

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Dissertação será disponibilizado
somente a partir de 21/05/2028.



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP
Faculdade de Medicina
Unidade de Pesquisa Experimental (Unipex)
Laboratório de Imunopatologia da Relação Materno-Fetal

GUILHERME NASTARO

Idade reprodutiva, prematuridade e comprimento dos telômeros maternos e dos recém-nascidos: relação com repercussões neonatais.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de Patologia.

Orientadora: Profa. Associada Márcia Guimarães da Silva

BOTUCATU
2026

Guilherme Nastaro

Idade reprodutiva, prematuridade e comprimento dos telômeros maternos e fetais: relação com repercussões neonatais.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de Patologia.

Orientadora: Profa. Associada Márcia Guimarães da Silva

Ficha catalográfica

N269i Nastaro, Guilherme
Idade reprodutiva, prematuridade e comprimento
dos telômeros maternos e fetais: relação com
repercussões neonatais / Guilherme Nastaro. --
Botucatu, 2026
62 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Márcia Guimarães da Silva

1. Telômeros. 2. Idade Materna. 3. Parto
pré-termo. 4. Desfechos neonatais. 5. Estresse
oxidativo. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Dados fornecidos pelo autor(a).

Potential Impact of This Research

Scientific Impact: This study contributes to the advancement of knowledge regarding the molecular mechanisms involved in prematurity by integrating the roles of oxidative stress and cellular senescence at the fetal-maternal interface. By investigating maternal and neonatal telomere length across different reproductive ages, this research positions telomere biology as an innovative biomarker for understanding gestational pathophysiology. The findings provide a robust scientific foundation for identifying how the cellular "mitotic clock" is influenced by maternal and environmental factors, paving the way for new studies on fetal programming and the development of predictive strategies for adverse neonatal outcomes.

Social Impact: Prematurity is the leading cause of global neonatal morbidity and mortality, with profound repercussions on the quality of life for children and their families. By correlating maternal reproductive age—both in adolescence and advanced age—with premature cellular aging and neonatal repercussions, this study reinforces the need for more targeted public health policies and individualized prenatal care. The identification of biological risk markers allows for better awareness regarding reproductive planning and the strengthening of healthcare assistance for women and newborns, aiming to reduce disparities in health outcomes and promote a healthier start to life.

Economic Impact: Preterm birth imposes a significant financial burden on healthcare systems and families due to the high costs of neonatal ICU admissions and long-term specialized follow-up. Understanding the mechanisms of telomere shortening and their relationship with neonatal complications can assist in the development of early diagnostic tools and more effective preventive interventions. In the long term, the application of this knowledge has the potential to reduce rates of spontaneous preterm birth and its sequelae, optimizing the allocation of public resources and decreasing expenditures related to rehabilitation treatments and educational support for children born prematurely.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE GUILHERME NASTARO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 21 de maio de 2026, às 14h, no(a) Anfiteatro Professor Emérito Dr. Antônio Carlos Cicogna - Unipex - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de GUILHERME NASTARO, intitulada "Idade reprodutiva, prematuridade e comprimento dos telômeros maternos e dos recém-nascidos: relação com repercussões neonatais". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARCIA GUIMARÃES DA SILVA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Patologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Profa. Dra. MARIANA DE CASTRO SILVA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Patologia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LAURA FERNANDES MARTIN (Participação Virtual) do(a) Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Prof. Dra. MARCIA GUIMARÃES DA SILVA

"Nós somos aquilo que a gente edifica no mundo."

Frater José Mateus Gonçalves, CSsR

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais e irmãos, que são o meu apoio fiel, minha força, meu desejo de vida e minha esperança que a humanidade pode ser justa, bondosa e fraterna.

Agradecimentos

Ao **Senhor Deus** que não se cansa de mim e que me conduz em todos os caminhos, se empenha em me fazer feliz e a me fazer crescer como ser humano. Por seus méritos, agradeço a **Maria Santíssima** e **Santa Teresinha**, que são modelos de vida humana e cristã para mim.

Aos meus queridos avós paternos, **Romilda** (*in memorian*) e **Antônio**, que são exemplo de vivência matrimonial e que tantas coisas fizeram para que eu fosse quem sou hoje.

