

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 08/01/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**INVESTIGAÇÃO DO PERFIL PROTEÔMICO E
ULTRAESTRUTURA PLACENTÁRIA DE RATAS
SUBMETIDAS À RESTRIÇÃO PROTEICA MATERNA: UMA
ABORDAGEM DOHaD**

LUISA ANNIBAL BARATA

ORIENTADOR: PROF. ASSOCIADO LUIS ANTONIO JUSTULIN JR.

CO-ORIENTADORA: PROFA. TITULAR CÉLIA REGINA NOGUEIRA

Botucatu – SP

2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**INVESTIGAÇÃO DO PERFIL PROTEÔMICO E
ULTRAESTRUTURA PLACENTÁRIA DE RATAS
SUBMETIDAS À RESTRIÇÃO PROTEICA MATERNA: UMA
ABORDAGEM DOHaD**

LUISA ANNIBAL BARATA

ORIENTADOR: PROF. ASSOCIADO LUIS ANTONIO JUSTULIN JR.

CO-ORIENTADORA: PROFA. TITULAR CÉLIA REGINA NOGUEIRA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título
de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia
Geral e Aplicada, Área de concentração *Morfologia*.

Luis Antonio Justulin Junior

Botucatu – SP

2026

B226i Barata, Luisa Annibal
Investigação do perfil proteômico e ultraestrutura placentária de ratas submetidas à restrição proteica materna: uma abordagem DOHaD / Luisa Annibal Barata. -- Botucatu, 2026

142 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Luis Antonio Justulin Jr.
Coorientadora: Célia Regina Nogueira

1. DOHaD. 2. Placenta. 3. Proteômica. 4. Má nutrição materna. 5. Ultraestrutura. I. Título

Impacto potencial desta pesquisa

Este estudo tem impacto direto na compreensão de como a fome e a insegurança alimentar materna, ainda existentes como um problema global, podem influenciar a saúde ao longo da vida. Ao investigar, em um modelo experimental robusto, os efeitos da má nutrição durante a gestação, a pesquisa contribui para o avanço da ciência no campo das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença, evidenciando a placenta como um elo central entre condições socioeconômicas adversas e o risco futuro de alterações maternas e de doenças crônicas não transmissíveis aos descendentes. Ao integrar conhecimento básico e aplicado, o trabalho reforça que exposições nutricionais precoces, determinadas por desigualdades sociais, comprometem o desenvolvimento humano e a equidade em saúde, dialogando diretamente com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Agenda 2030, especialmente o ODS 2 (Fome Zero e Agricultura Sustentável) e o ODS 3 (Saúde e Bem-Estar), ao destacar a importância de políticas públicas, segurança alimentar e investimento contínuo em ciência para promover saúde desde os primeiros estágios da vida.

Potential impact of this research

This study has a direct impact on our understanding of how maternal hunger and food insecurity, still serious global challenges, can influence health throughout life. By investigating the effects of malnutrition during pregnancy in a robust experimental model, this research expands knowledge in the field of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). It highlights the placenta as a central link between adverse socioeconomic conditions and the future risk of maternal health complications and chronic non-communicable diseases in offspring. By integrating basic and applied knowledge, this work reinforces the idea that early nutritional exposures, shaped by social inequalities, compromise human development and health equity. The results are directly aligned with the Sustainable Development Goals (SDGs) of the 2030 Agenda, particularly SDG 2 (Zero Hunger) and SDG 3 (Good Health and Well-being), by emphasizing the importance of public policies, food security, and continuous investment in science to promote health from the earliest stages of life.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Investigação do perfil proteômico e ultraestrutura placentária de ratas submetidas à restrição proteica materna: Uma abordagem DOHaD

AUTORA: LUISA ANNIBAL BARATA

ORIENTADOR: LUIS ANTONIO JUSTULIN JUNIOR **COORIENTADORA:** CELIA REGINA NOGUEIRA DE CAMARGO

ORIENTADOR DE MOBILIDADE: SUSAN OZANNE (Internacional)


Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Biologia Geral e Aplicada, área: Biologia Celular Estrutural e Funcional pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. LUIS ANTONIO JUSTULIN JUNIOR (Participação Presencial)
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Prof^a. Dr^a. LARISSA LOPES DA CRUZ (Participação Virtual)
Laboratório de Fisiologia de Sistemas e Toxicologia Reprodutiva / Universidade Federal de Mato Grosso

Dr. MARCEL RODRIGUES FERREIRA (Participação Presencial)
Unidade Experimental de Pesquisa - UNIPEX / Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Botucatu, 08 de janeiro de 2026.



Renan Codeco da Silva

Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu

Texto para a sociedade

A alimentação da mãe durante a gravidez tem um papel fundamental na saúde do bebê, não apenas antes de nascer, mas ao longo de toda a vida. Em muitas regiões do mundo, a fome e a insegurança alimentar ainda fazem parte da realidade de milhões de famílias, e essa falta de acesso a uma alimentação adequada pode deixar marcas duradouras nas próximas gerações. Esta pesquisa buscou entender como a má nutrição durante a gestação afeta o desenvolvimento do bebê, utilizando um modelo científico que ajuda a explicar o que pode acontecer também em seres humanos. Os resultados reforçam que a placenta, um órgão responsável por nutrir, proteger e garantir o desenvolvimento adequado do feto, é profundamente influenciada pela alimentação materna. Quando a gestante não recebe nutrientes suficientes, especialmente proteínas, a placenta tenta se adaptar para garantir o crescimento do bebê. No entanto, essas adaptações podem trazer consequências a longo prazo, aumentando o risco de doenças como diabetes, obesidade e problemas cardiovasculares na vida adulta. Esse conhecimento é importante porque mostra que a saúde não começa apenas na infância ou na vida adulta, mas ainda durante a gestação. Ao compreender melhor esses processos, a ciência contribui para o desenvolvimento de políticas públicas mais eficazes, voltadas à segurança alimentar, ao cuidado com gestantes e à redução das desigualdades sociais. Assim, investir em alimentação adequada e em pesquisa científica é essencial para garantir um futuro mais saudável, alinhado aos esforços globais de combate à fome e de promoção da saúde e do bem-estar para todos.

“Se vi mais longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes”

Isaac Newton

“Sozinhos, pouco podemos fazer; juntos, podemos fazer muito”

Helen Keller

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família, principalmente a minha mãe, **Evelise Annibal**, você foi e continua sendo base, abrigo e força nos momentos de dificuldade, tornando possível a realização deste trabalho. À minha avó, **Elza Barata** e ao meu pai, **Ricardo Barata**, pelo amor, apoio incondicional e compreensão ao longo de toda a minha trajetória acadêmica e pessoal. Agradeço também aos meus tios, tias, primos e primas, por todo suporte nesses anos de jornada acadêmica.

Ao meu orientador, **Luis Antonio Justulin Jr.**, por ter me recebido em seu laboratório em 2017 e, desde então, proporcionar-me oportunidades de aprendizado e atuação, sempre depositando confiança no meu trabalho. Agradeço, ainda, pela constante disponibilidade, pelos valiosos ensinamentos e pelo contínuo incentivo científico. Sua orientação foi fundamental para o meu crescimento acadêmico, crítico e profissional ao longo de toda esta trajetória. Além disso, agradeço à minha coorientadora, **Célia Regina Nogueira**, pelo apoio institucional, disponibilidade e contribuições fundamentais para minha formação durante a pós-graduação.

