance* de creatinina na idade adulta (Fukunaga & Fujita, 2023; Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024). A restrição nutricional materna causa mudanças epigenéticas que mimetizam o fenótipo de restrição fetal de nutrientes, associado a hipoplasia renal e redução do número de néfrons (Chevalier, 2020).

A deficiência de nutrientes na dieta materna também impacta o desenvolvimento de néfrons, sendo que a deficiência de ferro foi associada a retardo da nefrogênese, déficit de néfrons na idade adulta, HAS, inflamação exacerbada, aumento do estresse oxidativo, desregulação do SRAA e baixo peso ao nascer (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024). Apesar da deficiência de magnésio na gestação ser subdiagnosticada, parece estar associada com RCIU, partos prematuros (principalmente quando associada ao estresse) e bebês pequenos para a idade gestacional, fatores de risco para o desenvolvimento da DRC (Fanni et al., 2021). A deficiência de zinco se associou ao baixo peso ao nascer, redução do peso, do tamanho renal, do número de néfrons e da TFG em descendentes jovens e adultos e mudanças específicas no sexo masculino. Por fim, a deficiência em vitamina A foi associada a redução de néfrons proporcional a concentração de retinol no plasma materno (Chevalier, 2020).

A hipernutrição após o desmame em ratos foi associada com aumento do risco de lesão renal, apoptose cortical, esclerose glomerular e número reduzido de néfrons conforme o envelhecimento. A dieta materna altamente calórica também demonstrou proteinúria aumentada, particularmente albuminúria, nos descendentes, que apresentaram aumento na excreção de albumina urinária, após serem alimentados com dieta rica em gorduras e açúcares (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024). Descendentes de mães com restrição calórica expostos a dieta altamente calórica após o desmame também tiveram rápido crescimento e elevação dos marcadores renais de senescência induzida por estresse (p16 e p21) e de estresse mitocondrial (Chevalier, 2020).

Em relação ao impacto de substâncias tóxicas nos néfrons, a exposição crônica a metais pesados (como chumbo, cádmio ou mercúrio) na gestação de ratos causou redução do peso ao nascer proporcional a dose testada, além de congestão da medula renal e regulação positiva de Kim1, marcador de dano renal. Também ocorreram disfunções renais com a exposição à ácido perfluorooctanossulfônico (PFOS), ácido perfluorononanoico (PFNA), atracina, arsênico, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina, o antibiótico minociclina e o sulfonato de perfluorbutano. Apesar da exposição a essas substâncias estar associada a lesões renais,

as dosagens e modelos usados podem não refletir os mesmos efeitos que ocorreriam no desenvolvimento humano (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024).

Estudos também demonstraram que a insuficiência placentária, caracterizada pela redução de nutrientes e oxigênio que chegam ao feto, afeta os rins fetais podendo causar hipóxia renal, displasia medular, baixo peso ao nascer e redução do peso renal em coelhos, ovelhas e ratos (Chevalier, 2020). Já a hipóxia fetal moderada no meio da gestação causou redução do peso e disfunções de estruturas renais, e a hipóxia severa no começo da gestação causou comprometimento da morfogênese renal (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024).

Verificou-se que a investigação em ratos sobre a exposição materna a bisfenol A, um poluente ambiental comum capaz de mimetizar o estrógeno no corpo, revelou anormalidades glomerulares, impacto na nefrogênese, e abolição de diferenças na morfologia renal específicas do sexo. A associação com dieta rica em gordura elevou os níveis de estresse oxidativo nos rins de descendentes machos adultos e foi associada a HAS em adultos (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024).

A exposição ao álcool e a nicotina pré-natal também estão associados a redução do número de néfrons (Fukunaga & Fujita, 2023). Em relação ao DM, em ratas foi associado a descendentes de baixo peso, magros, com hipertrofia glomerular e perda acelerada de néfrons na idade adulta enquanto o diabetes mellitus gestacional (DMG) foi associado com o RCIU, HAS e perda de néfrons na prole (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024).