Aos meus padrinhos de batismo e avós maternos, **Maria Terezinha** e **João Giocondo**, que são minha alegria aos domingos, são meus exemplos de cuidado e bondade. Nada no mundo consegue ser maior que o amor que Joco e Tere têm por seus netos. Sem eles, talvez eu não pudesse estudar para entrar na Unesp.

Aos meus queridos, amados e maravilhosos pais, **Luciana** e **Fernando**. Eles são meus exemplos e, de muitas pessoas, de vivência matrimonial, de construção familiar, de carinho, de afeto e de cuidado. Eles fizeram, fazem e sei que farão tudo o que estiver ao alcance deles para que os sonhos de seus filhos se realizem. Sem eles, nada na minha vida aconteceria ou se quer faria sentido.

Aos meus amados irmãos, **Pedro**, **Thomás**, **Joana** e **Jonas**, que são minha ética, minha inteligência, minha dedicação e minha alegria, respectivamente. Foi neles que eu encontrei força para nunca deixar que me abatessem as dificuldades da vida e as mudanças de percurso.

Aos meus queridos **tios e primos** que são minha família e me ajudam a também ser feliz. Eles me ensinam, com suas mais diversas formas de ser e de ver o mundo, que existem muitos caminhos possíveis e muitas maneiras de se realizar. Deles agradeço especialmente a minha tia **Suely** e a minha prima e madrinha, **Nádia**, que me criaram e são hoje sinal de força, esperança e confiança. Não há um dia que passe que eu não me recorde delas e sinta saudades da convivência diária.

À minha madrinha de oração, **Mônica**, que reza como a Igreja – sem cessar – por mim e pelas minhas intenções, sem pedir, sem exigir e sem questionar porquês. Neste mestrado, ela ajudou com a fé e a caridade a manter viva a minha esperança de que tudo iria dar certo.

A **Vanessa**, minha psicóloga e, agora, amiga, que com seu conhecimento e empenho fez muito por mim. Eu a agradeço porque, de forma precisa, me fez persistir, me desafiar e me encontrar como gente e a colocar tantas coisas tão perdidas de mim nos seus lugares.

À minha amiga e professora de Educação Física, **Ana Laura**, que ajudou a enriquecer a minha saudade durante o mestrado e espero que, agora por toda a vida, com seus ensinamentos e trabalho ímpares, mas mais ainda por sua amizade tão sincera e espontânea. Ela é pra mim espelho de ética, inteligência e cuidado.

Ao **Corais Sant'Ana e Sagrado Coração de Jesus**, que sustentaram minha fé e me ajudaram a me manter bem. Eles me ouviram, sonharam por mim, rezaram por mim e me receberam como amigo, como filho e como irmão. Cada ensaio me fez mais feliz e animado a viver.

Agradeço aos **Freis e à Comunidade do Santuário Nossa Senhora de Lourdes**, que me acolheram tão bem. Neles agradeço a minha amiga Maíra, que me encanta com sua voz e sua dedicação, é uma alegria poder cantar com ela às quartas-feiras. Também ao **Frei Gustavo** que com sua amizade fraterna e presença bondosa me ensina o amor à Igreja e o cuidado com os amigos.

Aos amigos que construí nas **Casas de Formação Redentorista** que me fizeram entender tantas coisas do mundo e da vida. Quem diria que uma parte tão breve da minha vida traria tantas pessoas boas? Deles todos agradeço em especial ao Leonardo, ao Luís Fernando, ao Sávio, aos Fratres: André, Nathan, Erik, Mateus, Rafael e Carlos, como também aos padres, Itallo, Alysonn, Joilson e Lucas Emanuel, que foram presença do Redentor e hoje são verdadeiros e bons amigos.

À minha querida amiga e, autointitulada irmã, **Laura**, que me ensinou o verdadeiro sentido da palavra preocupação e também a importância do compromisso com a verdade e sinceridade.

Quando eu passava algum aperto ou sentia que eu não estava bem, ela gentilmente me perguntava o que estava acontecendo, porque realmente se importava. Agradeço sua presença amiga e bondosa e os pequenos presentes que trazia todas as vezes que retornava de Marília.