Ao meu namorado, **Matheus Naia Fioretto**, pelo carinho, paciência, incentivo diário e, principalmente, por todos os ensinamentos dentro e fora do laboratório. Agradeço imensamente por toda a disponibilidade, pelo apoio constante e por caminhar ao meu lado mesmo nos momentos mais desafiadores dessa jornada. Você é uma pessoa fundamental na minha vida afetiva e na minha formação acadêmica.

Agradeço aos meus amigos da escola, especialmente **Bruna** e **Thiago**, que me acompanham a pelo menos 15 anos, compartilhando conquistas, desafios e aprendizados. Aos amigos da faculdade, deixo um agradecimento especial à **Natalia** (minha *gymbro* e duplinha de placenta), à **Mirella** (*gymbro*), ao **Patrick** e à **Victoria** (nossos parceiros do LabDeca), à **Ana Luiza**, e a **Flávia**, pela amizade, apoio e companheirismo e por toda ajuda e suporte no laboratório ao longo dessa trajetória.

Um agradecimento especial às meninas da **República Éssakana: Caroline, Beatriz, Vivian, Kellen, Marina e Thamires** (as veganas), e à **Maria Stela**, que me acolheram no meu primeiro ano de graduação e foram lar por muito tempo. Sou profundamente grata por nossa amizade permanecer viva até hoje.

Agradeço aos meus colegas do laboratório **DBMOL**, pela convivência diária, colaboração, competência e aprendizado mútuo. Aos professores **Wellerson, Daniela e Flávia**, sempre tão queridos e solícitos, agradeço a orientação, apoio e disposição em auxiliar em todos

os momentos. Aos **alunos de iniciação científica**, agradeço pela ajuda constante e pelo aprendizado compartilhado ao longo do caminho.

Agradeço de forma especial à **professora Susan Ozanne** e à **Lais**, que me receberam por quatro meses em seu laboratório no **Institute of Metabolic Science**, em **Cambridge, Reino Unido**. Sou imensamente grata pela acolhida, pela oportunidade de vivenciar um ambiente científico internacional e por todo o conhecimento compartilhado, que contribuiu de maneira significativa para minha formação acadêmica e científica.

Às agências de fomento **FAPESP (Processo FAPESP: 2024/00809-9)** e **CAPES**, agradeço o suporte financeiro e institucional, fundamentais para a realização das etapas essenciais desta dissertação. À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP)**, ao **Instituto de Biociências** e ao **Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada**, agradeço por toda a estrutura oferecida para o desenvolvimento deste projeto. A todos os docentes, discentes e funcionários do **Departamento de Biologia Estrutural e Funcional**, que de alguma forma contribuíram para minha trajetória acadêmica, deixo meu sincero agradecimento.

Registro também um agradecimento especial aos **animais experimentais**, que foram tratados com respeito e responsabilidade, essenciais para a condução desta pesquisa.

Por fim, agradeço, de forma geral, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e para minha formação pessoal, científica e profissional.

RESUMO

Os primeiros 1000 dias de vida são decisivos para o desenvolvimento de órgãos e sistemas, fundamentando o conceito das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD). Nesse contexto, a restrição proteica materna (RPM) é amplamente utilizada como modelo experimental para investigar esses processos. Estudos indicam que a RPM está associada a maior risco de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta (DCNT), e essa condição pode afetar diversos sistemas da prole. Como elemento central nesse processo de Programação Fetal (PF), destaca-se a placenta, órgão essencial que atua como interface materno-fetal. A placenta não apenas assegura a troca de nutrientes, gases e hormônios, mas também exerce funções imunológicas e endócrinas fundamentais para o crescimento e a homeostase do concepto. Alterações estruturais e funcionais placentárias decorrentes da RPM podem comprometer sua estrutura e função, desencadeando adaptações metabólicas permanentes. Assim, a placenta representa um elo crítico entre a nutrição materna e o ambiente intrauterino, sendo um dos principais mediadores das respostas adaptativas que determinam a saúde e a doença ao longo da vida. Portanto, esse trabalho objetivou investigar os impactos de diferentes desafios nutricionais maternos, com ênfase na exposição à RPM gestacional de ratas *Sprague Dawley*, buscando compreender como essas alterações repercutem nos processos de adaptação placentária. Para isso, foram utilizadas ratas da linhagem *Sprague Dawley*, divididos em dois grupos: mães alimentadas com dieta normoproteica (CTR, 17% de proteína) ou dieta hipoproteica (GLP, 6%), durante a gestação. No DG20, 5 ratas de cada grupo foram anestesiadas e submetidas a laparotomia. Os fetos foram isolados e pesados para análises biométricas. As placentas seguiram para análises histológicas, ultraestruturais, moleculares e proteômica. Além disso, foi realizada uma revisão narrativa elencando estudos epidemiológicos e experimentais associando os efeitos da má nutrição materna na programação placentária e fetal. Os resultados indicam que a RPM diminui a distância ano-genital da prole de ambos os sexos no grupo GLP. As análises placentárias demonstraram que a RPM não interferiu no peso do órgão. Entretanto, observamos aumento da eficiência placentária nas fêmeas. Em relação às análises morfológicas, observamos redução significativa da zona labiríntica, da área total da placenta, além do percentual de área de glicoproteínas no grupo GLP. As análises moleculares revelaram diminuição significativa na expressão gênica de *Vegfa* e *Plgf*, mas sem diferenças no *Pparg*. Já a expressão gênica de *Snat2* se apresentou aumentado no grupo GLP, mas sem diferenças no gene *Glut1*. Também encontramos diminuição significativa no *Hkl* no mesmo grupo. As análises de ultraestrutura evidenciaram possível aumento de vacúolos e desorganização citoplasmática no grupo GLP. Paralelamente, às análises proteômicas identificaram vias desreguladas associadas a alterações na sinalização hormonal e na organização estrutural da placenta, corroborando com dados de MET. Em conjunto, esses resultados indicam que a RPM compromete aspectos estruturais e funcionais da placenta, mas também ativa mecanismos compensatórios que buscam preservar o crescimento fetal diante de um ambiente intrauterino adverso. Contudo, o perfil proteômico foi notavelmente alterado, sugerindo que uma extensa remodelação de proteínas e processos biológicos é necessária para manter a adaptabilidade placentária.

Palavras-chave: DOHaD, Má nutrição materna, Placenta, Programação fetal, Adaptação metabólica.

