



TRANSPORTE DE ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA LONGA EM PLACENTAS DE GESTANTES ADOLESCENTES E ADULTAS

Fernanda Carrilho Pinto da Fonseca

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição (PPGN), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **Mestre em Nutrição Humana**.

Orientadora:
Prof^a Dr^a Maria das Graças Tavares do Carmo

Co-orientadora:
Prof^a Dr^a Marta Citelli Reis

Rio de Janeiro
Setembro/2013

Fonseca, Fernanda Carrilho Pinto da.

Transporte de ácidos graxos de cadeia longa em placentas de gestantes adolescentes e adultas. / Fernanda Carrilho Pinto da Fonseca. – Rio de Janeiro : INJC, 2013.

xviii, 76. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Maria das Graças Tavares do Carmo e Marta Citelli Reis.

Dissertação (mestrado) -- UFRJ, INJC, Programa de Pós-graduação em Nutrição, 2013.

Referências bibliográficas: f. 58-67.

1. Placenta. 2. Proteínas de transporte de ácido graxo. 3. Expressão Gênica. 4. Gravidez na Adolescência. 5. Adulto. 6. Nutrição - Tese. I. Carmo, Maria das Graças Tavares do. II. Reis, Marta Citelli. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro INJC, Programa de Pós-graduação em Nutrição IV. Título.

TRANSPORTE DE ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA LONGA EM PLACENTAS DE GESTANTES ADOLESCENTES E ADULTAS

Fernanda Carrilho Pinto da Fonseca

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO **GRAU DE MESTRE EM NUTRIÇÃO HUMANA**

Examinada por:

Prof^a Dr^a Maria das Graças Tavares do Carmo
Doutora em Farmacologia – UNIFESP - Presidente da banca

Prof^a Dr^a Marta Citelli Reis
Doutora em Química Biológica/UFRJ

Prof^a Dr^a Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha
Doutora em Ciências/UNIFESP
Examinadora Titular

Prof^a Dr^a Susana Ortiz Costa
Doutora em Química Biológica/UFRJ
Examinadora Titular

Prof^a Dr^a Lilia Zago
Doutora em Alimentos e Nutrição/UNICAMP
Examinadora Titular

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL
SETEMBRO/2013

Dedico este trabalho:

À Deus, à minha mãe e ao meu irmão.

Agradecimentos

À Deus, pela força e coragem!!!

Durante os últimos anos, eu convivi com inúmeras pessoas que possibilitaram esta conquista e eu não poderia deixar de agradecê-las aqui. Assim, agradeço...

À minha mãe e ao meu irmão por todo amor, apoio e toda dedicação em todos os momentos; e ao meu pai (*in memoriam*).

À minha orientadora, Maria das Graças Tavares do Carmo, que me aceitou e me deu oportunidade de realizar este trabalho, me orientando e pelos ensinamentos dispensados a mim. O seu amor pela pesquisa é admirável.

À minha coorientadora, Marta Citelli Reis, pela sua valiosa orientação. Agradeço a generosidade, o carinho e os ensinamentos durante o todo o tempo de realização desta pesquisa. Obrigada por me apresentar esta área fascinante da biologia molecular.

À professora Lilia Masson pela sua presença valiosa no laboratório de bioquímica nutricional dividindo os seus grandes conhecimentos.

À Michelle Santana, uma grande amiga que me deu apoio desde antes de entrar para o mestrado.

À Olivia Rabello, uma amiga valiosíssima, que sempre esteve disposta a me ouvir, a me dar conselhos e palavras de incentivo. A sua grande abertura ao diálogo foram muito importantes para a realização deste trabalho.

Ao professor de estatística Ronir, sempre arranjando um tempo na sua agenda apertadíssima para tirar as minhas dúvidas. Muito obrigada, professor!!

Aos funcionários do laboratório de análises clínicas da Maternidade Escola da UFRJ, pela receptividade, apoio e por proporcionar um ambiente de trabalho muito agradável. Aos

médicos e enfermeiros do centro obstétrico que tornavam o dia-a-dia da coleta de dados muito menos desgastante. Pessoas totalmente dispostas a ajudar.

Aos membros dos laboratórios de endocrinologia molecular da biofísica e da química biológica na bioquímica que permitiram o uso de seus equipamentos para a realização desta pesquisa.

Aos amigos do Laboratório de Bioquímica Nutricional, pelo agradável convívio, com agradecimento especial à Aline Carvalho, ao professor Mário, Flávia Spreafico e Henrique Rhamnusia e Flávia Dias.

À Renata Assumpção, pelo seu companheirismo durante o trabalho, seus conselhos e suas conversas que foram importantes para mim. Sei que ganhei uma amiga para a vida toda.

Aos alunos de iniciação científica que contribuíram com a pesquisa: Débora, Alessandra e Thatiane e em especial ao Henrique Marcondes que continua envolvido com dedicação.

À professora Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha, por aceitar o convite de participar da banca avaliadora, pela disponibilidade de ser revisora e por todo cuidado na leitura do trabalho.

À professora Vilma Blondet e Claudia Saunders, por todos os apontamentos pertinentes durante a qualificação.

Às professoras Susana Ortiz e Lilia Zago por aceitarem, de forma receptiva, o convite de participar da banca avaliadora.

Aos meus amigos mais do que especiais: Ana Claudia Alves, Adriana Miranda e Jorge Saraiva. A amizade de vocês é extremamente importante para mim. Quando todos nós estamos juntos, só me trazem energias mais do que positivas.

Ao Reinaldo Faria, um amigo espetacular, sempre disposto a me ouvir e dar conselhos. Uma pessoa incrível. Ao Thiago Hartz, um amigo admirável, a quem tenho um apreço imenso.

Ao Marcelo Mello, à Graziela Lima, Carla Vilella, Sophia de Otero, Michelle Trindade, Fernanda de Paulos, ao Daniel Lopez, à Marcela Casanova, ao Carlos Eduardo Mello, Leonardo Bonfim, Tadeu Ferreira, à Luciana Fernandes, ao Gabriel Souza e André Lira. Às minhas amigas especiais da graduação: Carla Batista, Veronica Fauth, Emília Akil, Manoela Pessanha, Thárcila Cazaroti, Milena Moraes e Helena Guaraná. Ao André Luis, Fabio Guilherme e Renato Borges.

Às gestantes que aceitaram participar do estudo.

Resumo da dissertação apresentada ao PPGN/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **mestre em Nutrição Humana**.

TRANSPORTE DE ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA LONGA EM PLACENTAS DE GESTANTES ADOLESCENTES E ADULTAS

Fernanda Carrilho Pinto da Fonseca

Setembro/2013

Orientadoras: Prof. Dr^a. Maria das Graças Tavares do Carmo
Prof. Dr^a. Marta Citelli Reis

RESUMO

As demandas metabólicas e fisiológicas aumentadas da gestante adolescente podem afetar negativamente o desenvolvimento placentário, resultando em crescimento fetal prejudicado. Os ácidos graxos essenciais e seus derivados de cadeia longa (AGPI-CL) como ácidos docosahexaenóico (DHA) e araquidônico (AA) são importantes para o crescimento e desenvolvimento fetal e são acumulados no tecido adiposo materno durante a fase anabólica da gestação. A placenta é o órgão que promove a transferência destes ácidos graxos da mãe para o feto, principalmente no final da gestação (na fase catabólica). A captação e transporte desses ácidos graxos pela placenta envolvem mecanismos mediados por proteínas ligantes de ácidos graxos expressas na membrana (FABPpm - *membrane fatty acid binding proteins*), FAT- *fatty acid translocase* e uma família de proteínas transportadora FATP 1-6. Estas proteínas estão envolvidas na captação preferencial AGPI-CL para o feto. A expressão gênica dessas proteínas relaciona-se com a incorporação de AGPI-CL pela placenta e seus teores na circulação materna e fetal. Considerando a importância dos AGPI-CL para o desenvolvimento fetal e a falta de estudos sobre os teores desses nutrientes em placentas de mães adolescentes, os objetivos do presente trabalho foram quantificar os ácidos graxos na placenta de gestantes adolescentes e adultas e nos compartimentos materno-fetais sanguíneos e correlacionar as suas concentrações com a expressão gênica das proteínas FATP1, FATP4, FABPpm e FAT/CD36. Variáveis sociodemográficas, antropométricas e obstétricas foram obtidas por meio de consulta aos prontuários ou entrevista. Os lipídios das amostras sanguíneas foram extraídos, saponificados e metilados de acordo com método descrito por Lepage e Roy. Nas amostras de placenta, foi utilizado o método de Folch para a extração lipídica, seguida por metilação, pelo método de Lepage e Roy. Os ésteres de ácidos graxos foram quantificados por cromatografia gás-líquido. Os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão em mg/100 mg de ácidos graxos totais. Os teores de ácidos graxos foram correlacionados com a expressão das proteínas transportadoras e associados às variáveis antropométricas indicativas de crescimento do neonato. Nos compartimentos placentários, foram encontradas maiores concentrações de AA e AGPI-CL, na porção fetal

em relação à materna nas placentas de mães adolescentes, assim como em relação à porção fetal das gestantes adultas. A porção materna das placentas das gestantes adolescentes apresentou maior expressão gênica da proteína FATP4 e o RNAm da proteína FATP1 foi mais expressivo na porção fetal das placentas das gestantes adultas. O FABPpm apresentou correlação negativa e significativa com a concentração de DHA na porção materna das placentas das gestantes adolescentes. Nas adolescentes, as concentrações de AA, EPA e DHA assim como do total de AGPI-CL nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical foram superiores às do sangue materno, enquanto que nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical das adultas, observou-se maior quantidade de AA e no somatório do AGPI-CL em relação ao sangue materno. Por outro lado, os precursores (ácidos graxos essenciais) apresentaram-se em maiores concentrações no sangue materno em relação ao sangue do cordão umbilical em ambos os grupos. O AA dos eritrócitos das mães adolescentes foi correlacionado positiva e significativamente com o comprimento ao nascer. As diferenças observadas entre os dois grupos etários, principalmente em relação às concentrações de AGPI-CL, sinalizam singularidades no transporte placentário destes compostos lipídicos, sugerindo eficiente transferência placentária desses ácidos graxos nos compartimentos fetais placentários das adolescentes.

PLACENTAL TRANSFER OF LONG CHAIN FATTY ACID IN ADOLESCENTES AND ADULTAS PREGNANTS

Fernanda Carrilho Pinto da Fonseca

September/2013

Advisors: Prof. Dr^a. Maria das Graças Tavares do Carmo
Prof. Dr^a. Marta Citelli Reis

ABSTRACT

The increased metabolic and physiological demands of pregnant adolescent may adversely affect the placental development resulting in altered fetal growth. Essential fatty acids and their long chain polyunsaturated fatty acid derivatives (LC-PUFAs) such as docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (AA) are important for fetal growth and development and are accumulated in maternal adipose tissue during the anabolic phase of pregnancy. The placenta is an organ through which these fatty acids flow from mother to fetus, mainly in late pregnancy (catabolic phase). The uptake and transport of fatty acids across the placenta is mediated by mechanisms involving fatty acid binding proteins expressed on the membrane (FABPpm - membrane fatty acid binding proteins), fatty acid translocase-FAT and fatty acid transport protein-FATP 1-6. The gene expression of these proteins is related to the incorporation of LC-PUFAs in placenta and maternal-fetal circulation. These proteins are involved in preferential uptake LC-PUFA to the fetus. Considering the importance of LC-PUFAs for fetal development and the lack of studies about the status of these fatty acids in placentas of adolescent mothers, the aims of this study were to quantify the fatty acids in placenta of adolescent and adult pregnant and in maternal and fetal blood and correlate these concentrations with the gene expression of FATP1, FATP4, FABPpm and FAT/CD36. The sociodemographic, anthropometric and obstetric variables were obtained through medical records or interview. The blood lipids were extracted according to Lepage & Roy method, while placenta we used the method of Folch for lipid extraction, followed by methylation, by the method of Lepage and Roy. The esters of fatty acids were quantified by gas-liquid chromatography and the results were expressed as mean \pm standard deviation of mg/100 mg of total fatty acids. The concentration of these fatty acids were correlated with the gene expression of transporter proteins, as well as associated with anthropometric data of the newborn. In placental compartments were found higher concentrations of AA and LC-PUFAs in fetal side than in maternal side in placentas of adolescent mothers, as well as in relation to the fetal side of pregnant adults. The gene expression of FATP4 in maternal side of the pregnant adolescents placentas was higher than the maternal side of pregnant adults placentas and the mRNA expression of FATP1 was higher in fetal side of the pregnant adults placentas than pregnant adolescents placentas. Significant positive associations were observed between FABPpm and the concentration of DHA in the maternal side of the pregnant adolescents placenta. In adolescent mothers, it was observed that the concentration of AA, EPA and DHA and total LC-PUFAs was higher in erythrocytes from umbilical cord blood than in maternal blood, while in adult cord erythrocytes we found higher concentrations of AA and LC-

PUFAs than maternal blood. On the other hand, the precursors (essential fatty acids) concentrations were higher in maternal blood than cord blood in both groups. The AA concentrations in erythrocytes of adolescent mothers were positively and significantly correlated with birth length. The differences observed between the two age groups, mainly in relation to concentrations of LC-PUFAs, indicate singularities in placental transport of these fatty acids, suggesting efficient placental transfer of these fatty acids in the fetal placental compartments of teenagers.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA Ácido araquidônico

AG Ácido graxo

AGE Ácidos graxos essenciais

AGNE Ácidos graxos não esterificados

AGPI Ácidos graxos poli-insaturados

AGPI-CL Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa

AGS Ácidos graxos saturados

AIG Adequado para idade gestacional

ALA Ácido α -linolênico

AO ácido graxo oleico

BPN Baixo peso ao nascer

CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DHA Ácido docosahexaenoico

DPA Ácido docosapentaenoico

EDTA Ácido etilenodiaminotetracético

EPA Ácido eicosapentaenoico

FABP Proteína ligante de ácidos graxos

FABP_{pm} Proteína ligante de ácido graxo da membrana plasmática

FAPERJ - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

FAT Ácido graxo translocase

FATP Proteína transportadora de ácidos graxos

IMC Índice de massa corporal

IOM *Institute of Medicine*

LA Ácido linoleico

LXR Receptor X hepático

MS Ministério da Saúde

OMS Organização Mundial da Saúde

PIG Pequeno para idade gestacional

PN Peso ao nascer

PNDS Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde

PPARgama Receptor ativador da proliferação de peroxissomos – gama

PPG Peso pré-gestacional

RXR Receptor X de retinóide

UFRJ Universidade Federal do Rio de Janeiro

WHO World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Referencial Teórico

- Figura 1** - Metabolismo dos ácidos graxos das séries *n-6* e *n-3*.....8
- Figura 2** - Estrutura da placenta.....11
- Figura 3** - Estrutura e função de transporte da placenta humana.....14
- Figura 4** - Modelo de transporte placentário de ácidos graxos.....16

Manuscrito

- FIGURA 1** - Expressão relativa das proteínas FATP4, FATP1, FAT/CD36 e FABPpm por RT-PCR em amostras de tecidos placentários do compartimento materno de gestantes adolescentes versus adultas (n=15)..... 54
- FIGURA 2** - Expressão relativa das proteínas FATP4, FATP1 e FAT/CD36 determinado por RT-PCR em amostras de tecidos placentários do compartimento fetal de gestantes adolescentes versus adultas (n=15)..... 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização das mães adolescentes (n=15) e adultas (n=15) quanto às variáveis sociodemográficas, reprodutivas e relativas ao pré-natal	49
Tabela 2 - Caracterização das variáveis antropométricas relacionadas ao período gestacional e variáveis obstétricas das mães adolescentes (n=15) e adultas (n=15).....	50
Tabela 3 - Caracterização dos recém-nascidos quanto ao sexo e variáveis antropométricas no nascimento e relacionadas ao parto de mães adolescentes (n=15) e adultas (n=15).....	51
Tabela 4 - Associações das variáveis antropométricas maternas e do peso da placenta com as variáveis antropométricas do neonato no grupo de mães adultas (n=15).....	52
Tabela 5 - Associações das variáveis antropométricas maternas e do peso da placenta com as variáveis antropométricas do neonato no grupo de mães adolescentes (n=15).....	52
Tabela 6 - Composição de ácidos graxos nos lipídios totais em placentas de gestantes adolescentes e adultas (mg/100mg).....	53
Tabela 7 - Composição de ácidos graxos nos lipídios totais em eritrócitos de gestantes adolescentes e adultas (mg/100mg).....	56

LISTA DE ANEXOS

Anexo A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Maternidade Escola da UFRJ.....	69
Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido para gestantes adultas.....	70
Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido para gestantes adolescentes....	71
Anexo D – Protocolo de Pesquisa.....	73

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	1
1 INTRODUÇÃO.....	2
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
2.1 Gestação: considerações gerais.....	4
2.1.2 Adolescência e gestação.....	4
2.2 Ácidos graxos essenciais e seus derivados de cadeia longa no crescimento fetal.....	7
2.3 Placenta: desenvolvimento e funcionalidade	10
2.3.1 Formação e funções placentárias.....	10
2.3.2 A placenta no transporte específico de ácidos graxos.....	13
3 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	19
4 OBJETIVOS.....	20
4.1 Objetivo geral.....	20
4.2 Objetivos específicos.....	20
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
5.1 Captação, critérios de elegibilidade dos participantes e questões éticas	21
5.2 Coleta e armazenamento de amostra biológica.....	22
5.3 Avaliação sociodemográfica, obstétrica e da assistência pré-natal.....	22
5.4 Avaliação do estado nutricional antropométrico materno	23
5.5 Avaliação do estado antropométrico o recém-nascido.....	23
5.6 Análise de ácidos graxos na placenta, sangue do cordão umbilical e sangue materno..	24
5.7 Análise da expressão dos genes das proteínas que codificam.....	24
5.8 Análise estatística.....	25
6 RESULTADOS.....	26

Manuscrito: Expressão gênica das proteínas FABPpm, FAT/CD36, FATP-1, FATP-4 em placentas de gestantes adolescentes e adultas.....	27
7 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
REFERÊNCIAS.....	58
ANEXOS.....	68

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA**

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob a orientação da Profa. Dra. Maria das Graças Tavares do Carmo e co-orientação da Profa. Dra. Marta Citelli Reis, com o auxílio financeiro da FAPERJ - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro e do CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

1. INTRODUÇÃO

A gestação e os eventos a ela relacionados, como puerpério e lactação, são marcados por profundas mudanças que interferem na vida da mulher (BAIÃO; DESLANDES, 2006). De outro modo, a adolescência constitui período do ciclo vital em que o ser humano está em condição peculiar de desenvolvimento, em razão das mudanças biológicas, psicológicas e sociais ainda não bem estruturadas. A superposição da gestação a esse período acarreta sobrecarga psicológica e psíquica, aumentando a vulnerabilidade materno-fetal aos agravos à saúde e psicossociais (BRASIL, 2006).