Quanto a restrição proteica da dieta materna, modelos experimentais com ratos demonstraram baixo peso ao nascer (proporcional a menor ingesta ou maior tempo de exposição), redução do peso renal na idade adulta, redução no número de néfrons e no tamanho de glomérulos corticais, além de déficit de podócitos. Nesse contexto, o déficit de néfrons pode estar relacionado a maior risco de HAS principalmente nos descendentes adultos machos (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024). Além disso, a restrição proteica na dieta materna afeta o desenvolvimento de ilhotas pancreáticas e causa maturação precoce e número reduzido de linfócitos B, podendo contribuir para a nefropatia diabética como causa de DRC no adulto (Chevalier, 2020). A dieta restrita em proteínas também foi associada a redução da enzima 11  $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 e aumento dos efeitos de glicocorticoides, inibindo a glomerulogênese (Fukunaga & Fujita, 2023).

Os glicocorticoides (GCs) configuram uma classe de hormônios estereoidais que regulam processos como a inflamação, metabolismo da glicose e função cardiovascular normal. O uso de glicocorticoides sintéticos ocorre em gestações com risco de partos prematuros pois, essas substâncias são capazes de acelerar a maturação pulmonar e reduzir mortalidade neonatal (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024). Contudo, descendentes de gestantes administradas com altas doses de glicocorticoides apresentaram redução do peso ao nascer, redução do peso renal, HAS, proteinúria e redução da excreção de sódio (Fukunaga & Fujita, 2023). Além disso, modelos animais apontam impacto no desenvolvimento renal com uso de dexametasona no final da gestação, ocasionando perda de néfrons, injúria renal, glomeruloesclerose, redução da TFG, albuminúria aumentada, e desenvolvimento de hipertensão na vida adulta, além de grande aumento na pressão sanguínea quando alimentados com dieta ocidental após o desmame (Oulerich & Sferruzzi-Perri, 2024).

### ***Prevenção de doenças crônicas***

A fim de prevenir doenças crônicas desde o período perinatal, a literatura traz diversas propostas, desde o tratamento de doenças maternas, a suplementação com nutrientes e aminoácidos e mudanças de estilo de vida dos pais (Fanni et al., 2021; Fukunaga & Fujita, 2023).

A literatura sugere que a deficiência de magnésio pode estar associada a hiperreatividade de células musculares uterinas e ao surgimento da RCIU, portanto a suplementação com magnésio poder ser uma terapia adjuvante na prevenção de

prematuridade, em promover maior peso ao nascer. Nesse contexto, o sulfato de magnésio também demonstrou efeitos neuroprotetores em ensaios clínicos (Fanni et al., 2021).

A fim de prevenir o número de néfrons dos descendentes, a literatura recomenda nutrição adequada, controle de peso, cessação de tabagismo e abstinência alcoólica para a gestante, questões importantes para reduzir doenças relacionadas ao estilo de vida como DM, HAS e DRC na vida adulta (Fukunaga & Fujita, 2023). Além disso, orientar a gestante para que faça o uso de antibióticos apenas quando necessário e pelo menor período possível, evite alimentos pró-inflamatórios e a exposição a químicos/poluentes aéreos, beneficia o desenvolvimento da microbiota intestinal da prole e reduz o risco de doenças relacionadas (Zhang et al., 2024).

Modelos experimentais com ratos também fornecem substrato sobre a transmissão paterna de efeitos positivos da prática de exercícios pode trazer benefícios para os descendentes, melhorando a tolerância à glicose, a produção hepática de glicose e redução de condições inflamatórias em fêmeas (Priviero, 2023).

Em relação às doenças metabólicas maternas e seus riscos na prole, o tratamento intenso de DMG reduz a probabilidade de bebês com aumento de peso ao nascer e a realização de cirurgia bariátrica antes da gestação reduz tanto o risco de bebês com aumento de peso ao nascer, quanto o de desenvolvimento de obesidade na idade adulta (Zhang et al., 2024).

A melhora de hábitos maternos por meio de dietas saudáveis incluindo a suplementação também beneficia os descendentes e previne doenças no futuro (Tain & Hsu, 2024). Nesse contexto, a suplementação com acetato, butirato de sódio e cisteína modula a microbiota intestinal e reduz a inflamação, enquanto a suplementação com arginina está associada a proteção contra RCIU; com taurina, leucina e citrulina está associada a redução da obesidade e intolerância a glicose e uso de taurina, cisteína, glicina e triptofano está associado a proteção contra HAS. Além disso, praticar exercícios físicos durante a gravidez traz efeitos positivos ou neutros para o sistema cardiovascular da prole humana, enquanto em ratos, há associação com melhora da função cognitiva e do equilíbrio metabólico e descendentes fisicamente mais ativos (Priviero, 2023).