À minha querida amiga **Ana Carolina**, que me fez entender como é bom jogar conversa fora em dias que nem tudo vai bem e em dias que tudo deu certo também. Agradeço aos bolos de cenoura dela, os únicos que de fato gosto no mundo.

Ao meu estimado e bondoso amigo **Rafael**, por sua grandeza em ser amigo, por suas piadas, risadas, abraços e gestos sinceros de bondade. Ele fez do meu mestrado um caminho mais divertido, me ensinou o significado de persistência, força de vontade, além de me fazer mais divertido, desinibido e menos turrão e, também, de como é divertido rir de qualquer coisa, das graças ou problemas da vida, ou mesmo que seja do simples trocar de uma vogal por outra em uma palavra.

Ao meu amigo **Fernando**, que apareceu como quem não queria nada e hoje é um amigo verdadeiro no seu sentido mais estrito, de um afeto descompromissado, despretensioso e genuinamente verdadeiro.

À minha querida amiga **Maria Eduarda**, que fez muito para que esse trabalho acontecesse. Hoje, divido estes louros com ela e tenho grande alegria em fazê-lo. Ela foi para mim um exemplo de trabalho silencioso, cuidadoso e me ensinou que, mesmo não querendo, muitas coisas precisam ser feitas.

A **Luiza**, que foi uma presença amiga e humana no laboratório e é fora dele. Fico feliz em tê-la na minha vida, pois ela faz tudo ser mais leve e gentil, sua presença em bom tempo do meu mestrado fez meus dias mais contentes.

A **Julia**, que me ajudou muitas vezes quando eu adoecia, me ensinou muito sobre SUS, sobre a realidade na saúde do Brasil e a me divertir com as coisas ruins que acontecem comigo. Ela tem uma caminhada de sucesso e, com certeza, eu tenho uma amiga enfermeira com um futuro brilhante.

Às ICs mais divertidas do mundo, **Heloísa, Lucas e Letícia**, que me fizeram perceber que o tempo passa mais rápido que a gente quer. Eles me abriram os olhos para ver que os seres humanos são diversos, mas que, no fim, muito parecidos.

A mais companheira amiga **Marina**, que se tornou mais que um presente de 2023, mas uma presença para toda a vida. Eu olho para ela e vejo que ser bom, dedicado, justo e otimista vale o preço. Ela me acompanhou em cada dia, cada passo, cada derrota, cada conquista, cada almoço, cada segundo desse período e me ensinou que a vida vale a pena ser vivida e celebrada e que fica tudo mais completo quando sabemos dividi-la e compartilha-la com os amigos.

À **Giovana Fernanda**, minha amiga e afilhada de Crisma, seu jeito ímpar de ser, sua inteligência e determinação foram norteadores nesses anos. Eu enxergo nela, muitas vezes, o que quero ser: alguém bondoso e dedicado. A partir dela, agradeço aos seus pais e avó que rezam e torcem por mim.

A **Rafael Belleti**, que além de me auxiliar muito na realização dos primeiros experimentos deste projeto foi um bom amigo, deixando a vida mais contente, o ambiente mais leve e agradável para sermos quem realmente somos.

À especialista em biologia molecular e em entusiasmar, **Jeniffer**, que foi essencial na realização da parte prática deste projeto e me ensinou a dar andamento no meu projeto de humildade. Com a Jeniffer, os dias têm mais sorrisos, mais trabalho, mais entusiasmo e, com certeza, mais esperança.

Aos **servidores do complexo da UNIPEX**, que demonstraram grande capacidade técnica e humana ao dispensar sua força de trabalho para que a unidade caminhe da melhor maneira possível. Agradeço especialmente a Daiane e Dona Lourdes e, também, a José Georgete e Sérgio Rogério, pessoas dedicadas e imensamente prestativas.

À **Vânia**, que é mais que Secretária do Programa de Pós-Graduação em Patologia e, sim, um modelo de servidora, pois ela quer ver dar certo, viabiliza e se empenha com carinho por cada aluno que passa por ela.