As demandas metabólicas e fisiológicas aumentadas da gestante adolescente afetam negativamente o desenvolvimento placentário, resultando em crescimento fetal prejudicado (WALLACE et al., 1997). Neste contexto, a gravidez na adolescência, dissociada de acompanhamento pré-natal adequado, destinado à prevenção e tratamento de possíveis intercorrências (GAMA et al., 2002), está relacionada ao aumento no risco de desfechos negativos, em comparação aos observados com a gestação na vida adulta (HORNSTRA, 2000; INNIS, 2003)

A importância dos lipídios na nutrição e desenvolvimento humano é reconhecida há muitas décadas e a demanda fetal por ácidos graxos é aumentada durante o crescimento fetal que ocorre especialmente durante o terceiro trimestre da gestação (SCHAIFF et al., 2005). Este período também está associado à aquisição de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL) como ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido araquidônico (AA), essenciais para o crescimento do cérebro e desenvolvimento ocular (LAURITZEN et al., 2001). Assim, a habilidade da placenta em facilitar a transferência materno-fetal de nutrientes, incluindo os ácidos graxos, é de crucial importância para o adequado desenvolvimento do feto, que depende destes substratos, derivados da circulação materna (KNIPP; AUDUS; SOARES, 1999).

O mecanismo de transporte preferencial dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa através da placenta não está completamente esclarecido (Gil-Sánchez et al., 2012). Difusão passiva explica parte da transferência placentária de nutrientes, no entanto, como o requerimento fetal é bastante elevado, esse mecanismo, exclusivamente, não consegue suprir a demanda. Consequentemente, carreadores específicos, denominados proteínas de transporte, localizam-se na placenta e agem facilitando esta transferência, atendendo às

crecentes necessidades do feto principalmente no último trimestre da gestação (ALDORETTA; HAY, 1995).

Diferentes proteínas de membrana estão envolvidas na captação e transporte de ácidos graxos pela placenta, incluindo: FABPpm (*plasma membrane fatty acid binding protein*); FAT (*fatty acid translocase*), também denominadas glicoproteínas CD36; e uma família de proteínas transportadoras, referidas como FATP 1-6 (*fatty acid transport protein*) (DUTTAROY, 2009).

Embora os mecanismos que regem a complexa interação entre estas proteínas ainda não estejam completamente compreendidos, tem sido sugerido que elas são responsáveis pelo transporte preferencial de AGPI-CL para o feto, ou seja, pela maior concentração de AGPI-CL encontrada na circulação fetal quando comparada à materna (BLADES, 2001).

Considerando que as peculiaridades metabólicas que distinguem o organismo adolescente do adulto, acrescidas àquelas relacionadas ao período gravídico, podem promover diferenças nos processos de transferência materno-fetal de nutrientes, neste trabalho, buscamos avaliar se o transporte de AGPI-CL, nos diferentes compartimentos placentários, se encontra diferenciado entre gestantes adolescentes e adultas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Gestação: considerações gerais

A gravidez constitui condição acompanhada por alterações anatômicas, fisiológicas e psicológicas que afetam quase todas as suas funções orgânicas. Essas mudanças são necessárias para regular o metabolismo materno e promover o crescimento fetal, assim como para preparar a mãe para o trabalho de parto e lactação (RESENDE; COSLOVSKY, 1998).

O período gestacional é heterogêneo no sentido das modificações fisiológicas e metabólicas verificadas, bem como em termos de exigências nutricionais, que não obedecem ao mesmo padrão ao longo de toda a gestação. No primeiro trimestre, a saúde do embrião vai depender da condição nutricional pré-gestacional da mulher, não somente quanto às suas reservas de energia, mas também quanto às de vitaminas, minerais e oligoelementos. O segundo e terceiro trimestres representam etapas cujas condições ambientais vigentes têm maior potencial para imprimir efeitos diretos sobre o estado nutricional do feto (BANG; LEE, 2009 e FAZIO et al., 2011).

A massa corporal pré-gestacional é considerada o fator que mais influencia no ganho de peso durante a gestação e a saúde materna e fetal (PADILHA et al., 2007). No entanto, outros fatores podem afetar a habilidade individual da mulher em se adaptar às demandas da gestação, como por exemplo, a idade materna (CARLIN; ALFIREVIC, 2008). O aumento na incidência da gravidez antes dos 20 anos de idade é uma realidade (SANTOS *et al.*, 2009).

2.1.2 Adolescência e gestação

A Organização Mundial da Saúde conceitua a adolescência como sendo o período da vida compreendido entre 10 e 19 anos (WHO, 1995). Constitui fase em que o ser humano está em condição peculiar de desenvolvimento, pelas mudanças biológicas, psicológicas e sociais ainda não bem estruturadas (BRASIL, 2006). De acordo com o Censo Demográfico 2010, o Brasil registra 190.755.799 milhões de habitantes, sendo 17,9% adolescentes. Entre

estes, 17 milhões são mulheres adolescentes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2010).

Contrariamente às tendências mais recentes de redução do número de filhos por mulher, a taxa de fecundidade na adolescência apresentou pequeno aumento percentual na média nacional (DESLANDES, 2009), indicando que a gravidez antes dos 20 anos de idade é uma realidade no Brasil (SANTOS et al., 2009). No mundo, aproximadamente 25% de mulheres têm seu primeiro filho antes de completarem 20 anos de idade, com taxas ainda mais elevadas em países em desenvolvimento (MARTINS et al., 2011). Diferentes fatores contribuem para este cenário, entre os quais, o início cada vez mais precoce da puberdade, com o decréscimo da idade da menarca, instalando-se, cada vez mais cedo, a capacidade reprodutiva (BRASIL, 2006).

De acordo com Santos et al (2009), o fenômeno gravidez na adolescência é considerado, em alguns países, sobretudo naqueles em desenvolvimento, um problema de saúde pública importante, com implicações sociais e biológicas.

A gestação, o parto e a maternidade são situações que podem trazer múltiplas consequências emocionais, sociais e econômicas para a saúde da mãe adolescente e do seu filho (MARTINS et al., 2011). Entre as mulheres de 15 a 19 anos, a chance de ocorrência de morte por problemas decorrentes da gravidez ou do parto é duas vezes maior do que entre as maiores de 20 anos; entre as menores de 15 anos, esta ocorrência é ainda cinco vezes maior, sendo uma das principais causas de morte nesta faixa etária (CARNIEL et al., 2006).

Há controvérsias na literatura acerca dos fatores responsáveis pela maior frequência de resultados obstétricos adversos em adolescentes. Entretanto, fatores socioeconômicos, tais como pobreza, baixo nível educacional, gravidez não desejada, estresse psicológico, uso de drogas ilícitas, além de assistência pré-natal inadequada, são geralmente apontados como importantes determinantes dos piores índices de complicações nestas pacientes (CONDE-AGUDELO; BELIZAN; LAMMERS, 2005; FIGUEIREDO; PACHECO; MAGARINHO, 2005). Mães adolescentes, principalmente aquelas sem assistência pré-natal, apresentam maior risco de mortalidade por complicações obstétricas, síndrome hipertensiva gestacional e partos prematuros, assim como, em decorrência de infecções puerperais, hemorragias, abortos (SCHOLL; HEDIGER; BELSKY, 1994) e baixo peso ao nascer (SANTOS; MARTINS; SOUZA, 2008).

Os riscos atribuídos à gestação na adolescência parecem maiores quanto mais próxima da menarca ocorrer a gestação (SCHOLL; HEDIGER; BELSKY, 1994). Por

exemplo, considera-se que quanto mais jovem a gestante, maior o risco de baixo peso ao nascer, sendo este associado à mortalidade neonatal (SAUNDERS; BESSA; PADILHA, 2009). Observa-se também, nos filhos de mães adolescentes, baixo APGAR – índice que varia de 0 a 10, utilizado para avaliar cinco quesitos objetivos, relacionados à vitalidade do recém-nascido: frequência cardíaca, respiração, irritabilidade reflexa, tônus muscular e cor, e infecções perinatais (GAMA; SZWARCOWALD; LEAL, 2002).

Entretanto, Santos, Martins e Souza (2008) mostraram que a chance de baixo peso ao nascer (BPN) entre as pacientes adolescentes que realizaram menos do que quatro consultas no pré-natal foi aproximadamente três vezes maior do que entre aquelas que compareceram a quatro ou mais consultas. Estes autores também encontraram associação entre risco de BPN com baixa escolaridade e início tardio do pré-natal, sendo a idade das gestantes, a variável mais fracamente associada ao risco de BPN entre os filhos destas adolescentes. A má qualidade da assistência pré-natal, em termos do acompanhamento tardio e do menor número de consultas, foi a variável que melhor explicou o BPN.

Neste sentido, a adolescência não caracteriza, a priori, período de gravidez de alto risco (MAGALHÃES et al., 2006). Quando a gestação ocorre neste período, não há prejuízo na evolução da gestação e condições dos recém-nascidos, desde que a assistência pré-natal seja adequada, tendo em vista que o risco obstétrico, materno e infantil, está relacionado não somente com a idade materna e condições socioeconômicas, mas também com a paridade, a assistência pré-natal e perinatal (MAGALHÃES et al., 2006; RAATIKAINEN et al., 2006; SANTOS; MARTINS; SOUZA, 2008).

No entanto é preciso reconhecer que gestantes adolescentes frequentam menos as consultas no período pré-natal e, muitas vezes, tardam em procurar assistência pré-natal (SANTOS et al., 2009). Adicionalmente, adolescentes têm sido considerados grupo de risco nutricional, por diferentes razões: 1) apresentam demanda aumentada de nutrientes – na medida em que se encontram em fase de crescimento e desenvolvimento físico intenso (CARVALHO et al., 2001); 2) costumam apresentar hábitos alimentares inadequados, sendo o peixe, por exemplo, um dos alimentos de menor frequência de consumo por essa parcela da população, o que contribui para ingestão inadequada de ácidos graxos da série *n-3* (CARVALHO et al., 2001); 3) muitas adolescentes adotam dietas com objetivo de redução de peso, sem orientação apropriada, o que pode constituir fator comprometedor do estado nutricional pré-gestacional, no caso de gestação neste período (BERLAMINO et al., 2009)

A associação entre esses fatores de risco nutricional e as demandas específicas, no caso da gestação no período da adolescência, implica em necessidade de acompanhamento e orientação peculiares para o grupo.

Sendo assim, o atendimento humanizado e de qualidade no pré-natal, parto e puerpério é fundamental para diminuir os agravos atribuídos à gestação na adolescência, sendo importante, ainda, a inclusão de medidas de prevenção e promoção da saúde, além da assistência estritamente biológica e curativa (BRASIL, 2006).

2.2 Ácidos graxos essenciais e seus derivados de cadeia longa no crescimento fetal

O desenvolvimento do concepto por ser dividido em período embrionário, o qual compreende as primeiras oito semanas de gestação, e o período fetal, que compreende o período entre a nona semana de gestação até o final da gestação a termo. Nos primeiros estágios de desenvolvimento, os ácidos graxos poli-insaturados são requeridos pelo embrião para a divisão celular, crescimento e diferenciação celular. Durante o período fetal, o acúmulo de lipídios e ácidos graxos poli-insaturados específicos como, por exemplo, o DHA, é relativamente pequeno até a vigésima quinta semana de gestação, entretanto, a deposição de lipídios no feto aumenta exponencialmente com o avanço da idade gestacional (HAGGARTY, 2010).

Os ácidos graxos que são requeridos durante o desenvolvimento do concepto são utilizados como fonte de energia, para manter a fluidez, permeabilidade e conformação das membranas celulares, e, ainda, são precursores de compostos bioativos como prostaciclina, prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (HAGGARTY, 2010).

As necessidades de produção energética também são bem elevadas, uma vez que a energia, além de permitir a manutenção de gradientes eletroquímicos nas membranas celulares de todo o organismo, também é necessária para garantir a intensa velocidade dos processos anabólicos, característica do crescimento fetal, envolvendo a síntese de proteínas, carboidratos complexos e lipídios (MULLIS; TONELLA, 2008).

Os ácidos graxos essenciais (AGE), linoleico (LA, 18:2 *n*-6) e α -linolênico (ALA, 18:3 *n*-3), e seus derivados de cadeia longa, têm sido referidos como importantes determinantes do crescimento e desenvolvimento fetal (INNIS, 2007). No entanto, os AGE não podem ser sintetizados pelos tecidos dos mamíferos devido à deficiência das enzimas $\Delta 15$

e $\Delta 12$ dessaturases, devendo, necessariamente, ser obtidos a partir do consumo dietético (CALDER, 2001; INNIS, 2003). Desta forma, podem dessaturar e alongar, por meio de outras enzimas, o LA a ácido araquidônico (AA, 20:4 $n-6$) e o ALA a ácido eicosapentaenóico (EPA, 20:5 $n-3$) e a ácido docosahexaenóico (DHA, 22:6 $n-3$) (INNIS, 2005). Os ácidos graxos AA, EPA e DHA, dada a presença de duas ou mais ligações duplas em suas longas cadeias carbonadas, são denominados ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL) (INNIS, 2003) (Figura 1).