ABSTRACT

The first 1.000 days of life are crucial for the development of organs and physiological systems, underpinning the concept of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). In this context, maternal protein restriction (MPR) is widely used as an experimental model to investigate these processes. Studies indicate that MPR is associated with an increased risk of chronic noncommunicable diseases (NCDs) in adulthood, and this condition can affect multiple physiological systems in the offspring. The placenta stands out as a central element in the process of fetal programming (FP). As a transient but essential organ, it acts as the maternal–fetal interface, ensuring the exchange of nutrients, gases, and hormones, while also performing key immunological and endocrine functions necessary for fetal growth and homeostasis. Structural and functional placental alterations resulting from MPR can impair placental development and function, triggering permanent metabolic adaptations. Thus, the placenta represents a critical link between maternal nutrition and the intrauterine environment, serving as one of the main mediators of adaptive responses that influence health and disease throughout life. Therefore, this study aimed to investigate the effects of maternal protein restriction during gestation on placental adaptive processes in Sprague Dawley rats. For this purpose, pregnant rats were divided into two groups: dams fed a normoprotein diet (CTR, 17% protein) or a low-protein diet (GLP, 6% protein) throughout gestation. On gestational day 20 (GD20), five dams from each group were anesthetized and underwent laparotomy. Fetuses were isolated and weighed for biometric analyses. Placentas were subsequently collected for histological, ultrastructural, molecular, and proteomic analyses. Additionally, a narrative review was conducted, compiling epidemiological and experimental studies examining the effects of maternal malnutrition on placental function and fetal programming. The results indicate that MPR reduced the anogenital distance of offspring of both sexes in the GLP group. Placental analyses showed that MPR did not affect placental weight; however, placental efficiency was increased in female fetuses. Morphological analyses revealed a significant reduction in the labyrinth zone, total placental area, and the proportion of glycoprotein-positive areas in the GLP group. Molecular analyses demonstrated a significant decrease in the gene expression of *Vegfa* and *Plgf*, with no changes observed in *Pparg*. The expression of *Snat2* was increased in the GLP group, whereas *Glut1* expression remained unchanged. A significant reduction in *Hkl* expression was also observed. Ultrastructural analyses suggested an increase in cytoplasmic vacuolization and cellular disorganization in the GLP group. In parallel, proteomic analyses identified dysregulated pathways related to hormonal signaling and placental structural organization, corroborating the ultrastructural findings. Taken together, these results indicate that MPR compromises structural and functional aspects of the placenta while simultaneously activating compensatory mechanisms aimed at preserving fetal growth under adverse intrauterine conditions. However, the markedly altered proteomic profile suggests that extensive remodeling of proteins and biological processes is required to maintain placental adaptability.

Keywords: DOHaD, Maternal malnutrition, Placenta, Fetal programming, Metabolic adaptation

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

CEP: cone ectoplacentário
CID: collision-induced dissociation
CON: controle
CoQ10: Coenzyme Q10
CTBs: células citotrofoblásticas proliferativas
CTGs: células trofoblásticas gigantes
CTR: grupo controle
DCNT/NCDs: doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta
Dec: decidua materna
DEPs: Differentially Expressed Proteins
DG/GD: dia gestacional
DOHaD: Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença
E: dia embrionário
EVs: extracellular vesicles
EVTs: células citotrofoblásticas extravilosas
FGF: fator de crescimento de fibroblastos
GDM: diabetes mellitus gestacional
GLP: Grupo restrito em proteínas
Glut: transportador de glicose
GlyT: células trofoblásticas de glicogênio
GNR: Global Nutrition Report
GO: Gene Ontology
H&E: Hematoxylin and eosin
HFD: dieta alta em gordura/Dieta obesogênica
Hif- α : fator 1 alfa induzível por hipóxia
Hk1: hexoquinase 1
IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1
IUGR: restrição de crescimento fetal
J.Z: zona juncional
L.Z: zona do labirinto
LPS: lipopolissacarídeo
MET/TEM: Microscopia eletrônica de transmissão

MHC: complexo principal de histocompatibilidade

miRNAs: microRNAs

mRNA: messenger RNA

MSE: mass spectrometer

OB: obeso

ODS: Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

ONU: Organização das Nações Unidas

PANTHER: Protein Annotation Through Evolutionary Relationship

PF: Programação Fetal

Plgf: fator de crescimento placentário

Pparg: receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma

Q: quadrupole

RPM/MPR/LPD: restrição proteica materna

SEM: mean \pm standard error of the mean

Snat/SLC38A2: sodium-coupled neutral amino acid transporter/gene

SpT: espongiotrofoblasto

STB: Células sinciciotrofoblásticas

STBs: células tronco-celulares

TGCs: células gigantes do trofoblasto

TOF: time-of-flight

TPBPA: trophoblast-specific protein alpha

Vegfa: fator de crescimento endotelial vascular alfa

β -HSD: Beta-hidroxiesteróide desidrogenase

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: CONTEXTUALIZAÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA

1. A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO MATERNA.....	15
2. DOHaD E RESTRIÇÃO PROTEICA.....	17
3. PLACENTA E DESENVOLVIMENTO FETAL.....	21
4. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA.....	26
5. OBJETIVO GERAL.....	28
6. REFERÊNCIAS.....	29

CAPÍTULO 2: Placental Programming in Maternal Malnutrition as a Crucial Determinant of Offspring Health: A Critical-Interpretative Narrative Review

1. ABSTRACT.....	36
2. INTRODUCTION.....	37
3. REVIEW METHODOLOGY.....	38
4. MATERNAL PROTEIN RESTRICTION.....	39
5. MATERNAL MICRONUTRIENT DEPRIVATION.....	46
6. MATERNAL OVERNUTRITION.....	51
7. MAIN MECHANISMS AND FUTURE PERSPECTIVES.....	64
8. CONCLUSION.....	68
9. REFERENCE.....	69

CAPÍTULO 3: Placental Proteome Remodeling and Ultrastructural Disruption Following Maternal Protein Restriction in Rats

1. ABSTRACT.....	77
2. INTRODUCTION.....	78
4. MATERIAL AND METHODS.....	79
5. RESULTS.....	84
6. DISCUSSION.....	92
7. CONCLUSION.....	98
8. GRAPHICAL ABSTRACT.....	99
9. REFERENCES.....	101

CONCLUSÃO GERAL.....107

ANEXOS:

ANEXO 1: Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE-FAPESP): “Exploring the effects of dietary supplementation with CoQ10 during obese pregnancy on placental phenotype and placental-derived extracellular vesicles”.

ANEXO 2: Barata&Fioretto et al., 2025 “Protein Restriction During Pregnancy and Lactation Triggers Steatohepatitis and Adrenal Disorders in Rat Dams: Insights into Maternal Metabolic Health” (published in Archives of Medical Research if 3,4).

ANEXO 3: Supplementary Material

CAPÍTULO 1: CONTEXTUALIZAÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA

1. A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO MATERNA

2 A nutrição materna desempenha papel central na saúde materno-infantil, influenciando,
3 de maneira decisiva, os desfechos a curto e longo prazo. Ela engloba a ingestão adequada de
4 macro e micronutrientes nos períodos pré-concepcional, gestacional, lactacional e nos primeiros
5 anos de vida, momentos em que demandas nutricionais específicas são mais complexas e
6 críticas (Marshall et al., 2022; Thornburg; Valent, 2024). Tanto a deficiência quanto o excesso
7 de determinados nutrientes podem comprometer a formação de órgãos e sistemas, além de
8 aumentar o risco de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta, conforme evidenciado
9 pelo conceito de programação fetal (Barker, 1990; Godfrey et al., 2011; Santos et al., 2020).