As **pacientes** que aceitaram tão gentilmente a participar desse estudo, através delas pude fazer ciência e ajudar a melhorar a sociedade.

À minha orientadora, **Professora Márcia**, que é, sem combatente a altura, a melhor professora que eu já tive. Sua didática e capacidade de captar a atenção e interesse do aluno é o

que me fascinaram. Agradeço-a a acolhida, a orientação e por todo o conhecimento transmitido e aprendido e, especialmente, por me ter recebido de volta no laboratório.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior**, que me concedeu a bolsa de mestrado.

Aos bons ares botucatuenses, que é a cidade dos meus sonhos e a terra do meu coração. Peço a Deus que me amarre a este lugar e que se eu tentar fugir dele, que Ele, com carinho, me resgate.

Por fim, agradeço a mim que insistiu e, apesar de tanta coisa, chegou feliz até aqui.

Resumo

Introdução: Os telômeros são estruturas nucleoproteicas especializadas, localizados nas extremidades dos cromossomos eucarióticos, essenciais para manter a integridade genômica ao proteger contra a degradação e fusões cromossômicas. Seu comprimento é mantido principalmente pela telomerase, uma ribonucleoproteína ativa em tecidos altamente proliferativos, como a placenta, onde preserva a capacidade proliferativa e protege contra a senescência celular prematura. A gravidez impõe um estresse biológico significativo na interface materno-fetal, posicionando o comprimento dos telômeros como um biomarcador relevante da adaptação celular e da saúde materno-fetal. Evidências sugerem que o encurtamento progressivo dos telômeros placentários contribui para a senescência placentária fisiológica e para a programação temporal do parto. Além de seu papel fisiológico, a dinâmica alterada dos telômeros está associada a condições gestacionais adversas, incluindo pré-eclâmpsia e ruptura prematura de membranas. A idade reprodutiva materna — tanto jovem quanto avançada — é um determinante chave dos desfechos gestacionais, com o encurtamento dos telômeros servindo como um biomarcador de estresse oxidativo e senescência celular. A disfunção telomérica em células placentárias, maternas e fetais está ligada a um ambiente gestacional comprometido e a desfechos adversos, como o parto prematuro. Consequentemente, a biologia dos telômeros situa-se na interseção do envelhecimento celular, da adaptação gestacional e dos desfechos da gravidez. Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar o comprimento dos telômeros maternos e neonatais em relação à idade gestacional e investigar potenciais associações com a idade reprodutiva materna e os desfechos neonatais. **Metodologia:** Puérperas e seus recém-nascidos foram recrutados e categorizados de acordo com o desfecho gestacional (termo ou prematuro) e a idade materna. Amostras de mucosa bucal foram coletadas tanto das mães quanto dos recém-nascidos para determinar o comprimento dos telômeros por meio de quantificação relativa por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real (razão T/S). Dados sociodemográficos, clínicos e neonatais também foram coletados e analisados por meio de entrevistas estruturadas e prontuários médicos. Análises multivariadas foram conduzidas para identificar fatores associados ao comprimento dos telômeros e aos desfechos gestacionais. **Resultados:** Um total de 124 binômios mãe-recém-nascido foram analisados. O comprimento dos telômeros (CT) maternos foi significativamente menor no grupo prematuro em comparação ao grupo termo entre mulheres de 25–34 anos ($p = 0,0217$) e ≥ 35 anos ($p = 0,0019$). Em partos a termo, recém-nascidos de mães com ≥ 35 anos apresentaram telômeros significativamente mais longos em comparação aos de mães < 25 anos ($p = 0,025$). No entanto, no grupo prematuro, recém-nascidos de mães de 25–34 anos ($p = 0,0031$) e ≥ 35 anos ($p < 0,0001$) exibiram telômeros significativamente mais curtos do que seus pares a termo. O parto prematuro também foi significativamente associado a desfechos neonatais adversos, incluindo asfixia neonatal ($p < 0,001$), pneumonia ($p = 0,005$), necessidade de oxigênio ($p < 0,001$) e maior tempo de hospitalização ($p < 0,001$). **Conclusão:** A idade reprodutiva materna e a prematuridade influenciam significativamente a dinâmica dos telômeros na interface materno-fetal. Embora a idade materna avançada esteja associada a telômeros neonatais mais longos em gestações a termo, o parto prematuro parece interromper essa relação, levando a um encurtamento telomérico significativo tanto em mães quanto em recém-nascidos. Esses achados destacam o comprimento dos telômeros como um biomarcador sensível para o estresse gestacional e a saúde neonatal.