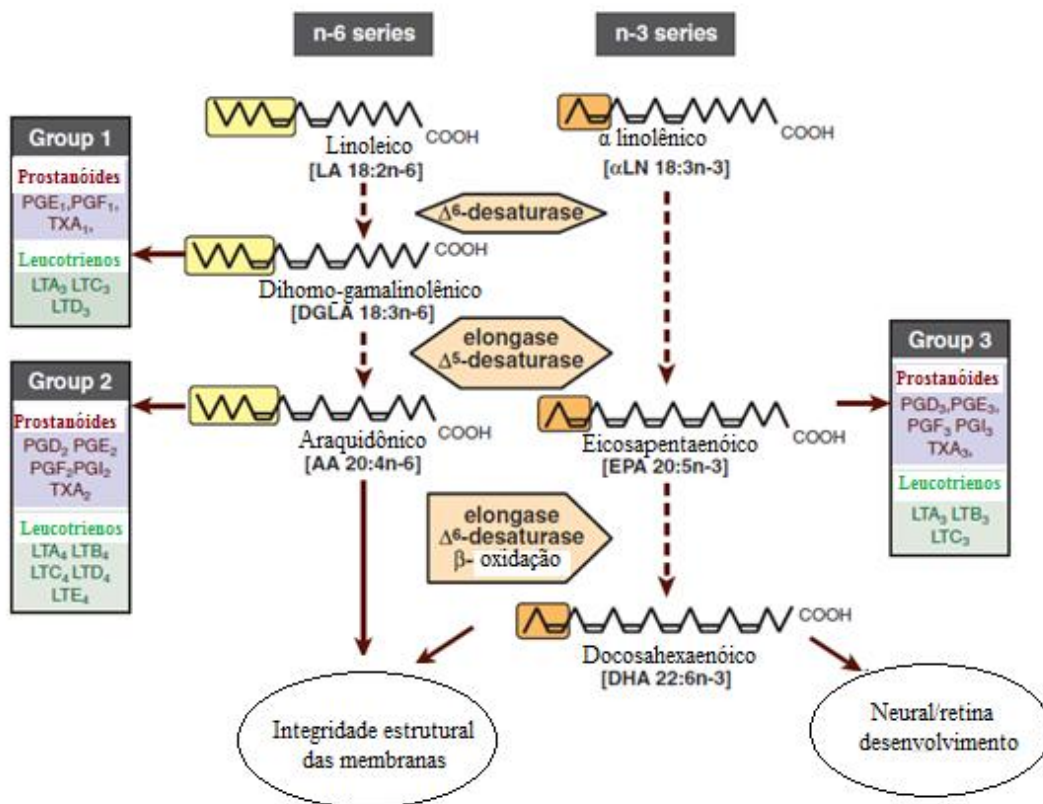


Figura 1 - Metabolismo dos ácidos graxos das séries $n-6$ e $n-3$.
Fonte: (HAGGARTY, 2010)

O AA é fundamental para o crescimento fetal (HEIRD; LAPILLONNE, 2005) e o DHA tem importante função na formação, desenvolvimento e funcionamento do cérebro e da retina, durante o período gestacional e os primeiros anos de vida. Dentre os AGPI-CL da série $n-3$, o DHA é o mais abundantemente encontrado no sistema nervoso central de mamíferos e se concentra especialmente, nos fosfolipídios das membranas da massa cinzenta cerebral e dos componentes visuais da retina (INNIS, 2008). Destaca-se que os AGPI-CL $n-6$ e $n-3$,

acumulados pelo feto, são fundamentalmente, derivados da mãe, provenientes da transferência placentária, visto que a habilidade do feto e da placenta em dessaturar e alongar os ácidos graxos é limitada (CUNNINGHAM; McDERMOTT, 2009; HAGGARTY, 2010). Dessa forma, a ingestão dietética materna desses ácidos graxos, bem como de seus precursores essenciais deve ser suficiente para garantir a disponibilidade adequada para o feto (DUTTARROY, 2009). A este respeito, Van Eijsden et al (2008) verificaram associação positiva entre o peso ao nascer e a concentração de AGPI-CL da série *n*-3 do plasma materno no início da gestação. Os autores sugeriram que as dimensões do neonato ao nascer podem ser otimizadas pela ingestão materna de AGPI-CL durante a gestação.

Além disso, têm sido sugerido que eritrócitos maternos, os quais apresentam lisofosfolípídeos em suas membranas, podem atuar como armazenador de AGPI-CL e veicular o transportes destes ácidos graxos para a placenta (GIL-SÁNCHEZ et al., 2011) e serem utilizados para o crescimento fetal (GHEBREMESKEL et al. 2000).

No estudo de Oliveira et al (2012) foi avaliado, no puerpério imediato, o conteúdo de AA e DHA, no plasma materno e no cordão umbilical de mulheres adolescentes e adultas. Foi verificado percentual de AA mais elevado no plasma materno e no cordão das adolescentes em relação ao de adultas e os teores relativos de DHA no plasma das mães adolescentes correlacionaram-se positivamente com o peso ao nascer e o perímetro cefálico de seus respectivos neonatos. Os autores concluíram que, em situação de maior vulnerabilidade nutricional, como a gestação na adolescência, os AGPI-CL de importância para o desenvolvimento adequado do neonato são preservados.

Adicionalmente, as diferenças nas concentrações de ácidos graxos, no plasma materno e do cordão, entre adolescentes e adultas, podem indicar que a gestação afeta de forma distinta o *status* de AGPI-CL nestes dois grupos etários. Corroborando com essa hipótese, Torres & Trugo (2009) em estudo de revisão, analisaram resultados relativos ao *status* de ácidos graxos de gestantes e nutrizes (30 dias após o parto) brasileiras, adolescentes e adultas. Os autores constataram concentrações significativamente maiores de EPA, DHA e do total de AGPI-CL em membranas de eritrócitos de nutrizes adolescentes quando comparadas às de adultas. Apesar da escassez de informações a respeito do impacto da gestação e da lactação sobre o metabolismo de AGE e AGPI-CL em adolescentes, os autores também sugeriram que essas duas situações fisiológicas podem afetar diferentemente o status desses ácidos graxos entre adultas e adolescentes.

É possível que as diferenças entre os dois grupos, relativas às concentrações de ácidos graxos, sejam devidas ao transporte placentário dos AGPI-CL, que poderia ser distinto entre gestantes adolescentes e adultas, em decorrência de alterações metabólicas específicas no organismo materno.

2.3 Placenta: desenvolvimento e funcionalidade

2.3.1 Formação e funções placentárias

A placenta é um órgão vital para o feto (CHERNYAVSKY et al., 2011), constituindo sua principal comunicação com o organismo materno, atuando na regulação do desenvolvimento intrauterino (FOWDEN et al., 2008).

Com a fecundação do óvulo pelo espermatozoide, o ovo alcança a cavidade uterina e se fixa no endométrio, iniciando assim os ajustes fisiológicos que permitirão a evolução da gestação. Dentre esses, ocorrem modificações no endométrio, que passa a ser denominado “decídua”, que dará origem à placenta (SAUNDERS, 2005).

A formação da placenta inicia-se com a implantação do blastocisto sob o epitélio uterino levando a diferenciação de linhagem de células do trofoblasto em estruturas embrionárias e extraembrionárias. Este processo ocorre no primeiro trimestre de gestação e envolve a angiogênese do tecido placentário e o estabelecimento, progressivo, da circulação materna e fetal na placenta, destinado ao preparo para a segunda fase do crescimento fetal (BITSANIS et al., 2005).

As células do trofoblasto são importantes para a implantação do blastocisto e interação com o ambiente uterino para o suficiente suprimento sanguíneo. Conforme a gestação progride, as células trofoblásticas desenvolvem funções especializadas a fim de promover eficiente transporte de nutrientes para o feto e a eliminação de resíduos. Além disso, estas células constituem órgão endócrino, secretando hormônios e citocinas na corrente sanguínea materna, reprogramando a fisiologia da gestante em benefício do crescimento fetal (Figura 2). Como consequência destas múltiplas funções, defeitos na diferenciação das células trofoblásticas levam a alterações das funções da placenta, as quais estão associadas a complicações da gestação, tais como, infertilidade, nascimento pré-termo, restrição de

crescimento intrauterino e pré-eclampsia (JAUNIAUX; VAN OPPENRAAIJ; BURTON et al., 2010; JOHN; HEMBERGER, 2012).

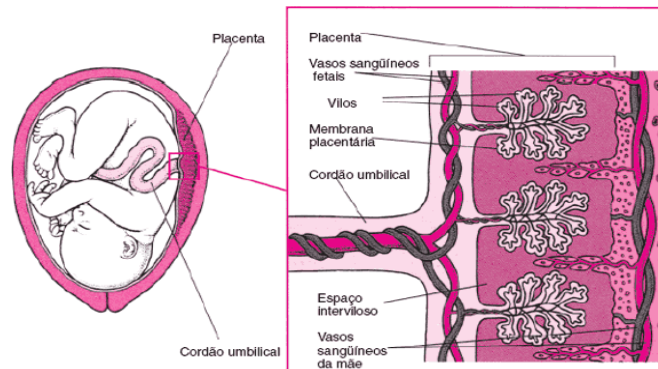


Figura 2- Estrutura da placenta
Fonte: (JASSON; POWELL, 2007)

O trofoblasto contribui para a formação da membrana plasmática, a qual constitui-se por uma bicamada de moléculas fosfolipídicas e é a estrutura mais importante no transporte de nutrientes (BROLIO et al., 2011). A membrana placentária se localiza entre a circulação materna e a fetal sob a forma de um sincício conhecido como sinciciotrofoblasto, que apresenta um polo apical, com diferenciações – microvilos, voltado para o lado materno e um polo basal, voltado para o lado fetal (HAGGARTY, 2010). A partir da décima semana de gestação até o nascimento a termo, a espessura da placenta diminui e a área de superfície para o transporte de nutrientes, aumenta gradualmente durante o último trimestre de gravidez (HAGGARTY, 2010).

O desenvolvimento da placenta é influenciado pelo estado nutricional progressivo da gestante, bem como durante a gestação e sua taxa de crescimento é inicialmente maior do que a do feto, de modo a preparar o ambiente para a transferência de nutrientes, necessária para o crescimento fetal (THAME, 2004). A este respeito, Jansson e Powell (2007) citaram que o índice de massa corporal (IMC) materno associa-se positivamente com o peso da placenta, enquanto Winder et al (2011) mostraram que maior massa de gordura corporal materna e área muscular do braço predizem peso placentário mais elevado. Adicionalmente, em ambos estudos foi referida associação positiva entre o percentual de gordura corporal da gestante e o comprimento, largura e área da placenta. Complementarmente, Fowden et al (2008), em seu estudo de revisão, assinalaram que o baixo peso materno, no primeiro

trimestre de gestação, está associado a placenta de menor tamanho, enquanto Jansson e Powell (2007) apontaram que o peso da placenta correlaciona-se positivamente com o peso do feto, em condições normais de gestação.

Já foi descrito que o tamanho da placenta guarda relação com a sua eficiência funcional, correlacionando-se positivamente com o peso ao nascer. Assim, maior circulação de lipídios e glicose, pode resultar em crescimento mais elevado da superfície da placenta e transferência aumentada destes nutrientes por unidade de área placentária. Maiores concentrações de lipídios também estão associadas com o aumento de hormônios como insulina, IGF-I e leptina, que estimulam a capacidade de transporte de nutrientes na placenta (HUDA; BRODIE; SATTAR, 2010).

Uma das funções da placenta dos mamíferos é assegurar ótima nutrição em todas as fases do desenvolvimento fetal (GUDMUNDSSON; DUBIEL; SLADKEVICIUS, 2009; RIQUELME, 2009). Isto envolve a transferência de nutrientes, gases e água para o feto, excreção de resíduos de produtos de metabolismo fetal no sangue materno, bem como a adaptação do metabolismo materno, em diferentes fases da gestação, por meio de hormônios (CETIN; ALVINO, 2009).

A capacidade da placenta em fornecer nutrientes para o feto depende de uma série de fatores: o tamanho, a morfologia, o fluxo sanguíneo, sua taxa de consumo e produção de nutrientes e da expressão de proteínas transportadoras específicas nas membranas do sincitiotrofoblasto (JASSON; MYATT; POWELL, 2009). No entanto, durante o desenvolvimento, todos estão intimamente inter-relacionados e são sensíveis a mudanças ambientais de origem materna e fetal (FOWDEN et al., 2008).

A placenta requer fonte de energia, constante e abundante, para suprir suas próprias necessidades de crescimento e maturação bem como para o transporte de nutrientes (DUTTAROY, 2009). Os trofoblastos promovem a oxidação dos ácidos graxos, em grande quantidade, sugerindo que a placenta humana utiliza, de forma significativa, estes nutrientes como combustível metabólico em todo o período gestacional. Qualquer intercorrência durante a produção de energia pode interferir no crescimento, diferenciação e função da placenta e, assim, pode comprometer o crescimento e o desenvolvimento fetal (OEY et al., 2003)

Alterações em qualquer um daqueles fatores podem afetar o crescimento intrauterino (THAME, 2004; FOWDEN et al. 2006; JONES; POWELL; JANSSON, 2007), com consequências importantes para a viabilidade e bem-estar do recém-nascido, revelando

que a placenta tem ação em longo prazo, que ultrapassa os limites do período gestacional, podendo interferir na saúde do indivíduo adulto (THAME, 2004).

Adicionalmente, a placenta não é apenas um órgão passivo destinado a promover a troca materno-fetal de nutrientes e outras substâncias, mas pode adaptar-se ao meio, em resposta a variações intrínsecas (idade gestacional e genes do crescimento fetal-placentário) e, extrínsecas (condições nutricionais e outros fatores ambientais). Esta adaptação dinâmica ocorre com o intuito de contribuir para a otimização da passagem de nutrientes e gases, potencializando o crescimento fetal e a viabilidade ao nascimento (SANDOVICI et al., 2012). A placenta absorve os nutrientes, em grande proporção, produzindo novos metabólitos que são transferidos para o feto, são utilizados nos processos relacionados ao seu próprio desenvolvimento ou retornam para a circulação materna (FOWDEN et al., 2008).

2.3.2 A placenta no transporte específico de ácidos graxos

A habilidade da placenta em extrair os ácidos graxos essenciais (AGE) e ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL) da circulação materna e transferi-los para o feto é de crucial importância para o adequado desenvolvimento do feto (HANE BUTT et al., 2008). A difusão passiva explica parte da transferência placentária de nutrientes, no entanto, como o requerimento fetal é bastante elevado, assim, esse mecanismo, exclusivamente, não consegue suprir a demanda. Conseqüentemente, carreadores específicos de nutrientes, denominados proteínas de transporte, localizam-se na placenta e agem facilitando essa transferência, atendendo às crescentes necessidades do feto, principalmente no último trimestre da gestação (ALDORETTA; HAY, 1995).

Esses ácidos graxos para serem transportados, através da membrana dos microvilos do sincitiotrofoblasto da placenta, necessitam estar na forma não esterificada (ácidos graxos não esterificados, AGNE) (HANE BUTT et al., 2008). Na circulação materna, AGNE podem ser provenientes da hidrólise dos triglicerídeos das lipoproteínas catalisada pela lipase lipoproteica placentária, e/ou pela lipase hormônio sensível do tecido adiposo materno (INNIS, 2003; DUTTAROY, 2009). Por meio de um destes mecanismos, os ácidos graxos são transferidos para o compartimento fetal, resultando no aumento do conteúdo destes compostos lipídicos na circulação fetal, cuja qualidade específica, depende, em grande parte,

da composição dos ácidos graxos existentes na circulação materna (INNIS, 2003; GIL-SÁNCHEZ; KOLETZKO; LARQUÉ, 2012).

A captação e transporte de ácidos graxos pela placenta envolve difusão passiva ou mediadores proteicos. Diferentes proteínas de membrana já foram descritas, incluindo, as proteínas ligantes de ácidos graxos expressas na membrana (FABPpm, *plasma membrane fatty acid binding proteins*), a ácido graxo translocase (FAT, *fatty acid translocase*), também denominada glicoproteína CD36 e uma família de proteínas transportadoras (FATP 1-6, *fatty acid transport protein*) (DUTTAROY, 2009). A proteína FABPpm é expressa exclusivamente na região da placenta voltada para a circulação materna (CAMPBELL; GORDON; DUTTA-ROY, 1998; LAGER; POWELL, 2012). De outro modo, em relação à localização das FATPs, há controvérsias. A FATP1 foi identificada tanto na região da placenta voltada para a circulação materna quanto naquela voltada para a circulação fetal, não sendo conhecida a localização das demais isoformas (LAGER; POWELL, 2012). Entretanto, segundo Campbell e Dutta-Roy (1995), Campbell, Gordon e Dutta-Roy (1998), Duttaroy (2009) e Gil-Sánchez, Koletzko e Larqué (2012), todas as isoformas das FATPs estão presentes em ambas regiões da placenta, assim como a FAT/CD36 (Figura 3).

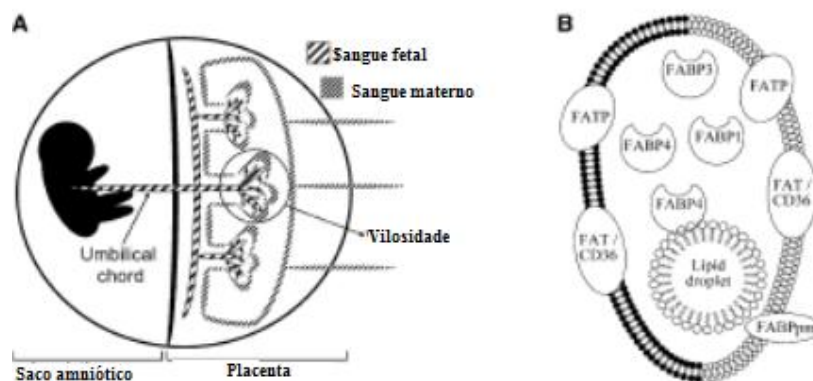


Figura 3- Estrutura e função de transporte da placenta humana. (A) A placenta é constituída por dois componentes: uma porção fetal, formada pelo saco coriônico e outra materna formada pelo endométrio. O epitélio que realiza o transporte de nutrientes, conhecido como sincitiotrofoblasto, constitui a camada exterior de várias estruturas individuais de vilosidades dentro da placenta. Esse epitélio mantém a circulação materna e fetal separada, enquanto permite a troca de nutrientes. (B) Proteínas se ligam e transportam ácidos graxos dentro do sincitiotrofoblasto polarizado. pFABPpm (*placental plasma membrane fatty acid-binding protein*) – proteína ligante de ácidos graxos na membrana plasmática placentária. FATP 4 (*fatty acid transport protein*) – proteína transportadora de ácidos graxos. FABP 1, 3, 4 (*fatty acid-binding proteins*) proteína ligante de ácido graxo, responsável pelo transporte intracelular de ácidos graxos de cadeia longa. FAT/CD36 (*fatty acid translocase*) é uma glicoproteína de membrana envolvida na captação de ácidos graxos.