A maioria dos resultados foram obtidos de modelos animais específicos, sendo difícil reproduzir em testes em humanos (Priviero, 2023).

*De forma objetiva podemos destacar os seguintes pontos:*

- A **programação renal**, destacada em diversos estudos, exemplifica esse processo. A nefrogênese, que se completa apenas ao final da gestação, é extremamente sensível a insultos intrauterinos, como hipóxia, inflamação materna, restrição nutricional, prematuridade e exposição a toxinas ambientais. A redução irreversível do número de néfrons, associada à hiperfiltração compensatória e ao aumento do estresse oxidativo glomerular, cria um ambiente propício à instalação progressiva de doença renal crônica. Isso reforça a tese de que a morfogênese renal constitui um ponto crítico da programação fetal, no qual pequenas alterações podem resultar em repercussões substanciais na vida adulta.
- As **alterações metabólicas e imunoinflamatórias** identificadas nos estudos reforçam que a obesidade materna, o diabetes gestacional, a disbiose intestinal e a inflamação intrauterina reprogramam o metabolismo fetal por mecanismos multifatoriais. A ativação precoce de vias inflamatórias, como o eixo IL-6/TNF- $\alpha$ , e a desregulação do eixo leptina–insulina modulam a diferenciação do tecido adiposo, reduzem a sensibilidade insulínica e alteram o balanço energético. Esses achados explicam, em parte, a maior prevalência de obesidade, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica em indivíduos expostos a condições metabólicas adversas durante a vida intrauterina.
- No eixo **cardiovascular**, evidências apontam que a insuficiência placentária, restrição de crescimento e prematuridade induzem remodelações estruturais — incluindo aumento da rigidez arterial, redução da complacência vascular e hiperatividade simpática — que se mantêm ao longo da vida. Tais alterações refletem adaptações hemodinâmicas feitas pelo feto para otimizar a perfusão cerebral e cardíaca em condições adversas, mas que posteriormente predispõem ao desenvolvimento de hipertensão arterial



sistêmica e disfunções endoteliais. Esses mecanismos estão alinhados à literatura que discute a relação entre baixo peso ao nascer e maior risco de doenças cardiovasculares na idade adulta.

- No âmbito **respiratório**, observou-se que a prematuridade interfere de maneira decisiva na maturação pulmonar, reduzindo a capacidade alveolar, aumentando o espessamento da membrana alvéolo-capilar e alterando a elasticidade pulmonar. Tais alterações comprometem a troca gasosa e reduzem a capacidade aeróbica, repercutindo na saúde respiratória ao longo da vida adulta. Esses achados fortalecem a compreensão de que a programação pulmonar adversa constitui mais um elo entre exposições precoces e desfechos crônicos.

- Adicionalmente, a compreensão mais recente do papel da **microbiota materno-fetal** amplia o alcance da programação perinatal ao integrar mecanismos endócrinos, imunológicos e neurocomportamentais. A microbiota atua como mediadora da maturação imune e do desenvolvimento do eixo intestino-cérebro, influenciando humor, comportamento, cognição e regulação metabólica. Perturbações maternas — como dietas inflamatórias, uso de antibióticos e obesidade — repercutem diretamente na composição microbiana do recém-nascido, contribuindo para o risco de distúrbios neuropsiquiátricos, doenças inflamatórias e alterações metabólicas.

Por fim, destaca-se a influência crescente dos **fatores ambientais emergentes**, como poluição atmosférica, desreguladores endócrinos e mudanças climáticas, que se incorporam progressivamente ao arcabouço conceitual da programação fetal. Esses fatores modulam processos inflamatórios e oxidativos, alteram a vascularização placentária, afetam a morfogênese renal e pulmonar e, conseqüentemente, intensificam desigualdades em saúde relacionadas ao ambiente perinatal.