Palavras-chave: Telômeros,, idade materna, parto pré-termo, repercussões neonatais, estresse oxidativo, biomarcadores gestacionais.

Abstract

Introduction: Telomeres are specialized nucleoprotein structures localized at the end of eukaryotic chromosomes, essential for maintaining genomic integrity by protecting against degradation and chromosomal fusions. Their length is primarily maintained by telomerase, a ribonucleoprotein active in highly proliferative tissues such as the placenta, where it preserves proliferative capacity and protects against premature cellular senescence. Pregnancy imposes significant biological stress on the maternal-fetal interface, positioning telomere length as a relevant biomarker of cellular adaptation and maternal-fetal health. Evidence suggests that progressive placental telomere shortening contributes to physiological placental senescence and the temporal programming of parturition. Beyond its physiological role, altered telomere dynamics are associated with adverse pregnancy conditions, including preeclampsia and premature rupture of membranes. Maternal reproductive age—both young and advanced—is a key determinant of gestational outcomes, with telomere shortening serving as a biomarker of oxidative stress and cellular senescence. Telomeric dysfunction in placental, maternal, and fetal cells is linked to a compromised gestational environment and adverse outcomes, such as preterm birth. Consequently, telomere biology stands at the intersection of cellular aging, gestational adaptation, and pregnancy outcomes. Therefore, this study aimed to evaluate maternal and neonatal telomere length in relation to gestational age and to investigate potential associations with maternal reproductive age and neonatal outcomes. **Methodology:** Postpartum women and their newborns were recruited at a university hospital in Brazil and categorized according to gestational outcome (term or preterm) and maternal age. Buccal mucosa samples were collected from both mothers and newborns to determine telomere length using relative quantification by real-time PCR (T/S ratio). Sociodemographic, clinical, and neonatal data were also collected and analyzed through structured interviews and medical records. Multivariate analyses were conducted to identify factors associated with telomere length and gestational outcomes. **Results:** A total of 124 mother-newborn pairs were analyzed. Maternal telomere length (TL) was significantly shorter in the preterm group compared to the term group among women aged 25–34 years ($p = 0.0217$) and ≥ 35 years ($p = 0.0019$). In term deliveries, newborns from mothers aged ≥ 35 years had significantly longer telomeres compared to those from mothers < 25 years ($p = 0.025$). However, in the preterm group, newborns from mothers aged 25–34 years ($p = 0.0031$) and ≥ 35 years ($p < 0.0001$) exhibited significantly shorter telomeres than their term counterparts. Preterm birth was also significantly associated with adverse neonatal outcomes, including neonatal asphyxia ($p < 0.001$), pneumonia ($p = 0.005$), oxygen requirement ($p < 0.001$), and longer hospitalization time ($p < 0.001$). **Conclusion:** Maternal reproductive age and prematurity significantly influence telomere dynamics at the maternal-fetal interface. While advanced maternal age is associated with longer neonatal telomeres in term pregnancies, preterm birth appears to disrupt this relationship, leading to significant telomeric shortening in both mothers and newborns. These findings highlight telomere length as a sensitive biomarker for gestational stress and neonatal health.

Keywords: Telomeres, maternal age, preterm birth, neonatal outcomes, oxidative stress, pregnancy biomarkers.