Fonte: (CUNNINGHAM, McDERMOTT, 2009).

As proteínas FATPs e FAT/CD36 têm sido identificadas em muitos tecidos, mas somente a FABPpm parece ser exclusiva do tecido placentário (CAMPBELL, DUTTAROY, 1995; GIL-SÁNCHEZ; KOLETZKO; LARQUÉ, 2012). Após captação por estas proteínas, os ácidos graxos penetram no citoplasma e se ligam, agora, às proteínas citoplasmáticas ligantes de ácidos graxos (*intracellular fatty acid binding protein*, FABPs). As FABPs podem ser responsáveis pela translocação citoplasmática dos ácidos graxos livres para locais de esterificação, β -oxidação ou para a circulação fetal (DUTTAROY, 2009), assim como também podem se ligar, de maneira específica, aos fatores de transcrição nuclear como, por exemplo, o PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*), no núcleo da célula (STORCH; CORSICO, 2008). As FABPs descritas na placenta são: FABP1 ou *liver* FABP (L-FABP), FABP3 ou *heart* FABP (H-FABP), FABP4 ou *adipocyte* (A-FABP), FABP5 ou *keratinocyte* FABP (K-FABP) e FABP7 ou *brain* FABP (B-FABP) (CUNNINGHAM; McDERMOTT, 2009) (Figura 4).

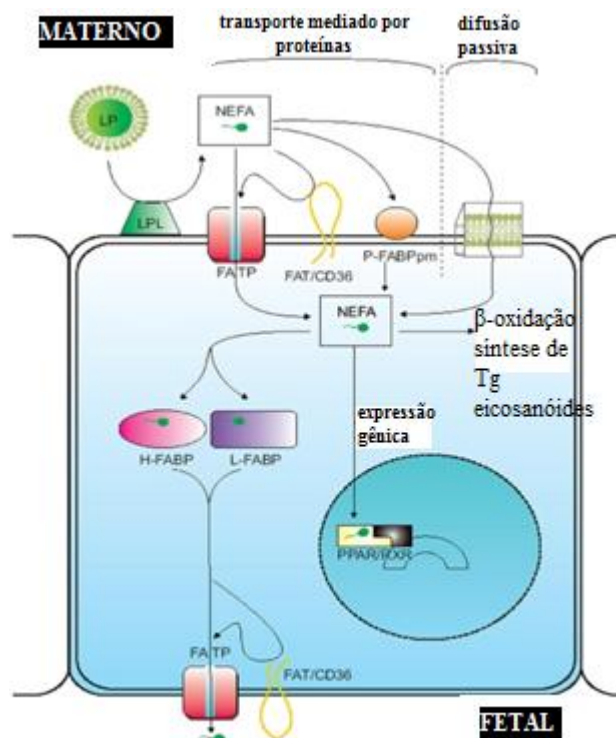


Figura 4 - Modelo de transporte placentário de ácidos graxos
Fonte: (HANE BUTT et al., 2008)

Destaca-se a importância de fatores de transcrição nuclear como PPARs, RXR (*retinoid X receptor*), LXR (*liver X receptor*), SREBP (*sterol regulatory element-binding proteins*) na função de transporte de ácidos graxos (DUTTAROY, 2006). As três isoformas de PPAR são expressas na placenta (PPAR α , PPAR β/δ e PPAR γ) sendo a expressão placentária do PPAR γ bastante elevada (FOURNIER et al., 2007). Do ponto de vista nutricional, os PPARs são muito importantes, uma vez que são ativados AGPI-CL e seus metabólitos (MATSUDA; KOBAYASHI; KITAGISHI, 2013) e, assim, regulam a expressão das proteínas transportadoras de ácidos graxos da placenta (BILDIRICI et al., 2003). Esta regulação está associada com o aumento da expressão do FATP1 e FATP4 (SCHAIFF et al., 2005).

Os AGNEs podem ser oxidados nos trofoblastos ou reesterificados e armazenados, como triglicerídeos e outras frações lipídicas, nas células placentárias. Assim como em outras células, elevadas concentrações de AGNE são tóxicas e, para evitar esta toxicidade, os ácidos graxos são esterificados, se ligam ao glicerol, e os triglicerídeos são armazenados em gotículas de lipídios. Estes ácidos graxos esterificados podem sofrer ação das hidrolases em um processo denominado lipólise (LARQUÉ et al., 2006). Na placenta este processo pode afetar a taxa de ácidos graxos que é transferida para o feto (GIL-SÁNCHEZ; KOLETZKO; LARQUÉ, 2012).

O mecanismo mais eficiente de transporte de lipídios dos tecidos para o sangue envolve a síntese e secreção de lipoproteínas contendo apolipoproteína B-100 (apoB-100). Estas lipoproteínas podem conter grande quantidade de triglicerídeos e também agir como carreadores de lipídios, já tendo sido demonstrado que a placenta humana pode sintetizar e produzir apoB, assim como um tipo de lipoproteína que poderia transportar lipídios para a circulação fetal (MADSEN et al., 2004). Entretanto, há controvérsias em relação à capacidade de secreção da lipoproteína placentária, e há indícios de que o transporte intracelular de ácidos graxos da placenta para a circulação fetal ocorre por difusão passiva e por meio das proteínas transportadoras, FAT/CD36 e FATPs, localizadas na porção fetal da placenta (HANE BUTT et al., 2008).

Uma vez na circulação fetal, os ácidos graxos são reesterificados no fígado e são exportados para a circulação. A placenta pode aceitar novamente os AGNEs, mas não os esterificados. A esterificação seletiva de AGPI-CL tem sido sugerida como outro possível mecanismo para o acúmulo preferencial destes lipídios de cadeia longa na circulação fetal (KUHN; CRAWFORD, 1986).

Embora as funções destas proteínas de membrana na captação e metabolismo de ácidos graxos da placenta bem como no processo de transferência destes nutrientes para o feto não estejam completamente esclarecidas, tem sido sugerido que a presença de AGPI-CL na circulação fetal pode estar relacionada à interação destes ácidos graxos com alguns transportadores específicos, como a FABPpm (CAMPBELL; DUTTA-ROY, 1995; LARQUÉ et al., 2006) e as FATP4 (LARQUÉ et al., 2006). Assim, essas proteínas, seriam responsáveis pelo transporte preferencial de AGPI-CL para o feto, justificando a maior concentração destes ácidos graxos na circulação fetal, quando comparada à materna (DUTTAROY, 2009).

HAGGARTY et al. (1999) encontraram transporte preferencial seletivo para o DHA (sendo a ordem de preferência: DHA>AA>ALA>LA). Larqué et al (2003) investigaram *in vivo* a transferência de ácidos graxos do sangue materno para a placenta humana, encontrando acúmulo preferencial de DHA em relação aos outros ácidos graxos avaliados (linoleico, oleico e palmítico), indicando transferência placentária preferencial de AGPI-CL. Entretanto, Duttaroy (2009), em seu estudo de revisão, indicou outra ordem de preferência por AGPI-CL: AA>LA>ALA>AO (ácido graxo oleico).

Gil-Sánchez, Koletzko e Larqué, (2012), em recente revisão, ratificaram o reconhecimento de que ocorre transferência placentária-fetal preferencial de AGPI-CL, tendo sido apontado existir maiores concentrações de AGPI-CL nos lipídios do sangue do cordão umbilical comparadas às do sangue materno, embora a proporção de AGE seja menor no neonato em relação à mãe. Esta seletiva transferência de AGPI-CL para a circulação fetal destaca a função da placenta no transporte preferencial destes compostos para o feto.

Larqué et al (2006) observaram que a suplementação de DHA, durante a segunda metade da gestação, resultou em significativa incorporação de DHA nos fosfolipídios da placenta, obtida por ocasião do parto. Adicionalmente, detectaram correlação positiva e significativa entre a proporção de DHA e EPA nos fosfolipídios da placenta e a expressão de RNAm das proteínas FATP-1 e FATP-4, assim como entre o DHA nos triglicerídeos da placenta e a FATP-1, a FATP-4, a FABPpm e a FAT. A expressão da FATP-4 também apresentou correlação positiva com o percentual de DHA nos fosfolipídios do plasma do cordão umbilical. Os autores também observaram que o elevado percentual de EPA e DHA nos fosfolipídios do plasma materno produziu aumento na expressão de FATP-1 e FATP-4 pela placenta. Esses achados corroboram a importância dessas proteínas na seletividade placentária.

Apesar de se ter conhecimento do papel de várias dessas proteínas na placenta, estudos ainda são necessários para o completo entendimento do metabolismo envolvido quando se trata de gestação de adolescentes (LARQUÉ et al., 2006). Até o momento não há estudos até o presente momento que compare a expressão dessas proteínas entre adolescentes e adultas.

3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Apesar do avanço no conhecimento acerca da função das proteínas transportadoras de ácidos graxos na placenta humana, permanece constituindo vasto campo de investigação, questões relacionadas às possíveis diferenças metabólicas quando se trata de gestação de adolescentes. Não foram identificados estudos que tenham correlacionado concentrações de ácidos graxos na placenta (porção materna e fetal), no plasma/eritrócitos materno e do cordão umbilical e expressão das proteínas envolvidas com o transporte placentário de AGPI-CL, comparando gestantes adolescentes e adultas. Assim, considerando que as peculiaridades metabólicas que distinguem o organismo adolescente do adulto, acrescidas àquelas relacionadas ao período gravídico, podem imprimir diferenças nos processos de transferência materno-fetal de nutrientes, neste trabalho, buscamos testar a hipótese de que o transporte de AGPI-CL, nos diferentes compartimentos placentários, se encontra diferenciado entre gestantes adolescentes e adultas.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar em placentas de gestantes adolescentes e adultas bem como nos compartimentos sanguíneos maternos e fetais os teores de ácidos graxos e a expressão de proteínas placentárias envolvidas na transferência de ácidos graxos de cadeia longa e essenciais para o feto.

4.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar as gestantes quanto aos aspectos sóciodemográficos, obstétricos, antropométricos, clínicos e de assistência pré-natal;
2. Caracterizar os recém-nascidos quanto às condições ao nascer (variáveis antropométricas – peso, comprimento, perímetro cefálico, índice peso/idade gestacional ao nascer) e intercorrências no período neonatal precoce;
3. Quantificar os ácidos graxos nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical e materno;
4. Quantificar os ácidos graxos nos lipídios totais dos compartimentos fetais e maternos placentários;
5. Avaliar a expressão dos genes que codificam as proteínas envolvidas na captação e/ou transporte de ácidos graxos de cadeia longa e essenciais (FABPpm, FAT/CD36, FATP-1, FATP-4) na placenta;
6. Testar associação entre as concentrações de ácidos graxos das séries n-3 e n-6 e a expressão gênica das proteínas investigadas.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Captação, critérios de elegibilidade dos participantes e questões éticas - Trata-se de estudo analítico transversal (HENNEKENS; BURING, 1987), cujo planejamento obedeceu aos aspectos éticos, inclusive os princípios de beneficência e maleficência previstos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2013) os procedimentos de coleta de dados e de material biológico somente foram iniciados após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Maternidade Escola (ME) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (CEP/MEC Número 14/2010 em 09/08/2010, ANEXO A). As gestantes eram abordadas no dia do parto e para participação do estudo foi solicitada autorização por escrito à gestante e/ou ao seu responsável legal, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, que continha esclarecimentos acerca dos objetivos e procedimentos do estudo, garantia de sigilo dos dados e de seu uso restrito para fins de pesquisa. Também foi solicitada autorização para a inclusão de seus filhos neste estudo (TCLE, ANEXOS B e C).

No que se refere às perdas, das 16 gestantes adolescentes captadas, apenas uma recusou-se a participar do estudo. Considerando as adultas, foram recrutadas 17 gestantes, porém, duas foram excluídas por serem fumantes.

A população estudada foi constituída por 30 gestantes, 15 adolescentes (idade entre 15 e 19 anos) e 15 adultas (idade entre 20-35 anos) - e seus respectivos recém-nascidos - todas não tabagistas, sem gestação gemelar, não usuárias de suplementos nutricionais ou qualquer outro tipo de medicamento, droga e livres intercorrências clínicas, anteriores ou durante a gestação, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, má formação e anencefalia fetais, bem como doenças infecciosas, como tuberculose e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), cujo parto, a termo, foi realizado na ME/UFRJ. Gestantes/recém-nascidos incluídos no estudo, também dispunham de informações acerca da idade gestacional ao nascer e do peso na primeira hora após o nascimento, do local de realização do pré-natal (ME ou outra unidade do município do Rio de Janeiro).

Por tratar-se de estudo biomolecular, bastante oneroso, o número de gestantes avaliadas constitui uma sub amostra de conveniência de mulheres que realizaram partos a termo na ME no período compreendido entre março de 2011 e março de 2012.

5.2 Coleta e armazenamento de amostra biológica – O sangue do cordão umbilical foi coletado pela equipe de obstetrícia da maternidade, imediatamente após o parto, por ordenha manual, em tubo contendo 1g Na₂-EDTA/L. As placentas também foram separadas e pesadas em balança digital Filizola[®] e, posteriormente, 5g da região central das porções materna e fetal foram coletados e lavados em soro fisiológico (NaCl 0,9%). As amostras foram armazenadas em nitrogênio líquido e o restante das placentas descartado. O sangue do cordão umbilical foi submetido à centrifugação (3500 rpm por 15 minutos), para a separação do plasma e da fração de eritrócitos, de acordo com Ney et al (2009). Em seguida, estes materiais biológicos foram transferidos para *eppendorfs*, devidamente identificados, e mantidos a -20°C até o dia seguinte ao parto, quando o sangue materno foi coletado e tratado conforme descrito para o sangue do cordão umbilical. Subsequentemente, todas as amostras foram transportadas, sob refrigeração, até o Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde foram armazenadas em freezer -80°C até a ocasião das análises biomoleculares e de ácidos graxos, realizadas por pesquisadores devidamente treinados, integrantes da equipe do projeto.

5.3 Avaliação sociodemográfica, obstétrica e da assistência pré-natal - As informações, descritas a seguir, foram obtidas por meio de consulta aos prontuários e entrevista: idade cronológica; situação marital (classificá-las como solteiras, casadas/vive com companheiro); quanto ao grau de escolaridade em categorias de anos de estudo (< 8 ou ≥ 8 anos de estudo); condições de saneamento da moradia; ocupação profissional (se trabalhavam ou não); o nível econômico por meio do cálculo da renda familiar, definida como a soma da renda de todos os integrantes da família, incluindo salários, pensões, aposentadorias e outros rendimentos e número de pessoas no domicílio. A identificação da cor da pele foi por auto-classificação.

As informações obstétricas e da assistência pré-natal investigadas foram: idades ginecológica e gestacional (IG) em semanas, segundo a data da última menstruação (DUM) e ultrassonografia (US), número de gestações, tipos de partos (fórceps, vaginal e cesariana) e abortos (espontâneos ou provocados), intervalos interpartal e intergestacional, número de consultas da assistência pré-natal e de assistência nutricional pré-natal, IG na primeira consulta da assistência pré-natal, medicamentos e/ou suplementos nutricionais usados na gestação, história reprodutiva anterior, doença obstétrica atual, história familiar, tabagismo e uso de drogas.

5.4 Avaliação do estado nutricional antropométrico materno - Para esta avaliação foi considerado o peso pré-gestacional (PPG) - referido ou medido na primeira consulta, caso tenha ocorrido ainda no primeiro trimestre gestacional - e a estatura, ambos registrados nos prontuários ou cartão da gestante. O ganho de peso gestacional total foi calculado pela subtração do peso pré parto - ou referente à última consulta do pré-natal - do PPG. Para avaliação do Índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional foi empregada a classificação recomendada pela WHO (1995) e o *Institute of Medicine* (IOM, 2009), validada por Padilha et al (2009) para gestantes brasileiras atendidas na maternidade onde ocorreram os partos, que define as categorias a seguir: baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$); eutrofia ($IMC \geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ e $< 25 \text{ kg/m}^2$); sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

A adequação do ganho de peso gestacional total foi avaliada segundo as recomendações do IOM (2009), também validadas por Padilha et al (2009), que considera as seguintes categorias: baixo peso de 12,5-18,0kg; eutrofia de 11,5-16,0kg; sobrepeso de 7,0-11,5kg e obesidade de 7,0kg e 7,0-9,1 kg (para adolescentes), segundo Gutierrez e King (1992).