Em conjunto, os achados desta revisão consolidam a noção de que a saúde ao longo da vida é fortemente determinada por eventos ocorridos no período perinatal. A integração entre mecanismos epigenéticos, imuno-metabólicos, neuroendócrinos e hemodinâmicos forma uma rede complexa de programação biológica, que justifica políticas de saúde pública centradas na proteção gestacional e na qualidade do ambiente materno-fetal. O aprofundamento de estudos longitudinais e translacionais permanece essencial para elucidar lacunas e orientar intervenções preventivas mais eficazes.

Com isso, maiores cuidados são necessários durante a gestação como a boa alimentação, evitando tanto excessos quanto a falta de nutrientes e o cuidado com a saúde anterior a gestação, estabilizando devidamente quadros de obesidade e de doenças crônicas sem controle. Logo, o cuidado prévio e durante o período gestacional é necessário para o bem-estar e desenvolvimento do conceito ao longo da vida.

Apesar dos avanços, persistem lacunas críticas, especialmente relacionadas à elucidação de vias epigenômicas específicas, ao impacto sinérgico entre exposições ambientais múltiplas e ao papel da microbiota na modulação neuroimune. Investimentos em pesquisas longitudinais, integrando abordagens moleculares, epidemiológicas e experimentais, são indispensáveis para aprofundar a compreensão da programação fetal e aperfeiçoar intervenções efetivas na prevenção primária.

## 5. Conclusão

O presente estudo demonstra a grande variedade de componentes que influenciam do período perinatal até a vida adulta, favorecendo o maior risco de adquirir doenças crônicas como DM, HAS e DRC. Os principais impactos sobre o ambiente perinatal estão associados às condições obstétricas como a prematuridade, RCIU e baixo peso ao nascer, além de condições maternas incluindo a presença de quadros pró-inflamatórios como a obesidade, DM, estresse e baixa diversidade da microbiota intestinal, além de fatores como desnutrição e alto consumo calórico, exposição a agentes tóxicos como a nicotina, entre outros. Tais circunstâncias alteram o ambiente perinatal e condições futuras do descendente, ampliando o risco de desenvolvimento de doenças crônicas, desde quadros metabólicos, cardiovasculares, intestinais, respiratórios, renais até neuropsiquiátricos.

Assim, a interface entre ambiente perinatal e doenças crônicas representa um dos campos mais promissores e estratégicos da medicina e da saúde pública contemporânea. A consolidação desse conhecimento fundamenta a necessidade de

um paradigma preventivo que transcenda o ciclo vital tradicional, incorporando a fase gestacional e neonatal como pilares essenciais da saúde ao longo da vida.