10 O período pré-concepcional é reconhecido como uma janela estratégica de intervenção,
11 na qual a otimização da saúde materna, o controle do peso corporal e a suplementação adequada
12 podem melhorar os desfechos reprodutivos e reduzir complicações durante a gestação (WHO,
13 2020; Mate et al., 2021). Durante a gestação, a alimentação balanceada e a suplementação de
14 micronutrientes essenciais, como ácido fólico, ferro, cálcio e vitamina D, contribuem para o
15 crescimento fetal saudável e para a prevenção de complicações obstétricas (Reis et al., 2024).
16 Na fase lactacional, a nutrição materna influencia diretamente a qualidade do leite e o suporte
17 nutricional ao recém-nascido (Bautista et al., 2019), enquanto os primeiros 1000 dias de vida
18 são reconhecidos como críticos para consolidar a nutrição infantil, prevenir a desnutrição e
19 reduzir o risco futuro de obesidade e doenças crônicas (Xu et al., 2025).

20 Além dos efeitos biológicos, a nutrição materna é fundamental para políticas de saúde
21 pública e desenvolvimento sustentável, pois contribui para a redução da mortalidade materna e
22 infantil, melhora os indicadores de crescimento e desenvolvimento infantil e impacta
23 positivamente a produtividade e a qualidade de vida da população (Christian et al., 2015;
24 Fioretto et al., 2025). Reconhecendo sua importância, documentos globais como *Lancet*
25 *Nutrition Series*, *Global Nutrition Report* (GNR, 2023) e as metas pós-ODS da Assembleia
26 Mundial da Saúde reforçam a urgência de enfrentar a subnutrição e a supernutrição materna e
27 infantil e ampliam a necessidade de intervenções nutricionais eficazes e baseadas em evidências
28 (Victoria et al., 2021; Development Initiatives, 2021, 2022).

29 Como parte das iniciativas voltadas para enfrentar os desafios globais e promover tanto
30 a saúde quanto o desenvolvimento sustentável, a Organização das Nações Unidas (ONU)
31 incluiu, na Agenda 2030, os 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), os quais
32 englobam desde a eliminação da pobreza até a proteção do meio ambiente (ONU, 2024). Entre
33 esses objetivos, em consonância com a temática abordada, destacam-se: a erradicação da
34 pobreza (ODS 1), a redução da fome (ODS 2), a promoção da saúde e do bem-estar (ODS 3) e
35 a garantia de educação de qualidade (ODS 4). Dessa forma, a incorporação dos princípios do
36 conceito das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD) aos ODS pode
37 contribuir para o fortalecimento de políticas públicas voltadas à oferta de alimentação
38 adequada, especialmente em períodos críticos, ao cuidado de gestantes, lactantes e crianças na
39 primeira infância, além de favorecer ações que assegurem educação de qualidade e acesso à
40 informação à sociedade. Tais medidas configuram estratégias essenciais para a prevenção de
41 doenças, a implementação de intervenções eficazes e a promoção de melhor qualidade de vida.

42 Entretanto, apesar dos avanços, o progresso global ainda é insuficiente. O GNR destaca
43 que *“o mundo fez algum progresso em direção ao alcance das metas globais de nutrição; no*
44 *entanto, esse progresso é lento, e a desnutrição persiste em níveis elevados”*, evidenciando
45 lacunas na implementação de políticas (GNR, 2023). Nesse sentido, adotar um estilo de vida
46 saudável antes, durante e após a gestação, incluindo alimentação equilibrada, prática regular de
47 atividade física, planejamento reprodutivo e cuidados com a saúde física e mental, continua
48 sendo uma estratégia central para promover uma gravidez segura e melhores desfechos
49 materno-infantis (WHO, 2020).

50 Em síntese, a nutrição materna emerge como um eixo central na promoção da saúde
51 materno-infantil, ultrapassando os limites biológicos para refletir um marcador de equidade,
52 desenvolvimento sustentável e bem-estar populacional. A qualidade nutricional durante os
53 períodos gestacional e lactacional influencia profundamente a programação metabólica e o risco
54 de doenças ao longo da vida, evidenciando o papel determinante do ambiente materno na
55 trajetória de saúde do indivíduo. Embora fatores intrauterinos e lactacionais adversos possam
56 predispor ao desenvolvimento de distúrbios crônicos, intervenções nutricionais e físicas
57 adequadas, associadas a um ambiente pós-natal favorável, podem mitigar esses efeitos e
58 promover uma adaptação fisiológica mais saudável (Fioretto et al., 2025). Assim, compreender
59 e otimizar a nutrição materna representa não apenas uma estratégia essencial para a saúde
60 pública, mas também um investimento intergeracional com potencial transformador na redução
61 das desigualdades e na construção de sociedades mais saudáveis e resilientes.

6. REFERÊNCIAS

- 443 Abrahamsohn, P. A., & Zorn, T. M. (1993). Implantation and decidualization in rodents. *The Journal of*
444 *experimental zoology*, 266(6), 603–628. <https://doi.org/10.1002/jez.1402660610>
- 445 Artoni, L. P. et al. Fator de crescimento fibroblástico básico e seus receptores em relação à atividade
446 proliferativa na placenta bubalina em diferentes fases da gestação. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e*
447 *Zootecnia*, v. 59, n. 3, p. 605–613, 2007.
- 448 Assalin, H. B., Gontijo, J. A. R., & Boer, P. A. (2019). miRNAs, target genes expression and
449 morphological analysis on the heart in gestational protein-restricted offspring. *PloS one*, 14(4), e0210454.
450 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210454>
- 451 Azevedo, F. M., de Moraes, N. S., Silva, D. L. F., Candido, A. C., Moraes, D. C., Priore, S. E., &
452 Franceschini, S. D. C. C. (2023). Food insecurity and its socioeconomic and health determinants in pregnant
453 women and mothers of children under 2 years of age, during the COVID-19 pandemic: A systematic review and
454 meta-analysis. *Frontiers in public health*, 11, 1087955. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1087955>
- 455 Barata, L. A., Fioretto, M. N., Felipe, V. A. de A., de Souza, P. V., Ribeiro, I. T., Maciel, F. A., Portela, L.
456 M. F., Moreira, M. F., Cordeiro, G. M., Vieira, A. L. S., Scarano, W. R., Zambrano, E., & Justulin, L. A. (2026).
457 Protein restriction during pregnancy and lactation triggers steatohepatitis and adrenal disorders in rat dams:
458 Insights into maternal metabolic health. *Archives of Medical Research*, 57(4), 103334.
459 <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2025.103334>
- 460 Barker D. J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 301(6761),
461 1111. <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6761.1111>
- 462 Barker, D. J., & Clark, P. M. (1997). Fetal undernutrition and disease in later life. *Reviews of*
463 *reproduction*, 2(2), 105–112. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0020105>
- 464 Barker, D. J., & Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in
465 England and Wales. *Lancet (London, England)*, 1(8489), 1077–1081. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91340-1)
- 466
- 467 Barker, D. J., Bull, A. R., Osmond, C., & Simmonds, S. J. (1990). Fetal and placental size and risk of
468 hypertension in adult life. *BMJ (Clinical research ed.)*, 301(6746), 259–262.
469 <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6746.259>