Para a classificação do estado nutricional antropométrico pré-gestacional das gestantes adolescentes foi utilizado os pontos de corte de IMC, específicos para idade e sexo feminino. A classificação, categorizada em escore-z, estabelece como baixo peso, $< -2z$; eutrofia, $\geq -2z < +1z$; sobrepeso, $\geq +1z < +2z$ e obesidade, $\geq +2z$ (WHO, 2007).

5.5 Avaliação do estado antropométrico do recém-nascido - Foram coletadas as informações dos prontuários destinadas a este fim, tais como: peso até uma hora após o nascimento, comprimento, perímetro cefálico e idade gestacional ao nascimento segundo a data da última menstruação. Peso ao nascimento inferior a 2500g foi considerado baixo peso ao nascer (WHO, 1995). A adequação do peso para idade gestacional ao nascer foi avaliada segundo a proposta de Pedreira et al (2011), que classifica o recém-nascido em: pequeno para idade gestacional (PIG, abaixo do percentil 10), adequado para idade gestacional (AIG, entre os percentis 10 e 90) e grande para idade gestacional (GIG, acima do percentil 90). Para comprimento e perímetro cefálico ao nascer foram utilizadas, como referências, as curvas da WHO publicadas em 2006 e 2007, respectivamente.

5.6 Análise de ácidos graxos na placenta, sangue do cordão umbilical e sangue materno -

A extração de lipídios, saponificação e metilação dos ácidos graxos do sangue materno e fetal foram realizadas pelo método de transesterificação de Lepage e Roy (1986), enquanto que para a extração e saponificação das amostras de placenta foi empregado o método de Folch (FOLCH, LEES, SLOANE STANLEY, 1957) e, na metilação a frio, Lepage e Roy (1986). Antes dos procedimentos de extração e metilação dos ácidos graxos, os eritrócitos foram submetidos a uma lavagem com tampão fosfato sódico 5mM hipotônico (sem NaCl), destinada a promover o rompimento das hemácias, de acordo com Burton, Ingold e Thompson (1981). Os ácidos graxos metilados foram analisados por cromatografia gasosa, utilizando equipamento Agilent Technologies 7890A CG System, equipado com detector de ionização de chama, uma coluna capilar específica para separação de ácidos graxos (SP-2330 (Supelco Inc., Bellefonte, PA) com 60m x 0,32m de diâmetro interno e acoplado a um software EZChrom Elite CDS (Agilent Technologies, Inc., C.A., U.S.A.). Os ésteres metílicos foram identificados por comparação com seu tempo de retenção relativo com padrões conhecidos (Sigma, Supelco e Nuchek).

5.7 Análise da expressão dos genes que codificam as proteínas envolvidas no transporte

de ácidos graxos na placenta - Foi realizada de acordo com a técnica descrita por Larqué *et al* (2006) que envolve etapas iniciais de extração de RNA total e transcrição reversa. A extração do RNA total foi feita com Trizol, de acordo com as recomendações do fabricante, que consistiram das seguintes etapas: adição de 0,5 ml de Trizol em *eppendorfs* contendo amostras de placenta, seguido de sonicação no gelo (4 etapas de 40 segundos, amplitude 40%). Em seguida, foi adicionado mais 0,5ml de Trizol. Depois foi realizada a centrifugação a 12000g por 10 minutos; adição de 200µl de clorofórmio; agitação manual durante 15 segundos. Após estes procedimentos os *eppendorfs* permaneceram em repouso por 5 minutos. Em seguida, foi realizada novamente centrifugação a 12000g por 15 minutos a 4°C; transferiu-se a fase aquosa para um novo *eppendorf* com cuidado para não puxar a interfase; adicionou-se 500µl de isopropanol e novamente permaneceram em repouso por 10 minutos. Após descanso, centrifugou-se a 12000 por 10 minutos a 4°C e o sobrenadante foi descartado por inversão.

A partir do RNA extraído, a transcrição reversa foi realizada utilizando-se o kit de síntese de cDNA (*High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit* da Applied Biosystems), de

acordo com as recomendações do fabricante. O meio de reação foi, então, incubado a 25°C por 10 minutos; 37°C por 120 minutos; 85°C por 5 minutos e resfriadas a 4°C.

A expressão gênica foi determinada, após obtenção do cDNA, por amplificação pela técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) em tempo real, utilizando-se o kit SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) no equipamento StepOnePlus *Real-Time* PCR e seguindo-se as recomendações do fabricante. Os resultados foram expressos com relação ao grau de expressão de gene constitutivo (gliceraldeído fosfato desidrogenase). Para análise em PCR, realizado no equipamento StepOnePlus, foi utilizado um conjunto de iniciadores para FAT/CD36 (*forward*: 5'-GGAAAGTCACTGCGACATGA-3'; *reverse*: 5'-CCTTGGATGGAAGAACGAATC), FABPpm (*forward*: 5'-GGAAGGAAATAGCAACAGTGG-3'; *reverse*: 5'-TCCTACACGCTCACCATATAAGC-3'), FATP1 (*forward*: 5'-AGGTGGTTCAGTACATCGGG; *reverse*: 5'-AGAACTCCCCGATTTGGC-3') e FATP4 (*forward*: 5'-ATACCCACTGAACCTTTGGC-3'; *reverse*: 5'-GGTGTGATGAGGGCTGC-3').

5.8 Análise estatística - Para a realização das análises estatísticas, foi utilizado o software GraphPad Prism 5 e o nível de significância adotado foi $< 0,05$. O intervalo de confiança de 95% foi empregado para comparar as frequências entre as variáveis categóricas. O teste *t* pareado e o teste de *Mann-Whitney* foram utilizados para comparar dados de um mesmo grupo, com distribuições paramétricas e não paramétricas, respectivamente. Para avaliação das correlações entre as variáveis contínuas foi utilizado o coeficiente de correlação de *Pearson* ou de *Spearman*, dependendo da natureza das variáveis (de distribuição normal ou não, respectivamente).

6. RESULTADOS

Os resultados obtidos no presente estudo, assim como a sua discussão, foram organizados no formato de um manuscrito intitulado “Expressão placentária de transportadores de ácidos graxos em gestantes adolescentes e adultas”, com possibilidade de publicação em “*Placenta*”. São apresentados os dados sóciodemográficos, antropométricos e obstétricos das gestantes adolescentes e adultas que integraram a investigação, assim como os dados antropométricos de seus respectivos recém-nascidos. Resultados relativos aos teores de ácidos graxos em eritrócitos do sangue materno e do cordão umbilical e dos compartimentos materno e fetal das placentas das gestantes adultas e adolescentes bem como suas correlações com a expressão gênica das proteínas transportadoras de ácidos graxos também são descritos e analisados.

MANUSCRITO:

Expressão placentária de transportadores de ácidos graxos em gestantes adolescentes e adultas.

Expressão placentária de transportadores de ácidos graxos em gestantes adolescentes e adultas.

Fonseca FCP^a, Assumpção RP^a, Marcondes H^a, Carvalho AGA^a, Moreira MEL^b, Sardinha FLC^a, Citelli M^c, Tavares do Carmo MG^a

^a Instituto de Nutrição Josué de Castro, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

^b Departamento de Neonatologia, Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Flamengo, Rio de Janeiro, Brazil

^c Departamento de Nutrição Básica e Experimental, Universidade do estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Palavras-chave: placenta, proteínas transportadoras de ácido graxo, expressão gênica

Enviar correspondência para:

Maria das Graças Tavares do Carmo
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Bloco J - 2º andar
Rio de Janeiro – Brasil
21.941-590
FAX: +55 21 280 83 43
e-mail: tcarmo@editema.com.br

Resumo

Estudos prévios do nosso laboratório revelaram importantes diferenças nas concentrações de ácidos graxos de cadeia longa, no plasma materno e do cordão umbilical, entre adolescentes e adultas, assim como na relação entre o perfil de ácidos graxos nestes compartimentos e os parâmetros de crescimento entre os recém-nascidos. Considerando que modificações no transporte placentário de ácidos graxos para o feto podem alterar seu crescimento, o presente estudo objetivou quantificar os ácidos graxos na placenta (porções materna e fetal) de gestantes adolescentes e adultas bem como nos compartimentos materno-fetais sanguíneos e correlacionar suas concentrações com a expressão gênica das proteínas FATP1, FATP4, FABPpm e FAT/CD36. Foram selecionadas 15 gestantes adolescentes e 15 gestantes adultas. A quantificação dos ácidos graxos eritrocitários e nos lipídios totais da placenta foi realizada por cromatografia gás-líquido. Os teores de ácidos graxos foram correlacionados com a expressão das proteínas transportadoras e associados às variáveis antropométricas indicativas de crescimento do neonato. Nos compartimentos placentários, foram encontradas maiores concentrações de AA e AGPI-CL, na porção fetal em relação à materna nas placentas de mães adolescentes, assim como em relação à porção fetal das gestantes adultas. A porção materna das placentas das gestantes adolescentes apresentou maior expressão gênica da proteína FATP4 e o RNAm da proteína FATP1 foi mais expressivo na porção fetal das placentas das gestantes adultas. FABPpm apresentou correlação negativa e significativa com a concentração de DHA na região materna das placentas das gestantes adolescentes. Nas adolescentes, as concentrações de AA, EPA e DHA assim como do total de AGPI-CL nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical foram superiores às do sangue materno, enquanto que nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical das adultas, observou-se maior quantidade de AA e no somatório do AGPI-CL em relação ao sangue materno. Por outro lado, os precursores (ácidos graxos essenciais) apresentaram-se em maiores concentrações no sangue materno em relação ao sangue do cordão umbilical em ambos os grupos. O conteúdo de AA dos eritrócitos das mães adolescentes foi correlacionado positiva e significativamente com o comprimento ao nascer. As diferenças observadas entre os dois grupos etários, principalmente em relação às concentrações de AGPI-CL, sinalizam singularidades no transporte placentário destes compostos lipídicos, sugerindo a existência de mecanismo mais eficiente de transferência destes ácidos graxos nos compartimentos fetais placentários das adolescentes.

Palavras-chave: ácidos graxos, proteínas transportadoras de ácido graxo, expressão gênica

INTRODUÇÃO

A gravidez na adolescência tem sido identificada como um problema de saúde pública no Brasil e em outros países, especialmente em razão dos possíveis efeitos adversos para a mãe e a criança (Brasil, 2006). Aumento do risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, mortalidade neonatal e infantil e mortalidade materna incluem-se entre os desfechos mais graves e predominantes entre adolescentes (Olausson, Cnattingius, Haglund, 1999; Wallace *et al*, 2006; Chen *et al*, 2007), que são ginecologicamente imaturas e, ainda, apresentam demandas específicas para atender ao seu próprio crescimento, somadas às inerentes ao processo gestacional (Chen *et al*, 2007).

Já foi descrito que o crescimento do organismo da gestante adolescente, afeta negativamente o desenvolvimento placentário, resultando em crescimento fetal prejudicado (Wallace *et al*, 1997). Neste contexto, a gravidez na adolescência está associada ao aumento no risco de alterações metabólicas, em comparação à gestação na vida adulta.

Os ácidos graxos essenciais (AGE), ácido linoleico (LA), ácido linolênico (ALA) e seus derivados (ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, AGPI-CL), principalmente o ácido docosahexanoico (DHA, 22:6 n-3) e o ácido araquidônico (AA, 20:4, n-6) apresentam importância crucial no crescimento e desenvolvimento fetal (Hornstra, 2000; Innis, 2003). A fonte primária de AGPI-CL para o feto é a circulação materna (Herrera, 2002) de modo que existe dependência da dieta materna, bem como do transporte placentário para o suprimento fetal destes nutrientes (Hornstra, 2000; Herrera, 2002; Innis, 2003). Durante o último trimestre da gestação, o crescimento cerebral é acompanhado por aumento no acúmulo de lipídios no feto (Lauritzen *et al*, 2001; Innis, 2008). Este período, portanto, é crítico para o fornecimento de AGPI-CL ao feto, visando o desenvolvimento do sistema nervoso central e o adequado crescimento.

Os ácidos graxos provenientes da circulação materna estão presentes como ácidos graxos livres ligados à albumina ou incorporados em lipoproteínas que, por ação da enzima lipase lipoproteica placentária (LPL), são dissociados das mesmas e liberados (Gil-Sánchez *et al*, 2011). A transferência destes ácidos graxos para o feto pode ocorrer por difusão simples, ou por meio de proteínas transportadoras (Hanebutt *et al*, 2008).

Muitas proteínas envolvidas no transporte de lipídios foram identificadas na placenta humana, incluindo CD36 (também conhecida como *fatty acid translocase* [FAT]), *plasma membrane fatty acid binding proteins* (FABPpm), FATPs (também conhecidas como

SLC27As) e *fatty acids binding proteins* (FABPs), que se encontram no citoplasma. Apesar do reconhecimento da presença de CD36 nas porções materna e fetal da placenta (Campbell *et al.*, 1998), pouco se sabe acerca da sua função neste tecido. FABPpm foi identificada exclusivamente na porção materna da placenta (Campbell, Dutta-Roy, 1995; Duttaroy, 2009) e liga-se, preferencialmente, aos AGPI-CL e AGE (Campbell, Gordon, Dutta-Roy, 1996; Campbell *et al.*, 1998).

FATPs constituem uma família de seis proteínas transportadoras transmembrana e tendo sido demonstrado que aumento na expressão destas proteínas eleva a taxa de internalização de ácidos graxos (Schaffer, Lodish, 1994; Stahl *et al.*, 1999). FATP1 localiza-se em ambas porções da placenta (materna e fetal) (Campbell *et al.*, 1998). A confirmação da expressão do RNAm de FATP2 a FATP26 (também conhecidas como SLC27A2-A6) em placenta humana de recém-nascido a termo foi posterior (Larque *et al.*, 2006). Entre todas, FATP1 e FATP4 apresentam maior expressão, sugerindo papel importante destas proteínas na transferência de ácidos graxos na placenta humana. No entanto, a participação de cada FATP no transporte de um ácido graxo específicos, é desconhecida (Melton *et al.*, 2011).

A presença destes transportadores de ácidos graxos nas membranas da placenta sugere a existência de um transporte direcional entre as circulações materna e fetal. Além disso, várias formas de FABPs são expressas nos trofoblastos humanos, incluindo FABP3 (*heart-FABP*) e FABP1 (*liver-FABP*) (Campbell *et al.*, 1998). Estas proteínas intracelulares estão envolvidas na captação e transporte de ácidos graxos no citoplasma (Storch, McDermott, 2009), entretanto, os mecanismos envolvidos permanecem desconhecidos.

Modificações na transferência placentária de ácidos graxos durante a gestação, e especialmente durante a gestação de adolescentes, podem estar associadas a eventos capazes de comprometer a programação metabólica fetal, implicando em riscos para a saúde do indivíduo, inclusive ao longo prazo.

Em estudo anterior do nosso grupo de pesquisa, foram observadas concentrações mais reduzidas de LA e ALA e maiores proporções de AA, EPA e DHA em plasma do cordão umbilical, em relação ao plasma materno, em mães adolescentes e adultas (Oliveira *et al.*, 2012). Adicionalmente, foi verificado maior concentração de AA no plasma materno e do cordão umbilical de adolescentes, em relação ao grupo de mães adultas e, a concentração de DHA no plasma materno das adolescentes, correlacionou-se positivamente com o peso ao nascer e perímetro cefálico (Oliveira *et al.*, 2012), enfatizando a importância destes compostos para o desenvolvimento fetal.

Por outro lado, tem sido sugerido que os eritrócitos maternos podem armazenar AGPI-CL, constituído importante veículo para o transporte destes ácidos graxos para a placenta (Ghebremeskel *et al*, 2000). Assim, o presente estudo foi idealizado para determinar se a gravidez na adolescência pode modificar a expressão do RNAm das proteínas transportadoras de ácidos graxos nas porções placentárias materna e fetal, em comparação às gestantes adultas. Adicionalmente, investigamos a concentração de ácidos graxos nos lipídios totais da placenta e comparamos a composição de AGPI-CL nos eritrócitos materno e do cordão umbilical de gestantes adolescentes e adultas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos, cuja captação de participantes ocorreu de forma contínua, ao longo de 12 meses. A população estudada foi constituída por 30 gestantes, 15 adolescentes (idade entre 15 e 19 anos) e 15 adultas (idade entre 20-35 anos) - e seus respectivos recém-nascidos - todas não tabagistas, sem gestação gemelar, não usuárias de suplementos nutricionais ou qualquer outro tipo de medicamento e droga e livres intercorrências clínicas, anteriores ou durante a gestação, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, má formação e anencefalia fetais, bem como doenças infecciosas, como tuberculose e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), cujo parto, a termo, foi realizado em uma maternidade pública da cidade do Rio de Janeiro.