## Referências

- Alvarez-Elias, A. C., Brenner, B. M., & Luyckx, V. A. (2024). Climate change and its influence in nephron mass. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 33(1), 102–109. [https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/fulltext/2024/01000/climate\\_change\\_and\\_its\\_influence\\_in\\_nephron\\_mass.16.aspx](https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/fulltext/2024/01000/climate_change_and_its_influence_in_nephron_mass.16.aspx)
- Bellalta, S., Plösch, T., Faas, M., & Casanello, P. (2024). The role of mesenchymal stem cells in early programming of adipose tissue in the offspring of women with obesity. *Pediatric Obesity*, 19(6), e13120. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijpo.13120>
- Catassi, G., Mateo, S. G., Occhionero, A. S., Esposito, C., Giorgio, V., Aloï, M., Gasbarrini, A., Cammarota, G., & Ianaro, G. (2024). The importance of gut microbiome in the perinatal period. *European Journal of Pediatrics*, 183(12), 5085–5101. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05795-x>
- Chevalier, R. L. (2020). Bioenergetic evolution explains prevalence of low nephron number at birth: risk factor for CKD. *Kidney360*, 1(8), 863–879. [https://journals.lww.com/kidney360/fulltext/2020/08000/bioenergetic\\_evolution\\_explains\\_prevalence\\_of\\_low.20.aspx](https://journals.lww.com/kidney360/fulltext/2020/08000/bioenergetic_evolution_explains_prevalence_of_low.20.aspx)
- Collaco, J. M., Aoyama, B. C., Rice, J. L., & McGrath-Morrow, S. A. (2021). Influences of environmental exposures on preterm lung disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 15(10), 1271–1279. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1941886>
- Crossetti, M. G. O. (2012). Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem: o rigor metodológico que lhe é exigido. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 33(2), 10-11.
- Crump, C. (2020). An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Human Development*, 150, 105187. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105187>
- Denizli, M., Capitano, M. L., & Kua, K. L. (2022). Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 940937. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.940937>
- Duke, J. W., & Lovering, A. T. (2020). Respiratory and cardiopulmonary limitations to aerobic exercise capacity in adults born preterm. *Journal of Applied Physiology*, 129(4), 718–724. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00419.2020>
- Duke, J. W., Lewandowski, A. J., Abman, S. H., & Lovering, A. T. (2022). Physiological aspects of cardiopulmonary dysanapsis on exercise in adults born preterm. *The Journal of Physiology*, 600(3), 463–482. <https://doi.org/10.1113/JP281848>
- Fanni, D., Gerosa, C., Nurchi, V. M., Manchia, M., Saba, L., Coghe, F., Crisponi, G., Gibo, Y., Van Eyken, P., Fanos, V., & Faa, G. (2021). The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biological Trace Element Research*, 199(10), 3647–3657. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02513-0>
- Fukunaga, S., & Fujita, Y. (2023). Low glomerular number at birth can lead to the development of chronic kidney disease. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1120801. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1120801>
- Kanbay, M., Copur, S., Yildiz, A. B., Covic, A., Covic, A., Ciceri, P., Magagnoli, L., & Cozzolino, M. (2023). Intrauterine life to adulthood: a potential risk factor for chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(12), 2675–2684. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad134>
- Liu, L., Wen, Y., Ni, Q., Chen, L., & Wang, H. (2023). Prenatal ethanol exposure and changes in fetal neuroendocrine metabolic programming. *Biological Research*, 56(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s40659-023-00473-y>
- Mattos, M. C. (2015). Revisão integrativa da literatura: orientações para sua elaboração. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 49(5), 875-882.
- Nohesara, S., Abdolmaleky, H. M., Dickerson, F., Pinto-Tomás, A. A., Jeste, D. V., & Thiagalingam, S. (2024). Maternal gut microbiome-mediated epigenetic modifications in cognitive development and impairments: a new frontier for therapeutic innovation. *Nutrients*, 16(24), 4355. <https://doi.org/10.3390/nu16244355>
- Oulerich, Z., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2024). Early-life exposures and long-term health: adverse gestational environments and the programming of offspring renal and vascular disease. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, 327(1), F21–F36. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00383.2023>
- Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C., Mulrow C. D., Shamseer L., Tetzlaff J. M., Akl E. A., Brennan S. E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J. M., Hróbjartsson A., Lalu M. M., Li T., Loder E. W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L. A., Stewart L. A., Thomas J., Tricco A. C., Welch V. A., Whiting P., & Moher D. (2022). A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica*. 30;46:e112. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>.
- Priviero, F. (2023). Epigenetic modifications and fetal programming: molecular mechanisms to control hypertension inheritance. *Biochemical Pharmacology*, 208, 115412. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115412>.
- Shawky, N. M. (2022). Cardiovascular disease risk in offspring of polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 977819. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.977819>
- Soares, C. B., Hoga, L. A. K., Peduzzi, M., Sangaletti, C., Yonekura, T., & Silva, D. R. A. D. (2014). Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 48(2), 335-345. <https://doi.org/10.1590/S0080-6234201400002000020>
- Tain, Y. L., & Hsu, C. N. (2024). Amino acids during pregnancy and offspring cardiovascular-kidney-metabolic health. *Nutrients*, 16(9), 1263. <https://doi.org/10.3390/nu16091263>

Yuan, C., Dong, Y., Chen, H., Ma, L., Jia, L., Luo, J., Liu, Q., Hu, Y., Ma, J., & Song, Y. (2024). Determinants of childhood obesity in China. *The Lancet Public Health*, 9(12), e1105–e1114. <https://doi.org/10.1016/>

Zhang, L., Agrawal, M., Ng, S. C., & Jess, T. (2024). Early-life exposures and the microbiome: implications for IBD prevention. *Gut*, 73(3), 541–549. <https://gut.bmj.com/content/73/3/541>