- 470 Barker, D. J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., & Wadsworth, M. E. (1989). Growth in utero, blood
 471 pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ (Clinical research ed.)*,
 472 298(6673), 564–567. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6673.564>
- 473 Bautista, C. J., Bautista, R. J., Montaña, S., Reyes-Castro, L. A., Rodriguez-Peña, O. N., Ibáñez, C. A.,
 474 Nathanielsz, P. W., & Zambrano, E. (2019). Effects of maternal protein restriction during pregnancy and lactation
 475 on milk composition and offspring development. *The British journal of nutrition*, 122(2), 141–151.
 476 <https://doi.org/10.1017/S0007114519001120>
- 477 Belkacemi, L., Nelson, D. M., Desai, M., & Ross, M. G. (2010). Maternal undernutrition influences
 478 placental-fetal development. *Biology of reproduction*, 83(3), 325–331.
 479 <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.084517>
- 480 Bertasso, I. M., de Moura, E. G., Pietrobon, C. B., Cabral, S. S., Kluck, G. E. G., Atella, G. C., Manhães,
 481 A. C., & Lisboa, P. C. (2022). Low protein diet during lactation programs hepatic metabolism in adult male and
 482 female rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 108, 109096. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109096>
- 483 Bevilacqua, E. M., & Abrahamsohn, P. A. (1989). Trophoblast invasion during implantation of the mouse
 484 embryo. *Archivos de biología y medicina experimentales*, 22(2), 107–118.
- 485 Black, R. E., Victora, C. G., Walker, S. P., Bhutta, Z. A., Christian, P., de Onis, M., Ezzati, M., Grantham-
 486 McGregor, S., Katz, J., Martorell, R., Uauy, R., & Maternal and Child Nutrition Study Group (2013). Maternal
 487 and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet (London, England)*,
 488 382(9890), 427–451. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X)
- 489 Bräuner, E. V., Uldbjerg, C. S., Lim, Y. H., Gregersen, L. S., Krause, M., Frederiksen, H., & Andersson,
 490 A. M. (2022). Presence of parabens, phenols and phthalates in paired maternal serum, urine and amniotic fluid.
 491 *Environment international*, 158, 106987. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106987>
- 492 Calkins, K., & Devaskar, S. U. (2011). Fetal origins of adult disease. *Current problems in pediatric and*
 493 *adolescent health care*, 41(6), 158–176. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>
- 494 Castro, T. F., de Matos, N. A., de Souza, A. B. F., Costa, G. P., Perucci, L. O., Talvani, A., Cangussú, S.
 495 D., de Menezes, R. C. A., & Bezerra, F. S. (2022). Protein restriction during pregnancy affects lung development
 496 and promotes oxidative stress and inflammation in C57 BL/6 mice offspring. *Nutrition (Burbank, Los Angeles*
 497 *County, Calif.)*, 101, 111682. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111682>
- 498 Cha, J., Sun, X., & Dey, S. K. (2012). Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy.
 499 *Nature medicine*, 18(12), 1754–1767. <https://doi.org/10.1038/nm.3012>
- 500 Chen, Y., He, Z., Chen, G., Liu, M., & Wang, H. (2019). Prenatal glucocorticoids exposure and fetal
 501 adrenal developmental programming. *Toxicology*, 428, 152308. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152308>
- 502 Chiang, Y. T., Seow, K. M., & Chen, K. H. (2024). The Pathophysiological, Genetic, and Hormonal
 503 Changes in Preeclampsia: A Systematic Review of the Molecular Mechanisms. *International journal of molecular*
 504 *sciences*, 25(8), 4532. <https://doi.org/10.3390/ijms25084532>
- 505 Christian, P., Mullany, L. C., Hurley, K. M., Katz, J., & Black, R. E. (2015). Nutrition and maternal,
 506 neonatal, and child health. *Seminars in perinatology*, 39(5), 361–372.
 507 <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.06.009>
- 508 Corrêa, I. P., Ruano, R., Takiuti, N. H., Francisco, R. P., Bevilacqua, E., & Zugaib, M. (2012). Expression
 509 of angiogenic factors in placenta of stressed rats. *Reproduction, fertility, and development*, 24(6), 851–858.
 510 <https://doi.org/10.1071/RD11202>
- 511 Correia-da-Silva, G., Bell, S. C., Pringle, J. H., & Teixeira, N. A. (2004). Patterns of uterine cellular
 512 proliferation and apoptosis in the implantation site of the rat during pregnancy. *Placenta*, 25(6), 538–547.
 513 <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2003.11.007>
- 514 Crispi, F., Miranda, J., & Gratacós, E. (2018). Long-term cardiovascular consequences of fetal growth
 515 restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *American journal of*
 516 *obstetrics and gynecology*, 218(2S), S869–S879. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.012>
- 517 Crispi, F., Crovetto, F., Rodriguez-López, M., Sepúlveda-Martínez, Á., Miranda, J., & Gratacós, E.
 518 (2021). Postnatal persistence of cardiac remodeling and dysfunction in late fetal growth restriction. *Minerva*
 519 *obstetrics and gynecology*, 73(4), 471–481. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04823-5>
- 520 Dawid, M., Mlyczyńska, E., Jurek, M., Respekta, N., Pich, K., Kurowska, P., Gieras, W., Milewicz, T.,
 521 Kotula-Balak, M., & Rak, A. (2021). Apelin, APJ, and ELABELA: Role in Placental Function, Pregnancy, and
 522 Foetal Development-An Overview. *Cells*, 11(1), 99. <https://doi.org/10.3390/cells11010099>
- 523 de Souza Lima, B., Sanches, A. P. V., Ferreira, M. S., de Oliveira, J. L., Cleal, J. K., & Ignacio-Souza, L.
 524 (2024). Maternal-placental axis and its impact on fetal outcomes, metabolism, and development. *Biochimica et*
 525 *biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1870(1), 166855. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166855>
- 526 Deans, C., & Maggert, K. A. (2015). What do you mean, "epigenetic"? *Genetics*, 199(4), 887–896.
 527 <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>
- 528 Desoye, G., Gauster, M., & Wadsack, C. (2011). Placental transport in pregnancy pathologies. *The*
 529 *American journal of clinical nutrition*, 94(6 Suppl), 1896S–1902S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000851>