O sangue do cordão umbilical foi coletado pela equipe de obstetrícia da maternidade, imediatamente após o parto, por ordenha manual, em tubo contendo 1g Na₂-EDTA/L. As placentas também foram separadas e pesadas em balança digital Filizola[®] e, posteriormente, 5g da região central das porções materna e fetal foram coletados. As amostras foram armazenadas em nitrogênio líquido e o restante das placentas descartado. O sangue do cordão umbilical foi submetido à centrifugação (3500 rpm por 15 minutos), para a separação do plasma e da fração de eritrócitos de acordo com Ney *et al* (2009). Em seguida, estes materiais biológicos foram transferidos para *eppendorfs*, devidamente identificados, e mantidos a -20°C até o dia seguinte ao parto, quando o sangue materno foi coletado e tratado conforme descrito para o sangue do cordão umbilical. Subsequentemente, todas as amostras foram transportadas, sob refrigeração, até o Laboratório de Bioquímica Nutricional do

Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde foram armazenadas em freezer -80°C até a ocasião das análises biomoleculares e de ácidos graxos, realizadas por pesquisadores devidamente treinados, integrantes da equipe do projeto.

Informações sociodemográficas, obstétricas e da assistência pré-natal foram obtidas por meio de consulta aos prontuários e entrevista.

Para avaliação do estado nutricional antropométrico materno foi considerado o peso pré-gestacional (PPG) - referido ou medido na primeira consulta, caso tenha ocorrido ainda no primeiro trimestre gestacional - e a estatura, ambos registrados nos prontuários ou cartão da gestante. O ganho de peso gestacional total, foi calculado pela subtração do peso pré-parto - ou referente à última consulta do pré-natal - do PPG. Para avaliação do Índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional foi empregada a classificação recomendada pela WHO (1995) e o *Institute of Medicine* (IOM, 2009), validada por Padilha *et al* (2009) para gestantes brasileiras atendidas na maternidade onde ocorreram os partos, que define as categorias a seguir: baixo peso ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$); eutrofia ($\text{IMC} \geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ e $< 25 \text{ kg/m}^2$); sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

A adequação do ganho de peso gestacional total foi avaliada segundo as recomendações do IOM (2009), também validadas por Padilha *et al* (2009), que considera as seguintes categorias: baixo peso de 12,5-18,0kg; eutrofia de 11,5-16,0kg; sobrepeso de 7,0-11,5kg e obesidade de 7,0kg e 7,0-9,1 kg (para adolescentes), segundo Gutierrez e King (1992).

Para a classificação do estado nutricional antropométrico pré-gestacional das gestantes adolescentes foi utilizado os pontos de corte de IMC, específicos para idade e sexo feminino. A classificação, categorizada em score-z, estabelece como baixo peso, $< -2z$; eutrofia, $\geq -2z < +1z$; sobrepeso, $\geq +1z < +2z$ e obesidade, $\geq +2z$ (WHO, 2007).

Para a avaliação do estado nutricional antropométrico do recém-nascido foram coletadas as informações dos prontuários. Peso ao nascimento inferior a 2500g foi considerado baixo peso ao nascer (WHO, 1995).

A adequação do peso para idade gestacional ao nascer foi avaliada segundo a proposta de Pedreira *et al* (2011), que classifica o recém-nascido em: pequeno para idade gestacional (PIG, abaixo do percentil 10), adequado para idade gestacional (AIG, entre os percentis 10 e 90) e grande para idade gestacional (GIG, acima do percentil 90). Para comprimento e perímetro cefálico ao nascer foram utilizadas, como referências, as curvas da WHO publicadas em 2006 e 2007, respectivamente.

A extração de lipídios, saponificação e metilação dos ácidos graxos do sangue materno e fetal foram realizados pelo método de transesterificação de Lepage e Roy (1986), enquanto que para a extração e saponificação das amostras de placenta foi empregado o método de Folch (Folch, Lees, Sloane Stanley, 1957) e, na metilação a frio, Lepage e Roy (1986). Os ácidos graxos metilados foram analisados por cromatografia gasosa, utilizando equipamento Agilent Technologies 7890A CG System, equipado com detector de ionização de chama, coluna capilar específica para separação de ácidos graxos (SP-2330 (Supelco Inc., Bellefonte, PA) com 60m x 0,32m de diâmetro interno e acoplado a um software EZChrom Elite CDS (Agilent Technologies, Inc., C.A., U.S.A.). Os ésteres metílicos foram identificados por comparação com seu tempo de retenção relativo com padrões conhecidos (Sigma, Supelco e Nuchek).

A análise da expressão dos genes que codificam as proteínas envolvidas no transporte de ácidos graxos na placenta foi realizada de acordo com a técnica descrita por Larqué *et al* (2006) que envolve etapas iniciais de extração de RNA total e transcrição reversa. A expressão gênica foi determinada, após obtenção do cDNA, por amplificação pela técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) em tempo real, utilizando-se o kit SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) no equipamento StepOnePlus *Real-Time* PCR e seguindo-se as recomendações do fabricante. Os resultados foram expressos com relação ao grau de expressão de genes constitutivos (gliceraldeído fosfato desidrogenase). Para a quantificação em PCR, foi utilizado um conjunto de iniciadores para FAT/CD36 (*forward*: 5'-GGAAAGTCACTGCGACATGA-3'; *reverse*: 5'-CCTTGGATGGAAGAACGAATC), FABPpm (*forward*: 5'-GGAAGGAAATAGCAACAGTGG-3'; *reverse*: 5'-TCCTACACGCTACCATATAAGC-3'), FATP1 (*forward*: 5'-AGGTGGTTCAGTACATCGGG; *reverse*: 5'-AGAACTCCCCGATTTGGC-3') e FATP4 (*forward*: 5'-ATACCCACTGAACCTTTGGC-3'; *reverse*: 5'-GGTGTGATGAGGGCTGC-3').

Para a realização das análises estatísticas, foi utilizado o software GraphPad Prism 5 e o nível de significância adotado foi $< 0,05$. O intervalo de confiança de 95% foi empregado para comparar as frequências entre as variáveis categóricas. O teste *t* pareado e o teste de *Mann-Whitney* foram utilizados para comparar dados de um mesmo grupo, com distribuições paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. Para avaliação das correlações entre as variáveis contínuas foi utilizado o coeficiente de correlação de *Pearson*

ou de *Spearman*, dependendo da natureza das variáveis (de distribuição normal ou não, respectivamente).

RESULTADOS

As características sociodemográficas, reprodutivas e relativas ao pré-natal das gestantes adolescentes e adultas estão apresentadas na **Tabela 1**. A média de idade foi de $25,6 \pm 5,5$ anos (adultas) e $16,9 \pm 1,1$ anos (adolescentes). Em relação à renda familiar per capita, ocorreu maior concentração (66,7%) na categoria < 1 salário mínimo, para ambos os grupos de mães.

A maior parte das adolescentes (60,0%) possuía escolaridade não compatível com o Ensino Básico, diferente das adultas que somaram taxas bem inferiores (26,6%) na categoria de menos de 8 anos de estudo. Elevada parcela das adolescentes era solteira (80,0%), enquanto que entre as adultas, prevaleceu a situação “casada/vive com companheiro” (66,7%).

O número de primíparas prevaleceu no grupo de adolescentes, cuja idade ginecológica média foi igual a 4,5 anos, enquanto a das puérperas adultas alcançou 11,4 anos. Entre todas as adolescentes, somente uma apresentou idade ginecológica inferior a 2 anos.

Quanto ao número médio de consultas no pré-natal, não houve diferença significativa entre as gestantes adolescentes e adultas (7,4 *versus* 8,2 consultas, respectivamente), concentrando-se a maioria destas gestantes na categoria de assistência pré-natal considerada adequada (6 ou mais consultas).

As variáveis referentes à antropometria materna (estado nutricional pré-gestacional e adequação de ganho ponderal total) mostraram resultados semelhantes entre as gestantes: maior concentração das gestantes na categoria de eutrofia e proporções equivalentes entre as categorias de adequação e excessivo ganho ponderal, no entanto, a proporção de mães com ganho de peso insuficiente foi maior nas adolescentes (28%) que nas adultas (7%) (**Tabela 2**).

A Tabela 3 apresenta dados referentes à caracterização dos recém-nascidos quanto ao sexo e variáveis antropométricas no nascimento bem como demais variáveis relacionadas ao parto das puérperas adultas e adolescentes. A classificação do peso ao nascer segundo a idade gestacional definiu variável que categorizou adequação para 100% dos neonatos incluídos no

estudo. Nenhuma mãe concebeu criança com peso ao nascer inferior a 2500g e acima de 4000g. Além disso, mães adolescentes e adultas conceberam crianças, cuja maioria apresentou perímetro cefálico ao nascer nos limites da faixa de adequação (P3-P97), assim como também verificado para o comprimento ao nascer. A idade gestacional média dos recém-nascidos das mães adultas foi maior em comparação a de mães adolescentes e as porcentagens referentes aos tipos de parto, entre as puérperas adolescentes e adultas, foram coincidentes.

Na **Tabela 4** estão indicadas as variáveis antropométricas maternas e do peso da placenta com as variáveis antropométricas do neonato no grupo de mães adultas. Observa-se que não houve significância estatística entre os dados correlacionados. Já no grupo das mães adolescentes verificou-se que o peso ao nascer correlacionou-se positiva e significativamente com o ganho de peso materno e com o peso da placenta. O mesmo ocorreu com as variáveis comprimento ao nascer e peso da placenta, conforme é indicado na **Tabela 5**.

Os teores de ácidos graxos nos lipídios totais das amostras de placentas de gestantes adolescentes e adultas encontram-se descritos na **Tabela 6**. Considerada a fração de ácidos graxos saturados (AGS), nas mulheres adultas, o ácido graxo C14:0 apresentou-se em maior concentração na porção materna, em comparação ao compartimento fetal. Este mesmo ácido graxo foi encontrado em maiores proporções nos lipídios totais da porção placentária fetal das adolescentes, em comparação a porção fetal do tecido das mães adultas. Já o ácido graxo C20:0 está mais presente no compartimento fetal em comparação ao materno das placentas das gestantes adultas. Não foi identificada diferença significativa entre as concentrações do ácido graxo monoinsaturado oleico entre adolescentes e adultas, mesmo tendo sido constatado teores significativamente menores relativos ao somatório desta classe de ácidos graxos, na porção placentária fetal, comparada a das adultas.

O conteúdo relativo ao somatório dos ácidos graxos essenciais foi similar entre os compartimentos da placenta em ambos os grupos. No entanto, as adolescentes apresentaram, nas porções materna e fetal, valores significativamente maiores neste parâmetro, comparativamente às adultas, nas respectivas porções placentárias. No que diz respeito à concentração de linoleico, foi constatada menor proporção na porção fetal no grupo de gestantes adultas em comparação ao compartimento placentário fetal das gestantes adolescentes.

Foram identificadas maiores concentrações do ácido araquidônico nos compartimentos placentários fetais das gestantes adolescentes quando comparadas a porção materna, como também em relação ao compartimento placentário fetal do grupo das gestantes

adultas. Além disso, os teores relativos ao somatório dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa mostraram-se superiores no compartimento fetal em comparação ao materno no grupo de gestantes adolescentes, como também em relação à porção materna da placenta destas mesmas mulheres.

Considerados os resultados referentes às análises de biologia molecular, comparamos a expressão relativa do RNAm das proteínas FATP4, FATP1, FAT/CD36 e FABPpm no compartimento materno das placentas de gestantes adolescentes e adultas indicadas na **Figura 1**. FATP4, neste compartimento, foi mais expressa entre as adolescentes. As diferenças na expressão das demais proteínas não alcançaram significância estatística. No entanto, foi identificada correlação negativa e com tendência significativa entre a expressão da FABPpm e a concentração de DHA, também no grupo de adolescentes ($r = -0,59$; $p = 0,05$).

A **Figura 2** indica os resultados referentes à expressão relativa do RNAm das proteínas FATP4, FATP1 e FAT/CD36 no compartimento placentário fetal de gestantes adolescentes e adultas. FATP1, neste compartimento, foi mais expressa entre as adultas.

Os teores de ácidos graxos nos lipídios totais de eritrócitos obtidos do sangue materno e do cordão umbilical de ambos os grupos de gestantes estão descritos na **Tabela 7**. Concentrações mais elevadas dos ácidos graxos C14:0, C16:0 e C:18:0 bem como relativas ao somatório dos AGS foram identificados nos eritrócitos do cordão em relação ao materno nas puérperas adolescentes. Maior concentração de C16:0 também foi verificada nos eritrócitos do sangue do cordão das adolescentes do que nos eritrócitos do sangue do cordão das adultas. E ainda, maiores concentrações de C18:0 e de C22:0, no sangue do cordão em comparação ao o sangue materno das adultas.

Ácidos graxos monoinsaturados *cis* apresentaram-se em maiores concentrações no sangue materno em relação ao do cordão umbilical, em ambos os grupos, enquanto os isômeros *trans*, foram identificados em menor concentração no sangue do cordão, comparado ao sangue materno, no grupo das adolescentes.

O conteúdo tanto do ácido graxo linoleico, quanto o relativo ao somatório dos AGE foram significativamente mais elevados nos eritrócitos do sangue materno em relação aos do sangue do cordão umbilical, em ambos os grupos. Quanto ao ácido graxo essencial alfa-linolênico, não foram identificadas diferenças na sua concentração entre os compartimentos eritrocitários sanguíneos materno-fetais e entre os dois grupos de puérperas. Já o AA assim como o total dos AGPI-CL foram identificados em maiores concentrações nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical, comparados aos do sangue materno, também em

ambos grupos de puérperas. No grupo das adolescentes a concentração total dos AGPI n-6 foi significativamente menor nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical em relação à do sangue materno. A concentração total dos AGPI-CL foi significativamente menor nos eritrócitos dos compartimentos sanguíneos materno-fetais das adolescentes comparados, respectivamente com os das mães adultas.

Entre os AGPI-CL, as concentrações de EPA e DHA apresentou-se maior nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical, comparado aos do sangue materno, apenas no grupo das gestantes adolescentes. A concentração de DHA nos eritrócitos do sangue materno das mães adolescentes foi significativamente menor comparada a das mães adultas.

Considerando todos os ácidos graxos identificados no eritrócito materno, apenas o AA, entre adolescentes, apresentou correlação com os dados antropométricos de seus respectivos neonatos, sendo verificada correlação positiva entre este ácido graxo e o comprimento ao nascer ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Na análise dos indicadores demográficos e sociais, avaliados no presente estudo, observa-se que as gestantes adolescentes apresentaram nível de escolaridade inferior em relação ao das adultas. Segundo Brasil, (2006), o acesso ao pré-natal aumenta com a progressão da escolaridade da mulher. Entretanto, a grande maioria das gestantes, adolescentes e adultas, realizou mais de 6 consultas pré-natais, caracterizando assistência adequada, de acordo com critério definido pelo Ministério da Saúde que estabelece como adequada a assistência pré-natal em mais de seis consultas. Nossos resultados foram semelhantes aos apontados por Santos *et al* (2012), que verificaram que mais de 55% das puérperas adolescentes atendidas em maternidades públicas do Município do Rio de Janeiro compareceram a 7 ou mais consultas de pré-natal.

É possível que a adequada assistência pré-natal tenha contribuído para os desfechos positivos relativos ao estado nutricional da quase totalidade dos recém-nascidos investigados, que mostrou, em relação ao conjunto de parâmetros avaliados, valores nos limites da faixa de adequação, para ambos os grupos. Gama, Szwarcwald, Leal (2002) verificaram que a ocorrência de desfechos desfavoráveis foi maior nos filhos de adolescentes que realizaram pouca ou nenhuma assistência pré-natal. De acordo com estes autores, o

acompanhamento médico adequado durante a gestação pode ser visto como uma política de saúde compensatória, capaz de minimizar o efeito das desigualdades socioeconômicas.

No grupo de mães adolescentes, mas não entre as adultas, verificamos correlação positiva e significativa entre o peso ao nascer e o ganho de peso materno. Correlação positiva e significativa também foi identificada entre o peso assim como o comprimento ao nascer e o peso da placenta. Carvalho e Nascimento (2006) encontraram, em seu estudo com mães adultas, boa correlação entre o peso da placenta e o peso do recém-nascido, assinalando que um incremento na ordem de 10 gramas no peso da placenta, está associado a aumento correspondente a 12,4 gramas no peso do recém-nascido. Santos *et al* (2012) também observaram forte associação entre o peso ao nascer e o ganho de peso gestacional e citam ser esse achado descrito na literatura e revelador da importante relação positiva que existe entre essas variáveis.