Lista de tabelas

Artigo Científico

Table 1	Number of mother/baby samples grouped by maternal age and gestational outcome.....	48
Table 2	Sociodemographic characteristics, behavioral habits, history of illnesses and clinical data.....	49
Table 3	Obstetric characteristics and neonatal repercussions.....	52
Table 4	Neonatal repercussions according to gestational outcome.....	52

Lista de figuras

Revisão de Literatura

Figura 1	Nascimento prematuro ao redor do mundo.....	22
Figura 2	Relação entre a gestação e o estresse oxidativo.....	25

Artigo Científico

Figure 1	Relative quantification of mother's telomere length indicated by the T/S ratio, considering the variables age group and gestational outcome.....	50
Figure 2	Relative quantification of mother's telomere length indicated by the T/S ratio, considering the variables age group and gestational outcome.....	51
Figure 3	Relative quantification of newborn's telomere length indicated by the T/S ratio, considering the variables age group of mothers and gestational outcome.....	54
Figure 4	Relative quantification of newborn's telomere length indicated by the T/S ratio, considering the variables age group of mothers and gestational outcome.....	54

Lista de abreviaturas

Revisão de Literatura

Apgar	Appearance, Pulse, Grimace, Activity and Respiration
ASK1	apoptosis signal-regulating kinase 1
CAT	Catalase
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GPx	Glutathione peroxidase
GSH	Glutathione reduzida
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HO•	Radical hidroxila
IL	Interleucina
MEC	Matriz Extracelular
MMPs	Metaloproteinases de matriz
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
NO	Óxido nítrico
Nrf2–ARE	Nuclear Factor Erythroid 2–Related Factor 2 – Antioxidant Response Element
O ₂ ^{•–}	Ânion superóxido
ONOO ^{•–}	Peroxinitrito
p38MAPK	p38 mitogen-activated protein kinase
PGs	Prostaglandinas
PPT	Parto pré-termo
Prx	Peroxiredoxinas
RPM	Rotura Prematura das Membranas
RPM-PT	Rotura prematura de membranas pré-termo
SASP	Fenótipo secretor associado a senescência
SOD	Superóxido dismutase
Th1	T <i>helper</i> 1
Th2	T <i>helper</i> 2
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Artigo Científico

CONEP	National Research Ethics Council
DNA	Deoxyribonucleic acid
EDTA	Tris-ethylenediaminetetraacetic acid
FMB-UNESP	Hospital das Clínicas, Botucatu Medical School, Sao Paulo State University
HIV	Human Immunodeficiency Virus
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction
RTL	Relative telomere length
TET	Tris-EDTA-Tween
Th1	T <i>helper</i> 1
Th2	T <i>helper</i> 2
TL	Telomere length

Sumário

Capítulo 1	19
1. Introdução	19
1.1. Aspectos imunológicos da gestação	19
1.2. Parto pré-termo	20
1.3. Epidemiologia do parto pré-termo	21
1.4. Etiologia multifatorial	23
1.5. Estresse oxidativo e senescência celular no contexto do parto pré-termo	24
1.6. Telômeros, gestação e repercussões neonatais	27
Referências Bibliográficas	31
Capítulo 2	41
INTRODUCTION	44
MATERIALS AND METHODS	45
RESULTS	48
DISCUSSION.....	55
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHY	58

Capítulo 1

Revisão de Literatura

1. Introdução

A gestação é um evento complexo que envolve significativas adaptações maternas e fetais, de caráter imunológico, endócrino e metabólico, fundamentais para o sucesso reprodutivo (1). Alterações nesse equilíbrio podem repercutir em desfechos adversos, como o parto pré-termo (PPT), reconhecido como uma das principais causas de morbimortalidade neonatal (2). Paralelamente, os mecanismos de envelhecimento celular e o encurtamento dos telômeros têm emergido como importantes elementos na compreensão da fisiopatologia gestacional e das repercussões neonatais (3). Dessa maneira, esta revisão de literatura aborda, de forma integrada, os principais aspectos imunológicos da gestação, aspectos da fisiopatologia da prematuridade, o papel do estresse oxidativo e da senescência, bem como a influência da idade reprodutiva materna sobre o comprimento dos telômeros e sua associação com desfechos neonatais.

1.1. Aspectos imunológicos da gestação

O sucesso gestacional na espécie humana está intimamente relacionado ao sistema imunológico materno e fetal, o qual é um dos responsáveis por promover adaptações ao longo desse período para permitir que o ambiente materno-fetal seja capaz de regular e balancear os eventos associados aos perfis de resposta inflamatória Th1 (*T helper 1*) e Th2 (4). Esse equilíbrio inicia-se desde o processo da implantação, quando promove tolerância imunológica à presença de células semialogênicas do embrião, e se estende até o final da gestação, com a deflagração do trabalho de parto (5,6).