- 530 Development Initiatives. (2021). 2021 Global Nutrition Report: The state of global nutrition. Global
531 Nutrition Report. <https://globalnutritionreport.org>
- 532 Development Initiatives. (2022). 2022 Global Nutrition Report: Stronger commitments for greater action.
533 Global Nutrition Report. <https://globalnutritionreport.org/reports/2022-global-nutrition-report/>
- 534 Dos Santos Júnior, J. P., Dos Santos Júnior, O. H., Silva-Araujo, E. R., Cavalcanti Bezerra Gouveia, H.
535 J., Lacerda, D. C., Visco, D. B., Pontes Silva, P. B., Cadena-Burbano, E. V., Amaral de Souza Gonzaga Paz, I. A.,
536 de Souza, S. L., & de Castro, R. M. (2025). Phenotypic plasticity: historical context, theories and DOHaD. *Brain*
537 *research*, 1860, 149673. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2025.149673>
- 538 FAO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2021 (2021). Washington, DC: FAO, IFAD,
539 UNICEF, WFP, WHO, editors.
- 540 Fioretto, M. N., Barata, L. A., Ribeiro, I. T., Maciel, F. A., Mattos, R., de Souza, P. V., Portela, L. M. F.,
541 Dos Santos, S. A. A., Scarano, W. R., & Justulin, L. A. (2025). Early and long-term effects of maternal protein
542 restriction on offspring organs and systems: insights from the developmental origins of health and disease
543 (DOHaD). *Biogerontology*, 26(5), 175. <https://doi.org/10.1007/s10522-025-10316-w>
- 544 Fioretto, M. N., Ribeiro, I. T., & Justulin, L. A. (2025). Review: The Protective Impact of
545 Supplementation and Exercise against Maternal Malnutrition: Environment as a Key Determinant of Health or
546 Disease. *Cell biochemistry and biophysics*, 10.1007/s12013-025-01910-3. Advance online publication.
547 <https://doi.org/10.1007/s12013-025-01910-3>
- 548 Fowden, A. L., Sferruzzi-Perri, A. N., Coan, P. M., Constancia, M., & Burton, G. J. (2009). Placental
549 efficiency and adaptation: endocrine regulation. *The Journal of physiology*, 587(Pt 14), 3459–3472.
550 <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.173013>
- 551 Furukawa, S., Tsuji, N., & Sugiyama, A. (2019). Morphology and physiology of rat placenta for
552 toxicological evaluation. *Journal of toxicologic pathology*, 32(1), 1–17. <https://doi.org/10.1293/tox.2018-0042>
- 553 Gauster, M., Moser, G., Wernitznig, S., Kupper, N., & Huppertz, B. (2022). Early human trophoblast
554 development: from morphology to function. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 79(6), 345.
555 <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04377-0>
- 556 Gheorghie, C. P., Goyal, R., Holweger, J. D., & Longo, L. D. (2009). Placental gene expression responses
557 to maternal protein restriction in the mouse. *Placenta*, 30(5), 411–417.
558 <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.03.002>
- 559 Global Nutrition Report. (2023). *Global nutrition report 2023: The state of global nutrition*.
560 <https://globalnutritionreport.org/resources/nutrition-profiles/>
- 561 Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2004). Living with the past: evolution, development, and patterns of
562 disease. *Science (New York, N.Y.)*, 305(5691), 1733–1736. <https://doi.org/10.1126/science.1095292>
- 563 Gluckman, P. D., Hanson, M. A., & Mitchell, M. D. (2010). Developmental origins of health and disease:
564 reducing the burden of chronic disease in the next generation. *Genome medicine*, 2(2), 14.
565 <https://doi.org/10.1186/gm135>
- 566 Godfrey, K. M., & Barker, D. J. (2001). Fetal programming and adult health. *Public health nutrition*,
567 4(2B), 611–624. <https://doi.org/10.1079/phn2001145>
- 568 Gould, J. M., Smith, P. J., Airey, C. J., Mort, E. J., Airey, L. E., Warricker, F. D. M., Pearson-Farr, J. E.,
569 Weston, E. C., Gould, P. J. W., Semmence, O. G., Restall, K. L., Watts, J. A., McHugh, P. C., Smith, S. J., Dewing,
570 J. M., Fleming, T. P., & Willaime-Morawek, S. (2018). Mouse maternal protein restriction during preimplantation
571 alone permanently alters brain neuron proportion and adult short-term memory. *Proceedings of the National*
572 *Academy of Sciences of the United States of America*, 115(31), E7398–E7407.
573 <https://doi.org/10.1073/pnas.1721876115>
- 574 Gude, N. M., Roberts, C. T., Kalionis, B., & King, R. G. (2004). Growth and function of the normal
575 human placenta. *Thrombosis research*, 114(5-6), 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.038>
- 576 Guttmacher, A. E., Maddox, Y. T., & Spong, C. Y. (2014). The Human Placenta Project: placental
577 structure, development, and function in real time. *Placenta*, 35(5), 303–304.
578 <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.012>
- 579 Habib, S., Zhang, Q., & Baum, M. (2011). Prenatal programming of hypertension in the rat: effect of
580 postnatal rearing. *Nephron extra*, 1(1), 157–165. <https://doi.org/10.1159/000333477>
- 581 Hales, C. N., & Barker, D. J. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty
582 phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35(7), 595–601. <https://doi.org/10.1007/BF00400248>
- 583 Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *British medical bulletin*, 60, 5–
584 20. <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>
- 585 Hanson, M. A., Poston, L., & Gluckman, P. D. (2019). DOHaD - the challenge of translating the science
586 to policy. *Journal of developmental origins of health and disease*, 10(3), 263–267.
587 <https://doi.org/10.1017/S2040174419000205>
- 588 Hemberger, M., Hanna, C. W., & Dean, W. (2020). Mechanisms of early placental development in mouse
589 and humans. *Nature reviews. Genetics*, 21(1), 27–43. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0169-4>