Em relação à paridade, constatou-se que a presença de primíparas foi maior no grupo das adolescentes em comparação ao grupo de puérperas adultas, o que se assemelha ao estudo de Kassir *et al* (2006), que verificou que entre as gestantes adolescentes 66,8% vivenciavam o seu primeiro parto. A gravidez na adolescência, e também sua repetição, dificulta o retorno ao ambiente escolar, comprometendo o futuro profissional dessas jovens, visto que nesta fase da vida elas ainda não possuem capacitação profissional (Souza-Mata *et al*, 2009).

A categoria “eutrofia” relativa ao estado nutricional pré-gestacional concentrou mais de $\frac{3}{4}$ das gestantes adolescentes, em acordo com os resultados descritos por Santos *et al* (2012), que também encontraram percentual bastante elevado de gestantes adolescentes nesta categoria. Estes autores verificaram, ainda, elevada taxa de inadequação quanto ao ganho ponderal na gestação (72%), assemelhando-se, mais uma vez, aos nossos resultados (64%)

Nossos resultados relativos ao estado nutricional pré-gestacional das gestantes adultas se assemelham aos descritos por Padilha *et al* (2007), cuja taxa de eutrofia também foi maior em relação às demais categorias, entretanto, considerada a variável adequação ponderal, quase 50% das nossas gestantes adultas apresentaram ganho de peso inadequado (insuficiente ou excessivo), contra apenas 7% do grupo estudado por Padilha *et al* (2007).

A compreensão das relações entre os teores de AGE e AGPI-CL nos compartimentos placentários maternos e fetais para o adequado crescimento e desenvolvimento fetal, no que diz respeito ao binômio gestante adolescente e feto, tem sido pouco valorizada na literatura. Em nosso estudo, constatamos conteúdo de AA e do somatório

dos AGPI-CL mais elevado na porção placentária fetal das gestantes adolescentes em comparação aos teores destes ácidos graxos verificados no compartimento materno destas mesmas placentas. Diferentemente, entre as gestantes adultas, o conteúdo de ácidos graxos nos compartimentos placentários fetal-materno foi similar. Adicionalmente, observamos concentrações mais elevadas dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AA, EPA e DHA) no compartimento fetal das placentas de mães adolescentes em relação ao compartimento fetal das gestantes adultas.

Não foram encontrados na literatura dados que pudessem explicar as diferenças no conteúdo dos AGPI-CL, nos distintos compartimentos placentários, entre gestantes adolescentes e adultas. No entanto, sabe-se que na gestação a captação placentária de AGPI-CL é preferencial e intensa (Haggarty, 2002). Tem sido apontado que as proteínas de membrana, ligantes de ácidos graxos na placenta (FABPm) e a proteína transportadora de ácidos graxos (FATP4), estão envolvidas na captação de AGPI-CL, enquanto que as proteínas ligantes de ácidos graxos (FABPs) no citosol são responsáveis pelo deslocamento intracelular dos AGPI-CL para o compartimento fetal (Cunningham, McDermott, 2009).

Desta forma, buscando identificar mecanismo molecular capaz de explicar as diferenças identificadas, relativas ao conteúdo dos AGPI-CL, nos compartimentos placentários materno-fetais de gestantes adolescentes e adultas, avaliamos a expressão das proteínas envolvidas na captação e transporte dos ácidos graxos nestes diferentes compartimentos. Constatamos aumento da expressão gênica da proteína FATP4 na porção materna das placentas das gestantes adolescentes em comparação às adultas, não tendo sido identificadas diferenças estatisticamente significativas na expressão das demais proteínas, avaliadas nas porções placentárias materna e fetal da placenta, como a FABPm, FAT/CD36. Constatamos ainda, expressão mais reduzida da FATP1 no compartimento fetal da placenta das adolescentes.

Assim, é possível considerar que a maior captação dos ácidos graxos de cadeia longa e, conseqüentemente, o direcionamento desses ácidos graxos para o compartimento fetal placentário, justificaria o aumento observado na concentração de AGPI-CL nesta região da placenta das adolescentes. Entretanto, estudos adicionais envolvendo a expressão gênica das FABPs nas porções materno e fetal das placentas de mães adolescentes, são necessários para confirmar essa hipótese. Além disso, a entrada de maior quantidade de AGPI-CL (Ackerman, Robinson, Kniss, 2007) favorece a estocagem, o que pode indicar uma reserva

importante destes ácidos graxos para disponibilizar ao feto, em situação de maior demanda de crescimento e desenvolvimento.

Campbell, Gordon e Dutta-Roy (1996) observaram acúmulo preferencial de AGPI-CL no tecido fetal em placentas de gestantes adultas saudáveis. Schaiff *et al* (2005) e Duttaroy (2009) apontam que as proteínas FATPs podem aumentar a internalização de ácidos graxos na placenta, principalmente quando se encontram em baixas concentrações, e a proteína FATP4 é responsável pela captação e transporte transplacentário de ácidos graxos provenientes da circulação materna.

Encontramos menor concentração do somatório de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AA, EPA e DHA) nas membranas dos eritrócitos maternos das adolescentes em relação às adultas. Este achado pode estar refletindo o menor consumo dietético destes lipídios ou de seus precursores, entre as gestantes adolescentes. A maior expressão gênica da proteína FATP4 no compartimento materno deste grupo de gestantes adolescentes poderia estar relacionada à menor concentração sanguínea destes ácidos graxos, indicando mecanismo fisiológico de adaptação com o intuito de garantir a captação destes ácidos graxos.

Além disso, vem sendo sugerido que as FATPs agem em conjunto com a acylCoA sintetase (ACS), uma enzima que impede a saída desses ácidos graxos, favorecendo, assim, sua incorporação na placenta, por meio da conversão em ésteres de acylCoA (Duttaroy, 2009, Zhan *et al*, 2012). O influxo destes ácidos graxos é realizado via um gradiente de concentração decorrente da conversão intracelular em AcylCoA (Zhan *et al*, 2012). É possível que, em adolescentes, esta enzima esteja em menor atividade, dependendo ainda mais da atividade dos FATPs para favorecer esse transporte. Talvez o aumento da expressão da proteína FATP-4 seja um mecanismo de adaptação para intensificar a captação de AGPI-CL.

Os processos bioquímicos responsáveis pela concentração seletiva de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa na porção fetal das placentas não estão esclarecidos. Não há dados na literatura referentes à expressão gênica de proteínas transportadoras de AGPI-CL em placentas de gestantes adolescentes, o que dificulta a abordagem comparativa dos resultados obtidos no presente estudo.

Observamos menor expressão de FATP1 no compartimento fetal das placentas de mães adolescentes, comparadas às adultas. Os estudos de expressão de transportadores placentários demonstraram que, em presença de maior acúmulo de AGPI-CL nas placentas a expressão de FATP1 é diminuída (Marszalek, Lodish, 2005; Duttaroy, 2009). É possível especular a existência de um mecanismo auto regulatório predominante, capaz de impedir a

entrada de grandes quantidades de AGPI-CL, substrato com elevado potencial oxidativo, cuja modulação poderia envolver a FATP1. Entretanto, a confirmação desta hipótese exige estudos complementares.

A maior expressão de FATP1 e FATP4 na placenta humana (Larqué *et al*, 2006) sugere participação importante destas proteínas na transferência de ácidos graxos. Além disso, a letalidade embrionária devida à deleção do gene FATP4 em ratos revela envolvimento fundamental destas proteínas placentárias, relacionadas ao transporte de ácidos graxos nos compartimentos materno-fetal, durante a embriogênese (Gimeno *et al*, 2003).

Apesar de não encontrarmos diferenças estatísticas na expressão das proteínas FABPpm e FAT/CD36 entre os grupos, observamos associação entre a concentração de DHA e a expressão da proteína FABPpm no compartimento materno das placentas de gestantes adolescentes ($r = -0,59$; $p = 0,05$) mas foi estabelecida significância para $p < 0,05$. Campbell *et al* (1998), Duttaroy (2000) e Larqué *et al* (2003) também já descreveram associações de mesma natureza. Adicionalmente, tem sido demonstrado que FABPpm é ligante preferencial dos AGPI-CL (Campbell *et al*, 1998; Duttaroy, 2000; Cunningham, McDermott, 2009). É provável que o limitado n amostral do presente estudo tenha reduzido o poder dos testes estatísticos empregados.

Maiores concentrações de AGPI-CL no compartimento fetal das placentas de adolescentes nos levaria a supor que maiores concentrações de AGPI-CL também estariam presentes nos eritrócitos do cordão umbilical em comparação aos valores observados nos eritrócitos do sangue materno. De fato, constatamos maiores concentrações de AGPI-CL e menores concentrações dos AGE, linoleico e alfa linolênico nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical tanto no grupo de mães adolescentes quanto no de adultas. Resultados similares foram encontrados em compartimentos plasmáticos, no estudo de Oliveira *et al*, (2012) com gestantes adultas e adolescentes.

O enriquecimento seletivo de AGPI-CL na circulação fetal está amplamente descrito na literatura, sendo denominado “*biomagnification*” (Crawford, Hassam, Williams, 1976; Gil-Sanchez *et al*, 2011) e destaca a função da placenta na transferência preferencial destes nutrientes para o feto, ainda que o mecanismo exato para esses efeitos não seja conhecido.

Há referência acerca do fato de que o eritrócito materno, que contém lisofosfolípido em sua membrana, apresenta conteúdo elevado de AGPI-CL, e é utilizado como veículo para a condução destes ácidos graxos para a placenta (Ghebremeskel *et al*,

2000). No grupo das adolescentes observamos que a concentração de AGPI-CL (EPA, AA e DHA) nos eritrócitos maternos foi menor em comparação ao conteúdo destes lipídios nos eritrócitos das mães adultas. Este achado poderia indicar menor concentração de lisofosfolípido em eritrócitos de gestantes adolescentes, o que resultaria em menor concentração de AGPI-CL e AA. No entanto, estas diferenças também poderiam ser atribuídas à intensa captação destes ácidos graxos pela placenta de mães adolescentes, a fim de garantir o suprimento desses ácidos graxos ao feto. Hipótese capaz de justificar a maior concentração de AGPI-CL no compartimento fetal das placentas dessas adolescentes.

Há consenso na literatura acerca da importância da transferência dos AGPI-CL para o adequado desenvolvimento fetal (Duttaroy, 2000; Uauy *et al*, 2000; Innis, 2007). Entre todos os ácidos graxos identificados no eritrócito materno, apenas o AA, entre adolescentes, apresentou correlação positiva com o parâmetro antropométrico (comprimento ao nascer) de seus respectivos neonatos ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

Neste estudo não verificamos aumento na concentração de AGPI-CL (EPA, DHA e AA) nos eritrócitos do cordão do grupo de adolescentes em comparação ao de adultas. Observamos, inclusive, valores mais reduzidos, relativos aos totais de AGPI-CL e de EPA/DHA/AA, nos eritrócitos do cordão de mães adolescentes em relação às adultas. Ao analisar a idade gestacional ao nascer, encontramos que a duração da gestação entre as adolescentes foi significativamente mais curta do que a das mulheres adultas. Comparando a concentração dos AGPI-CL no cordão umbilical de recém-nascidos pré-termo e a termo, Araya *et al* (2000) observaram concentrações mais reduzidas de AA e DHA nas crianças pré-termo.

Apesar de todas as alterações verificadas, não identificamos efeitos desfavoráveis sobre parâmetros de crescimento dos recém-nascidos. É possível que adaptações fisiológicas e metabólicas, bem como a partição desses nutrientes entre os organismos materno e fetal, seja acentuadamente modificada em mães jovens em crescimento, de modo a favorecer o desenvolvimento fetal. Há referências acerca da importância do AA para o crescimento e como precursor de eicosanóides em numerosos processos fisiológicos (Innis, 2007) bem como da essencialidade do DHA para a formação do sistema nervoso central, associando-se positivamente com a função comportamental e cognitiva durante a infância (Hornstra *et al*, 2006).

Nossos achados permitiram concluir que, apesar dos vários relatos na literatura relativos à maior vulnerabilidade da gestante adolescente em apresentar complicações

materno-fetais, possíveis mecanismos adaptativos são acionados, de modo a permitir a eficiência na captação e transporte de nutrientes essenciais, como é o caso da maior expressão de transportadores dos AGPI-CL pela placenta, em favor de melhores desfechos da gestação na adolescência, refletindo em adequado crescimento e desenvolvimento do neonato.

REFERÊNCIAS

- ACKERMAN WE 4th, ROBINSON JM, KNISS DA. Association of PAT proteins with lipid storage droplets in term fetal membranes. **Placenta** 28(5-6):465-76, 2007.
- ARAYA AJ et al. Ácidos grasos essenciais en eritrocitos de sangre umbilical de recién nacidos prematuros y de término, pequeños o adecuados a la edad gestacional. **J Pediatr** 76:45-50, 2000.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006**. Brasília–DF, 2008.
- CAMPBELL FM et al. Detection and cellular localization of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta. **Placenta** 19(5-6):409-15, 1998.
- CAMPBELL FM, DUTTA-ROY AK. Plasma membrane fatty acid-binding protein (FABPpm) is exclusively located in the maternal facing membranes of the human placenta. **FEBS Lett** 375(3):227-30, 1995.
- CAMPBELL FM, GORDON MJ, DUTTA-ROY AK. Preferential uptake of long chain polyunsaturated fatty acids by isolated human placental membranes. **Mol Cell Biochem** 155(1):77-83, 1996.
- CARVALHO ELA, NASCIMENTO LFC. O peso da placenta como uma das variáveis predictoras para o peso ao nascer. **Rev Paul Pediatría** 24(4):310-5, 2006.
- CHEN XKAJ et al. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. **Int J Epidemiol** 36(2):368-73, 2007.
- CRAWFORD MA, HASSAM AG, WILLIAMS G. Essential fatty acids and fetal brain growth. **Lancet** 1(7957):452-3, 1976.
- CUNNINGHAM L, McDERMOTT. Long Chain PUFA Transport in Human Term Placenta. **J Nutr** 139(4): 636-9, 2009.
- DUTTAROY AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. **Am J Clin Nutr** 71(1 Suppl):S315-22, 2000.

DUTTARROY AK. Transport of fatty acids across the human placenta: a review. **Prog Lipid Res** 48(1):52-61, 2009.

FOLCH J, LEES M, SLOANE STANLEY GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. **J Biol Chem** 226(1):497-509, 1957.

GAMA SGN, SZWARCOWALD CL, LEAL MC. Experiência de gravidez na adolescência, fatores associados e resultados perinatais entre puérperas de baixa renda. **Cad Saude Pública** 18(1):153-61, 2002.

GHEBREMESKEL K et al. Blood fatty acid composition of pregnant and nonpregnant Korean women: red cells may act as a reservoir of arachidonic acid and docosahexaenoic acid for utilization by the developing fetus. **Lipids** 35(5):567-74, 2000.

GIL-SÁNCHEZ A et al. Mechanisms Involved in the Selective Transfer of Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids to the Fetus. **Front Genet** 2:57, 2011.

GIMENO RE et al. Targeted deletion of fatty acid transport protein-4 results in early embryonic lethality. **J Biol Chem** 278(49):49512-6, 2003.

GUTIERREZ Y, KING JC. Nutrition during teenage pregnancy. **Pediatr Ann** 22(2):99-108, 1992.

HAGGARTY P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth—a review. **Placenta** 23(Suppl A):S28-38, 2002.

HANEBUTT FL et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid (LCPUFA) transfer across the placenta. **Clin Nutr** 27(5):685-93, 2008.

HERRERA E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development: a review. **Placenta** 23(Suppl.A):S9-19, 2002.

HORNSTRA G et al. *Trans* fatty acids and birth outcome: some first results of the MEFAB and ABCD cohorts. **Atheroscler Suppl** 7(2):21-3, 2006.

HORNSTRA G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. **Am J Clin Nutr** 71 (5Suppl):S1262-9, 2000.

INNIS SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. **Brain Res** 1237:35-43, 2008.

INNIS SM. Fatty acids and early human development. **Early Hum Dev** 83(12):761-6, 2007.

INNIS SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. **J Pediatr** 143(4 Suppl):S1-8, 2003.

INSTITUTE OF MEDICINE - IOM. National Academy of Science. **Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines**. Washington: National Academy Press, 2009.

KASSAR SB et al. Comparações das condições socioeconômicas e reprodutivas entre mães adolescentes e adultas jovens em três maternidades públicas de Maceió, Brasil. **Rev Bras Saude Matern Infant** 6(4):397-403, 2006.

LARQUÉ E et al. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. **Am J Clin Nutr** 84(4):853-61, 2006.

LARQUÉ E et al. Expression pattern of fatty acid transport protein-1 (FATP-1), FATP-4 and heart-fatty acid binding protein (HFABP) genes in human term placenta. **Early Hum Dev** 82(10):697-701, 2006.

LARQUÉ E et al. In vivo investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans. **J Lipid Res** 44(1):49-55, 2003.