No primeiro trimestre gestacional há a predominância do perfil Th1, fundamental para o mecanismo de diferenciação celular e para o processo de implantação embrionária. Nesse período, o sistema imune materno sofre importantes adaptações para garantir a invasão trofoblástica da decídua e remodelação das arteríolas espiraladas, preparando o epitélio uterino para a nidação e o desenvolvimento embrionário e placentário (7,8). No segundo trimestre, ocorre a transição para um perfil predominantemente Th2, marcado pela produção de citocinas com ação anti-inflamatórias e regulatórias, favorecendo o crescimento e desenvolvimento fetal e a manutenção da gestação (9,10). Esse ambiente

clinical and biological monitoring to mitigate the long-term consequences of prematurity and maternal biological aging.

CONCLUSION

In summary, this study demonstrates that maternal reproductive age and prematurity exert profound and distinct influences on maternal and neonatal telomere length, as well as on neonatal clinical outcomes. Women experiencing preterm birth, particularly those in older age groups, exhibited significantly shorter maternal telomeres, reflecting a potential accumulation of biological stress. In term pregnancies, advanced maternal age was associated with longer neonatal telomeres; however, this association was reversed in preterm births, where neonates of older mothers showed significantly reduced telomere length. These findings underscore the role of telomere length as a pivotal biomarker of the maternal-fetal environment and suggest that prematurity may exacerbate cellular aging processes. Given the immediate and potentially long-term health implications for both mother and child, understanding these telomeric dynamics is essential for refining gestational care and developing targeted interventions to improve outcomes in high-risk pregnancies.

BIBLIOGRAFY

1. Areia AL, Mota-Pinto A. Inflammation and Preterm Birth: A Systematic Review. *Reprod Med.* 2022;3(2):101–111. DOI: 10.3390/reprodmed3020009
2. Aishwarya R, Divya S, Shivaranjani KS, Sharanya H, Rasik NM. Comprehensive systematic review of pharmacological interventions for labor induction: mechanisms, efficacy, and safety. *Int J Acad Med Pharm.* 2023;5:749-754. Available: <www.academicmed.org>.
3. Turner JM, Flenady V, Ellwood D, Coory M, Kumar S. Evaluation of Pregnancy Outcomes among Women with Decreased Fetal Movements. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e215071. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5071
4. Grzeszczak K, Łanocha-Arendarczyk N, Malinowski W, Ziętek P, Kosik-Bogacka D. Oxidative Stress in Pregnancy. *Biomolecules.* 2023;13(12):1768. DOI: 10.3390/biom13121768
5. Schellnegger M, Hofmann E, Carnieletto M, Kamolz LP. Unlocking longevity: the role of telomeres and its targeting interventions. *Front Aging.* 2024;5:1339317. DOI: 10.3389/fragi.2024.1339317
6. Ferrari F, Facchinetti F, Saade G, Menon R. Placental telomere shortening in stillbirth: A sign of premature senescence? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(8):1283–1288. DOI: 10.3109/14767058.2015.1046045
7. Latour CD, O'Connell K, Romano ME, Kantor ED, Du M. Maternal age at last birth and leukocyte telomere length in a nationally representative population of perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause.* 2020;27(11):1242–1250. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609.
8. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):272. DOI: 10.1186/s12884-019-2400-x.
9. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(10):e47. DOI: 10.1093/nar/30.10.e47.
10. Raschenberger J, Lamina C, Haun M, Kollerits B, Coassin S, Boes E, et al. Influence of DNA extraction methods on relative telomere length measurements and its impact on epidemiological studies. *Sci Rep.* 2016;6:25398. DOI: 10.1038/srep25398.

11. Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, et al. The MIQE guidelines: Minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem*. 2009;55(4):611–622. DOI: 10.1373/clinchem.2008.112797
12. Vasilishina A, Kropotov A, Spivak I, Bernadotte A. Relative human telomere length quantification by real-time PCR. *Methods Mol Biol*. 2019;1896:39–44. DOI: 10.1007/978-1-4939-8931-7_5
13. Schneper LM, Drake AJ, Dunstan T, Kotenko I, Notterman DA, Piyasena C. Characteristics of salivary telomere length shortening in preterm infants. *PLoS ONE*. 2023;18(1):e0280184. DOI: 10.1371/journal.pone.0280184
14. Vakonaki E, et al. Correlation of telomere length between full and preterm neonates and their mothers. *Exp Ther Med*. 2025;30(4):187. DOI: 10.3892/etm.2025.12937
15. Saroyo YB, et al. Oxidative Stress Induced Damage and Early Senescence in Preterm Placenta. *J Clin Med*. 2021;10(14):3109. DOI: 10.3390/jcm10143109
16. Dutson U, et al. The association between longer maternal leukocyte telomere length in the immediate postpartum period and preterm birth in a predominately Latina cohort of mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2025;38(1):2461123. DOI: 10.1080/14767058.2025.2461123.
17. Huang W, et al. Maternal peripheral blood telomere length and preterm birth in African American women: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;311(6):1591-1598. DOI: 10.1007/s00404-024-07681-1
18. Negre-Salvayre A, et al. Oxidative stress, lipid peroxidation and premature placental ageing. *Redox Biol*. 2022;52:102316. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102316
19. Ferrari F, et al. Telomere shortening in stillbirth: a sign of premature senescence? *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):7.e1-7.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.080
20. Nitu R, et al. Maternal Telomere Length and Its Influence on Neonatal Outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(10):1755. DOI: 10.3390/medicina61101755
21. Martens DS, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and newborn telomere length. *BMC Med*. 2016;14:148. DOI: 10.1186/s12916-016-0689-0
22. Carroll JE, et al. Prenatal maternal stress prospectively relates to shorter child buccal cell telomere length. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;118:104710. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104710
23. Soerensen AE, et al. Infant buccal telomere length: associations with maternal distress in pregnancy and offspring temperament. *Front Public Health*. 2025;13:1657714. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1657714

24. Entringer S, et al. Maternal psychosocial stress during pregnancy is associated with newborn leukocyte telomere length. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):134.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.11.019
25. Godhamgaonkar AA, et al. Role of maternal nutrition and oxidative stress in placental telomere attrition in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2021;40(1):56-65. DOI: 10.1080/10641955.2020.1869248
26. Okuda K, et al. Telomere length in the newborn. *Pediatr Res*. 2002;52(3):377-81. DOI: 10.1203/00006450-200209000-00012
27. Verner G, et al. Maternal psychological resilience during pregnancy and newborn telomere length: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 2021;178(2):183-192. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.19101003
28. Vasu V, et al. Preterm infants have significantly longer telomeres than their term born counterparts. *Scientific Reports*. 2017;7:4263. DOI: 10.1038/s41598-017-04263-x
29. Sibert NT, et al. Cord blood telomere shortening associates with increased gestational age and birth weight in preterm neonates. *Exp Ther Med*. 2021;21(4):344. DOI: 10.3892/etm.2021.9775
30. Casavant SG, et al. Pilot study of absolute telomere lengths in preterm infants. *Nurs Res*. 2021;70(6):448-455. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000542
31. Diaconu M, et al. The Influence of Maternal Inflammatory Status on Fetal Telomere Length. *Biomedicines*. 2025;13(8):1974. DOI: 10.3390/biomedicines13081974
32. Cheng SB, et al. Maternal-fetal cross talk through cell-free fetal DNA, telomere shortening, microchimerism, and inflammation. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(3):e12851. DOI: 10.1111/aji.12851
33. Martens DS, et al. Newborn telomere length predicts later life telomere length: Tracking telomere length from birth to child- and adulthood. *EBioMedicine*. 2021;63:103164. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103164
34. Send TS, et al. Telomere length in newborns is related to maternal stress during pregnancy. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(12):2407-2413. DOI: 10.1038/npp.2017.73
35. Marchetto NM, et al. Prenatal stress and newborn telomere length. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):94.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.177