- 590 Heussner, K., Ruebner, M., Huebner, H., Rascher, W., Menendez-Castro, C., Hartner, A., Fahlbusch, F.
591 B., & Rauh, M. (2016). Species differences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 function in human
592 and rat term placenta determined via LC-MS/MS. *Placenta*, 37, 79–84.
593 <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.11.009>
- 594 International Food Policy Research Institute (IFPRI). *Global Nutrition Report 2023: Progress on the*
595 *Global Nutrition Targets, Commitments and Accountability*. Washington, DC: IFPRI; 2023.
- 596 Jawerbaum, A., & Capobianco, E. (2011). Review: Effects of PPAR activation in the placenta and the
597 fetus: implications in maternal diabetes. *Placenta*, 32 Suppl 2, S212–S217.
598 <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.12.002>
- 599 Jiang, S., Fang, J., & Li, W. (2023). Protein restriction for diabetic kidney disease. The Cochrane database
600 of systematic reviews, 1(1), CD014906. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014906.pub2>
- 601 Jiang, X., Wang, Y., Xiao, Z., Yan, L., Guo, S., Wang, Y., Wu, H., Zhao, X., Lu, X., & Wang, H. (2023).
602 A differentiation roadmap of murine placentation at single-cell resolution. *Cell discovery*, 9(1), 30.
603 <https://doi.org/10.1038/s41421-022-00513-z>
- 604 Jin, J., Zhang, L., Jia, J., Chen, Q., Yuan, Z., Zhang, X., Sun, W., Ma, C., Xu, F., Zhan, S., Ma, L., &
605 Zhou, G. (2019). Effects of Maternal Low-Protein Diet on Microbiota Structure and Function in the Jejunum of
606 Huzhu Bamei Suckling Piglets. *Animals : an open access journal from MDPI*, 9(10), 713.
607 <https://doi.org/10.3390/ani9100713>
- 608 Knöfler, M., Haider, S., Saleh, L., Pollheimer, J., Gamage, T. K. J. B., & James, J. (2019). Human placenta
609 and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and molecular life sciences*
610 : *CMLS*, 76(18), 3479–3496. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03104-6>
- 611 Kozai, K., Moreno-Irusta, A., Iqbal, K., Winchester, M. L., Scott, R. L., Simon, M. E., Muto, M., Parrish,
612 M. R., & Soares, M. J. (2023). The AKT1-FOXO4 axis reciprocally regulates hemochorial placentation.
613 *Development (Cambridge, England)*, 150(2), dev201095. <https://doi.org/10.1242/dev.201095>
- 614 Kubota, T., Miyake, K., Hariya, N., & Mochizuki, K. (2015). Understanding the epigenetics of
615 neurodevelopmental disorders and DOHaD. *Journal of developmental origins of health and disease*, 6(2), 96–104.
616 <https://doi.org/10.1017/S2040174415000057>
- 617 Kyllö, H. M., Wang, D., Lorca, R. A., Julian, C. G., Moore, L. G., Wilkening, R. B., Rozance, P. J.,
618 Brown, L. D., & Wesolowski, S. R. (2023). Adaptive responses in uteroplacental metabolism and fetoplacental
619 nutrient shuttling and sensing during placental insufficiency. *American journal of physiology. Endocrinology and*
620 *metabolism*, 324(6), E556–E568. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00046.2023>
- 621 Lapeln, S., & Paquette, A. G. (2022). The Placental Epigenome as a Molecular Link Between Prenatal
622 Exposures and Fetal Health Outcomes Through the DOHaD Hypothesis. *Current environmental health reports*,
623 9(3), 490–501. <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00354-8>
- 624 Leiser, R., & Kaufmann, P. (1994). Placental structure: in a comparative aspect. *Experimental and clinical*
625 *endocrinology*, 102(3), 122–134. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211275>
- 626 Lo, J. O., Schabel, M. C., Gaffney, J., Lewandowski, K. S., Kroenke, C. D., Roberts, C. T., Jr, Scottoline,
627 B. P., Frias, A. E., Sullivan, E. L., & Roberts, V. H. J. (2023). Impaired placental hemodynamics and function in
628 a non-human primate model of gestational protein restriction. *Scientific reports*, 13(1), 841.
629 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28051-y>
- 630 Marshall, N. E., Abrams, B., Barbour, L. A., Catalano, P., Christian, P., Friedman, J. E., Hay, W. W., Jr,
631 Hernandez, T. L., Krebs, N. F., Oken, E., Purnell, J. Q., Roberts, J. M., Soltani, H., Wallace, J., & Thornburg, K.
632 L. (2022). The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *American journal of*
633 *obstetrics and gynecology*, 226(5), 607–632. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.035>
- 634 Mate, A., Reyes-Goya, C., Santana-Garrido, A., & Vázquez, C. M. (2021). Lifestyle, Maternal Nutrition
635 and Healthy Pregnancy. *Current vascular pharmacology*, 19(2), 132–140.
636 <https://doi.org/10.2174/1570161118666200401112955>
- 637 Menendez-Castro, C., Rascher, W., & Hartner, A. (2018). Intrauterine growth restriction - impact on
638 cardiovascular diseases later in life. *Molecular and cellular pediatrics*, 5(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40348-018-0082-5>
- 639
- 640 Organização das Nações Unidas. (2024, 20 de setembro). *Relatório anual das Nações Unidas 2024*.
641 <https://brasil.un.org/pt-br/279199-relat%C3%B3rio-anual-das-na%C3%A7%C3%B5es-unidas-2024>
- 642 Plagemann, A., Harder, T., Rake, A., Melchior, K., Rohde, W., & Dörner, G. (2000). Hypothalamic nuclei
643 are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *The Journal of nutrition*, 130(10),
644 2582–2589. <https://doi.org/10.1093/jn/130.10.2582>
- 645 Portela, L. M. F., Constantino, F. B., Camargo, A. C. L., Santos, S. A. A., Colombelli, K. T., Fioretto, M.
646 N., Barata, L. A., Silva, E. J. R., Scarano, W. R., Felisbino, S. L., Moreno, C. S., & Justulin, L. A. (2023). Early-
647 life origin of prostate cancer through deregulation of miR-206 networks in maternally malnourished offspring rats.
648 *Scientific reports*, 13(1), 18685. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46068-1>

- 649 Ravelli, G. P., Stein, Z. A., & Susser, M. W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero
650 and early infancy. *The New England journal of medicine*, 295(7), 349–353.
651 <https://doi.org/10.1056/NEJM197608122950701>
- 652 Reis, Á. EM, Teixeira, IS, Maia, JM, Luciano, LAA, Brandião, LM, Silva, MLS, Branco, LGS, & Soriano,
653 RN (2024). Nutrição materna e seus efeitos no neurodesenvolvimento fetal. *Nutrição (Burbank, Condado de Los*
654 *Angeles, Califórnia)*, 125, 112483. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112483>
- 655 Rici, R.E.G., Facciotti, P. R., Francioli, A. L. R., Mançanares, A. C. F., Pastori, J., Maria, D. A., &
656 Miglino, M. A. (2011). Análise proliferativa nas células trofoblásticas em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*,
657 31(6), 538–542. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2011000600014>
- 658 Rizzi, V. H., Sene, L. D., Fernandez, C. D., Gontijo, J. A., & Boer, P. A. (2017). Impact of long-term
659 high-fat diet intake gestational protein-restricted offspring on kidney morphology and function. *Journal of*
660 *developmental origins of health and disease*, 8(1), 89–100. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000398>
- 661 Roberts, V. H. J., Lo, J. O., Lewandowski, K. S., Blundell, P., Grove, K. L., Kroenke, C. D., Sullivan, E.
662 L., Roberts, C. T., Jr, & Frias, A. E. (2018). Adverse Placental Perfusion and Pregnancy Outcomes in a New
663 Nonhuman Primate Model of Gestational Protein Restriction. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*,
664 25(1), 110–119. <https://doi.org/10.1177/1933719117704907>
- 665 Rosenfeld C. S. (2021). The placenta-brain-axis. *Journal of neuroscience research*, 99(1), 271–283.
666 <https://doi.org/10.1002/jnr.24603>
- 667 Rossant, J., & Cross, J. C. (2001). Placental development: lessons from mouse mutants. *Nature reviews.*
668 *Genetics*, 2(7), 538–548. <https://doi.org/10.1038/35080570>
- 669 Sandovici, I., Hoelle, K., Angiolini, E., & Constância, M. (2012). Placental adaptations to the maternal-
670 fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. *Reproductive biomedicine*
671 *online*, 25(1), 68–89. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.03.017>
- 672 Santos, S. A. A., Camargo, A. C. L., Constantino, F. B., Colombelli, K. T., Portela, L. M. F., Fioretto, M.
673 N., Vieira, J. C. S., Padilha, P. M., de Oliveira, M. B., Felisbino, S. L., Carvalho, R. F., & Justulin, L. A. (2020).
674 Identification of potential molecular pathways involved in prostate carcinogenesis in offspring exposed to maternal
675 malnutrition. *Aging*, 12(20), 19954–19978. <https://doi.org/10.18632/aging.104093>
- 676 Santos, S. A. A., Portela, L. M. F., Camargo, A. C. L., Constantino, F. B., Colombelli, K. T., Fioretto, M.
677 N., Mattos, R., de Almeida Fantinatti, B. E., Denti, M. A., Piazza, S., Felisbino, S. L., Zambrano, E., & Justulin,
678 L. A. (2022). miR-18a-5p Is Involved in the Developmental Origin of Prostate Cancer in Maternally Malnourished
679 Offspring Rats: A DOHaD Approach. *International journal of molecular sciences*, 23(23), 14855.
680 <https://doi.org/10.3390/ijms232314855>
- 681 Satterfield, M. C., Edwards, A. K., Bazer, F. W., Dunlap, K. A., Steinhauser, C. B., & Wu, G. (2021).
682 Placental adaptation to maternal malnutrition. *Reproduction (Cambridge, England)*, 162(4), R73–R83.
683 <https://doi.org/10.1530/REP-21-0179>
- 684 Schulz L. C. (2010). The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease.
685 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(39), 16757–16758.
686 <https://doi.org/10.1073/pnas.1012911107>
- 687 Scott, R. L., Vu, H. T. H., Jain, A., Iqbal, K., Tuteja, G., & Soares, M. J. (2022). Conservation at the
688 uterine-placental interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,
689 119(41), e2210633119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2210633119>
- 690 Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism
691 and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 3(6),
692 479–488. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515>
- 693 Sene, L. B., Rizzi, V. H. G., Gontijo, J. A. R., & Boer, P. A. (2018). Gestational low-protein intake
694 enhances whole-kidney miR-192 and miR-200 family expression and epithelial-to-mesenchymal transition in rat
695 adult male offspring. *The Journal of experimental biology*, 221(Pt 10), jeb171694.
696 <https://doi.org/10.1242/jeb.171694>
- 697 Serman, A., & Serman, L. (2011). Development of placenta in a rodent--model for human placentation.
698 *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 3(1), 233–239. <https://doi.org/10.2741/e238>
- 699 Sferruzzi-Perri, A. N., Macpherson, A. M., Roberts, C. T., & Robertson, S. A. (2009). Csf2 null mutation
700 alters placental gene expression and trophoblast glycogen cell and giant cell abundance in mice. *Biology of*
701 *reproduction*, 81(1), 207–221. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.073312>
- 702 Sibley, C. P., Brownbill, P., Glazier, J. D., & Greenwood, S. L. (2018). Knowledge needed about the
703 exchange physiology of the placenta. *Placenta*, 64 Suppl 1, S9–S15. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.01.006>
- 704 Silva, J. F., & Serakides, R. (2016). Intrauterine trophoblast migration: A comparative view of humans
705 and rodents. *Cell adhesion & migration*, 10(1-2), 88–110. <https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1120397>
- 706 Soares, M. J., Chakraborty, D., Karim Rumi, M. A., Konno, T., & Renaud, S. J. (2012). Rat placentation:
707 an experimental model for investigating the hemochorial maternal-fetal interface. *Placenta*, 33(4), 233–243.
708 <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.11.026>

- 709 Soares, M. J., Chapman, B. M., Rasmussen, C. A., Dai, G., Kamei, T., & Orwig, K. E. (1996).
710 Differentiation of trophoblast endocrine cells. *Placenta*, 17(5-6), 277–289. [https://doi.org/10.1016/s0143-4004\(96\)90051-x](https://doi.org/10.1016/s0143-4004(96)90051-x)
711
712 Soares, M. J., Varberg, K. M., & Iqbal, K. (2018). Hemochorial placentation: development, function, and
713 adaptations. *Biology of reproduction*, 99(1), 196–211. <https://doi.org/10.1093/biolre/iyoy049>
714 Soncin, F., Khater, M., To, C., Pizzo, D., Farah, O., Wakeland, A., Arul Nambi Rajan, K., Nelson, K. K.,
715 Chang, C. W., Moretto-Zita, M., Natale, D. R., Laurent, L. C., & Parast, M. M. (2018). Comparative analysis of
716 mouse and human placentae across gestation reveals species-specific regulators of placental development.
717 *Development (Cambridge, England)*, 145(2), dev156273. <https://doi.org/10.1242/dev.156273>
718 Stuart, T. J., O'Neill, K., Condon, D., Sasson, I., Sen, P., Xia, Y., & Simmons, R. A. (2018). Diet-induced
719 obesity alters the maternal metabolome and early placenta transcriptome and decreases placenta vascularity in the
720 mouse. *Biology of reproduction*, 98(6), 795–809. <https://doi.org/10.1093/biolre/iyoy010>
721 Takata, K. et al. Ultrastructure of the Rodent Placental Labyrinth: A Site of Barrier and Transport Journal
722 of Reproduction and Development. *Journal of Reproduction and Development*, v. 43, n. 1, p. 13-24, 1997.
723 Tarrade, A., Panchenko, P., Junien, C., & Gabory, A. (2015). Placental contribution to nutritional
724 programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *The Journal of experimental biology*,
725 218(Pt 1), 50–58. <https://doi.org/10.1242/jeb.110320>
726 Thornburg, K. L., & Valent, A. M. (2024). Maternal Malnutrition and Elevated Disease Risk in Offspring.
727 *Nutrients*, 16(16), 2614. <https://doi.org/10.3390/nu16162614>
728 UNICEF. (2023). *Nutrition in middle childhood and adolescence*.
729 <https://www.unicef.org/nutrition/middle-childhood-and-adolescence>
730 Victora, C. G., Christian, P., Vidaletti, L. P., Gatica-Domínguez, G., Menon, P., & Black, R. E. (2021).
731 Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress
732 towards an unfinished agenda. *Lancet (London, England)*, 397(10282), 1388–1399.
733 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00394-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00394-9)
734 Vilaça-Junior P.E.A., Soares A.F., Wanderley-Teixeira V., Araújo A.C.C. & Teixeira A.A.C. 2012. Efeito
735 da administração pré-natal da dexametasona em ratas sobre os perfis glicídicos e hematológicos materno e da
736 prole. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 64:606-614.
737 Wang, N., Lv, B., Guan, L., Qiao, H., Sun, B., Luo, X., Jia, R., Chen, K., & Yan, J. (2020). Maternal low
738 protein exposure alters glucose tolerance and intestinal nutrient-responsive receptors and transporters expression
739 of rat offspring. *Life sciences*, 243, 117216. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117216>
740 Watson, E. D., & Cross, J. C. (2005). Development of structures and transport functions in the mouse
741 placenta. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 20, 180–193. <https://doi.org/10.1152/physiol.00001.2005>
742 WHO Antenatal Care Recommendations for a positive pregnancy experience: nutritional interventions
743 update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy (2020) World Health Organization.
744 Winterhager, E., & Gellhaus, A. (2017). Transplacental Nutrient Transport Mechanisms of Intrauterine
745 Growth Restriction in Rodent Models and Humans. *Frontiers in physiology*, 8, 951.
746 <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00951>
747 Xu, A., Guerlich, K., Koletzko, B., & Grote, V. (2025). Nutrition interventions in the first 1000 days and
748 long-term health outcomes: a systematic review. *Pediatric research*, 10.1038/s41390-025-04215-6. Advance
749 online publication. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04215-6>
750 Zana-Taieb, E., Butruille, L., Franco-Montoya, M. L., Lopez, E., Vernier, F., Grandvilllemin, I., Evain-
751 Brion, D., Deruelle, P., Baud, O., Delacourt, C., & Jarreau, P. H. (2013). Effect of two models of intrauterine
752 growth restriction on alveolarization in rat lungs: morphometric and gene expression analysis. *PloS one*, 8(11),
753 e78326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078326>
754 Zhu, P., Wang, W., Zuo, R., & Sun, K. (2019). Mechanisms for establishment of the placental
755 glucocorticoid barrier, a guard for life. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 76(1), 13–26.
756 <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2918-5>
757