LAURITZEN L et al. The essentiality of n-3 long chain fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. **Prog Lipid Res** 40(1-2):1-94, 2001.

LEPAGE G, ROY CC. Direct transesterification of all classes of lipid in one-step reaction. **J Lipid Res** 27(1):114-20, 1986.

MARSZALEK JR, LODISH HF. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you. **Annu Rev Cell Dev Biol** 21:633-57, 2005.

MELTON EM et al. Human fatty acid transport protein 2a/very long chain acyl-CoA synthetase 1 (FATP2a/Acsvl1) has a preference in mediating the channeling of exogenous n-3 fatty acids into phosphatidylinositol. **J Biol Chem** 286(35):30670-9, 2011.

NEY JQ et al. Associations of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and tocopherols with proxies of membrane stability and subcutaneous fat sites in male elite swimmers. **Nutr Res** 29(9):623-30, 2009.

OLAUSSON PO, CNATTINGIUS S, HAGLUND B. Teenage pregnancies and risk of late fetal death and infant mortality. **Brit J Obstet Gynaecol** 106(2):116-21, 1999.

OLIVEIRA OR et al. Composition of fatty acids in the maternal and umbilical cord plasma of adolescent and adult mothers: relationship with anthropometric parameters of newborn. **Lipids Health Dis** 11:157-63, 2012.

PADILHA PC et al. Associação entre o estado nutricional pré-gestacional e a predição do risco de intercorrências gestacionais. **Rev Bras Ginecol Obstet** 29(10):511-8, 2007.

PADILHA PC et al. The performance of various anthropometric assessment methods for predicting low birth weight in pregnant women. **Rev Bras Saude Mater Infant** 9(2):197-206, 2009.

PEDREIRA CE et al. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. **An Acad Bras Cienc** 3(2):619-25, 2011.

SANTOS MMAS et al. Estado nutricional pré-gestacional, ganho de peso materno, condições da assistência pré-natal e desfechos perinatais adversos. **Rev Bras Epidemiol** 15(1):143-54, 2012.

SCHAFFER JE, LODISH HF. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein. **Cell** 79(3):427-36, 1994.

SCHAIFF WT et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ and Retinoid X Receptor signaling regulate fatty acid uptake by primary human placental trophoblasts. **J Clin Endocrinol Metab** 90(7):4267-75, 2005.

SOUZA-MATA AN et al. Fatores de risco na repetição de gravidez na adolescência. **RCP** 18(2):167-75, 2009.

STAHL A et al. Identification of the major intestinal fatty acid transport protein. **Mol Cell** 4(3):299-308, 1999.

STORCH J, McDERMOTT L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. **J Lipid Res** 50(Suppl):S126-31, 2009.

UAUY R et al. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates, effect of gestational age and intrauterine growth. **Pediatr Res** 47(1):127-35, 2000.

WALLACE JM et al. Maternal endocrine status in relation to pregnancy outcome in rapidly growing adolescent sheep. **J Endocrinol** 155(2):359-68, 1997.

WALLACE JM et al. Nutritional modulation of adolescent pregnancy outcome - a review. **Placenta** 27(Suppl.A):S61-8, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO **Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index.** Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Child Growth Standards. Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development.** Geneva: World Health Organization, 2007

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry.** Technical Report Series, 854. Geneva: WHO, 1995.

ZHAN T et al. Overexpressed FATP1, ACSVL4/FATP4 and ACSL1 increase the cellular fatty acid uptake of 3T3-L1 adipocytes but are localized on intracellular membranes. **PLoS One** 7(9) e45087, 2012.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Caracterização das mães adolescentes (n=15) e adultas (n=15) quanto às variáveis sociodemográficas, reprodutivas e relativas ao pré-natal

VARIÁVEIS	RESULTADOS	
	Adultas	Adolescentes
Idade materna (anos)		
Média ± DP (min-máx)	25,6 ± 5,5 (20-35)	16,9 ± 1,1(15-19)
Renda familiar per capita (salário mínimo) [n(%)]		
< 1	10 (66,7)	10 (66,7)
≥ 1	3 (20)	2 (13,3)
Não souberam informaram	2 (13,3)	3 (20)
Estado civil [n(%)]		
Solteira	5 (33,3)	12 (80)
Casada/ vive com o companheiro	10 (66,7)	3 (20)
Escolaridade (anos de estudo) [n(%)]		
< 8	4 (26,6)	9 (60)
≥ 8	11 (73,3)	6 (40)
Trabalha [n(%)]		
Sim	12 (80)	1 (6,7)
Não	3 (20)	14 (93,3)
Paridade [n(%)]		
Nenhum parto	8 (53,3)	13 (86,7)
≥ 1 parto	7 (46,7)	2 (13,3)
Idade ginecológica (anos) [n(%)]		
< 2	0	1 (6,7)
≥ 2	15 (100)	14 (93,3)
Número de consultas no pré-natal [n(%)]		
< 6	1 (7)	2 (13,3)
≥ 6	14 (93)	13 (86,7)

Tabela 2 – Caracterização das variáveis antropométricas relacionadas ao período gestacional e variáveis obstétricas das mães adolescentes (n=15) e adultas (n=15)

VARIÁVEIS	RESULTADOS	
	Adultas	Adolescentes
Estado nutricional pré-gestacional [n(%)]*		
Baixo peso	0	0
Eutrofia	10 (66,7)	11 (78,6)
Sobrepeso/Obesidade	5 (33,3)	3 (21,4)
Adequação de ganho ponderal na gestação [n(%)]*		
Insuficiente	1 (6,7)	4 (28,0)
Adequado	8 (53,3)	5 (36,0)
Excessivo	6 (40,0)	5 (36,0)
Tipo de Parto [n(%)]		
Fórceps	0	0
Vaginal	11 (73,3)	11 (73,3)
Cesárea	4 (26,7)	4 (26,7)

*número amostral para as variáveis em questão (n=14)

Tabela 3 – Caracterização dos recém-nascidos quanto ao sexo e variáveis antropométricas no nascimento e relacionadas ao parto de mães adolescentes (n=15) e adultas (n=15)

VARIÁVEIS	RESULTADOS	
	Adultas	Adolescentes
Sexo [n (%)]		
Feminino	7 (46,7)	10 (66,7)
Masculino	8 (53,3)	5 (33,3)
Peso ao nascer (g)		
Média±DP	3347 ± 350	3395 ± 346
Comprimento ao nascer (cm)		
Média±DP	47,4 ± 5,9	48,6 ± 1,5
Perímetro cefálico ao nascer (cm)		
Média±DP	34,6 ± 3,7	34,3 ± 1,6
Peso da placenta (g)		
Média±DP	661 ± 130	610 ± 103
Idade gestacional ao nascer (semanas)	39,9 ± 0,8	38,9 ± 0,7 ^c
Classificação do peso ao nascer^a [n (%)]		
PIG	0	0
AIG	15 (100)	15 (100)
GIG	0	0
Adequação comprimento ao nascer [n (%)]		
< P3	2 (13,3)	0
P3-P97 ^b	13 (86,7)	15(100)
≥ P97	0	0
Adequação perímetro cefálico ao nascer [n (%)]		
< P3	1 (6,7)	2 (13,3)
P3-P97 ^b	13 (86,6)	13 (86,7)
≥ P97	1 (6,7)	0

^aAIG- grande para idade gestacional; PIG- pequeno para idade gestacional; AIG- grande para idade gestacional; ^badequação; ^cteste Maan-Whitney (p=0,03)

TABELA 4 - Associações das variáveis antropométricas maternas e do peso da placenta com as variáveis antropométricas do neonato no grupo de **mães adultas** (n=15)

Variáveis antropométricas maternas e peso da placenta	Peso ao nascer (g)		Comprimento ao nascer (cm)		Perímetro cefálico (cm)	
	r ¹	p	r ²	p	r ²	p
IMC pré-gestacional (Kg/m²)	0,31	0,24	0,23	0,39	0,25	0,36
Ganho de peso (Kg)	0,29	0,28	0,39	0,14	0,22	0,41
Peso da placenta (g)	0,49	0,07	0,23	0,42	0,39	0,16

¹ Coeficiente de Pearson ² Coeficiente de Spearman

TABELA 5 - Associações das variáveis antropométricas maternas e do peso da placenta com as variáveis antropométricas do neonato no grupo de **mães adolescentes** (n=15)

Variáveis antropométricas maternas e peso da placenta	Peso ao nascer (g)		Comprimento ao nascer (cm)		Perímetro cefálico (cm)	
	r ¹	p	r ¹	p	r ¹	p
IMC pré-gestacional (Kg/m²)	0,19	0,49	0,12	0,67	0,21	0,45
Ganho de peso (Kg)	0,71	0,004	0,39	0,15	0,18	0,51
Peso da placenta (g)	0,74	0,002	0,54	0,04	0,21	0,45

¹ Coeficiente de Pearson

TABELA 6 - Composição de ácidos graxos nos lipídios totais em placentas de gestantes adolescentes e adultas (mg/100mg)

ÁCIDOS GRAXOS	Placenta de gestantes adultas		Placenta de gestantes adolescentes	
	Porção Materna	Porção Fetal	Porção Materna	Porção Fetal
Saturados				
C14:0	0,5±0,1	0,1±0,03*	0,5±0,4	0,7±1,7###
C16:0	25,1±0,9	26,0±2,8	24,8±1,1	25,5±1,3
C18:0	14,9±0,9	14,7±1,4	15,0±0,6	14,8±0,8
C20:0	0,32±0,09	0,35±0,13#	0,30±0,12	0,26±0,05
C24:0	1,51±0,50	1,53±0,8	1,40±0,7	1,48±0,6
Monoinsaturados				
C18:1 n-9 <i>cis</i>	9,8±1,6	11,1±3,8	10,2±0,6	9,5±0,9
C18:1 n-9 <i>trans</i>	1,7±0,7	1,7±0,4	1,6±0,7	1,3±0,4
C24:1 15c	1,5±0,5	1,3±0,1	1,4±0,4	1,5±0,4
Poli-insaturados essenciais				
C18:2 n-6 (linoleico)	9,1±1,4	8,9±1,2	10,2±1,5	10,6±0,8###
C18:3 n-3 (linolênico)	0,09±0,03	0,1±0,08	0,1±0,04	0,11±0,05
Poli-insaturados de cadeia longa				
C20:4 n-6 ^a	17,3±2,5	16,4±4,4	17,4±2,4	19,5±1,3*##
C22:4 n-6	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,2±0,3	1,3±0,4
C20:5 n-3 ^c	0,32±0,1	0,35±0,1	0,28±0,1	0,26±0,05#
C22:6 n-3 ^d	2,8±0,6	2,6±0,5	2,5±0,5	2,2±0,5#
C22:5 n-3	0,61±0,2	0,59±0,1	0,66±0,2	0,59±0,2
Total de AGM^f	12,9±3,1	14,0±3,6	12,6±2,5	11,3±1,8#
Total de AGE^g	9,0±1,6	9,1±1,5	10,3±1,4#	10,8±0,9###
Total de AGPI-n6^h	30,5±5,1	29,9±7,4	32,8±4,2	35,2±3,6##
Total de AGPI-n3ⁱ	3,8±1,1	3,6±0,9	3,9±0,7	3,5±0,9
Total de EPA/DHA/AA	20,5±2,5	19,4±5,0	20,2±2,5	22,2±1,5*#
Total de AGPI-CL^j	22,4±2,7	21,1±5,4	22,5±2,9	24,37±1,7*#
Total de Saturados^k	42,2±5,1	43,6±4,8	42,7±2,8	42,8±3,0

Valores apresentados em média e desvio-padrão (n=15)

^aAA – ácido graxo araquidônico; ^bEPA – ácido graxo eicosapentaenóico; ^cDHA – ácido graxo docosahexaenóico; ^dDPA – ácido docosapentaenóico; ^fAGM: ácidos graxos monoinsaturados – inclui C18:1 9c, C18:1 11c e C24:1 15c; ^gAGE: ácidos graxos essenciais - Inclui C18:3 n-3 e C18:2 n-6; ^hTotal AGPI n-6: ácidos graxos poli-insaturados - Inclui C18:2 n-6, C18:3 n-6, C20:3 n-6 C20:4 n-6 e C22:4 n-6; ⁱTotal AGPI n-3: ácidos graxos poli-insaturados - Inclui C18:3 n-3, C20:5 n-3, C22:5 n-3 e C22:6 n-3; ^jTotal AGPI-CL: ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa - Inclui C20:4 n6, C22:4n6, C20:5 n3, C22:6 n3 e C22:5 n3 ^kTotal saturados - Inclui C14:0, C16:0, C18:0, C20:0 e C24:0.

Médias significativamente diferentes entre os lados materno e fetal no grupo de adolescentes ou adultas (t não pareado): *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. #Médias significativamente diferentes nos lados materno e fetal entre os grupos (t não pareado): #p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001

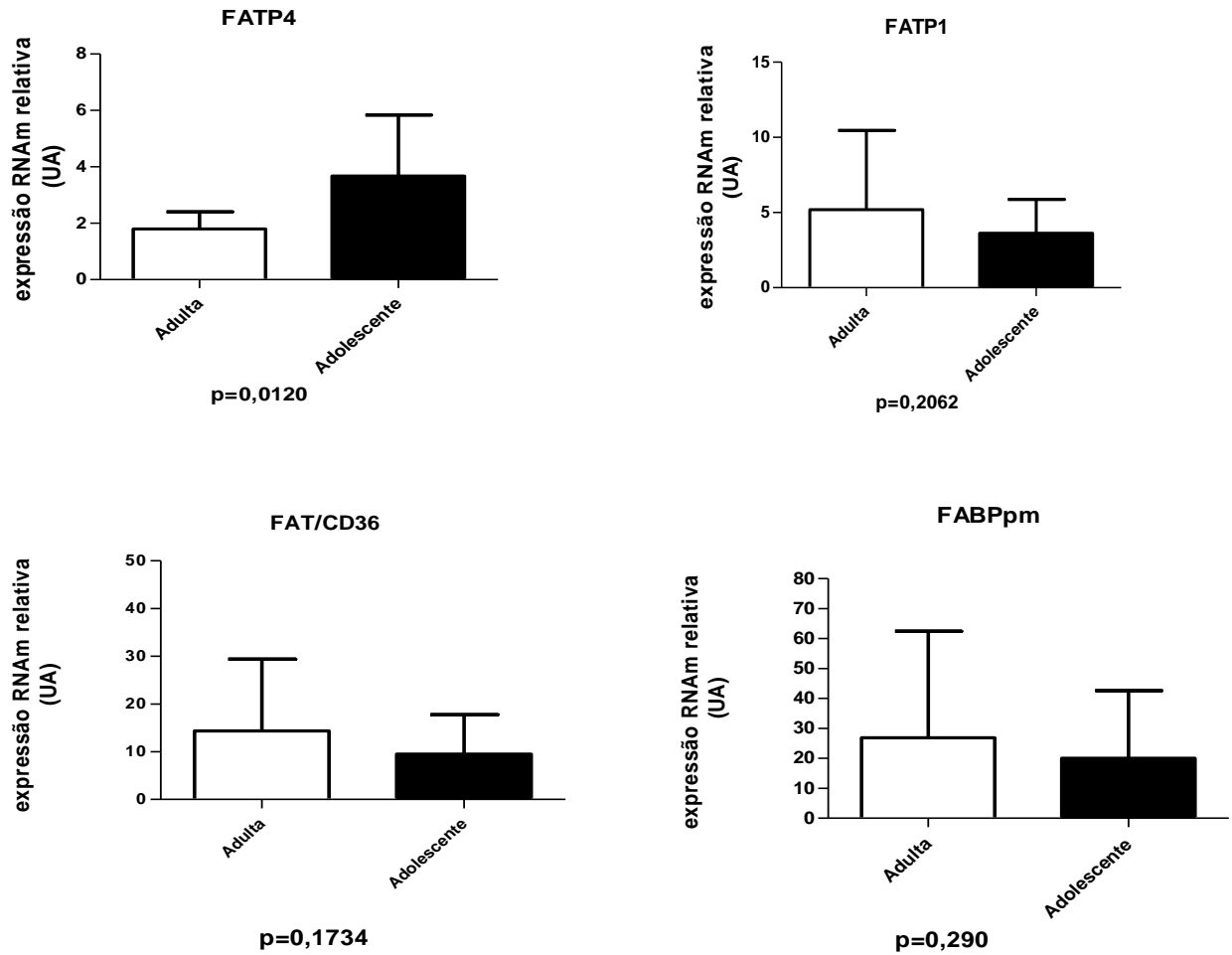


FIGURA 1 - Expressão relativa das proteínas FATP4, FATP1, FAT/CD36 e FABPpm por RT-PCR em amostras de tecidos placentários do compartimento materno de gestantes adolescentes versus adultas (n=15)

A quantificação foi expressa em unidades arbitrárias (UA) e considerou-se significância estatística valores $P < 0,05$.

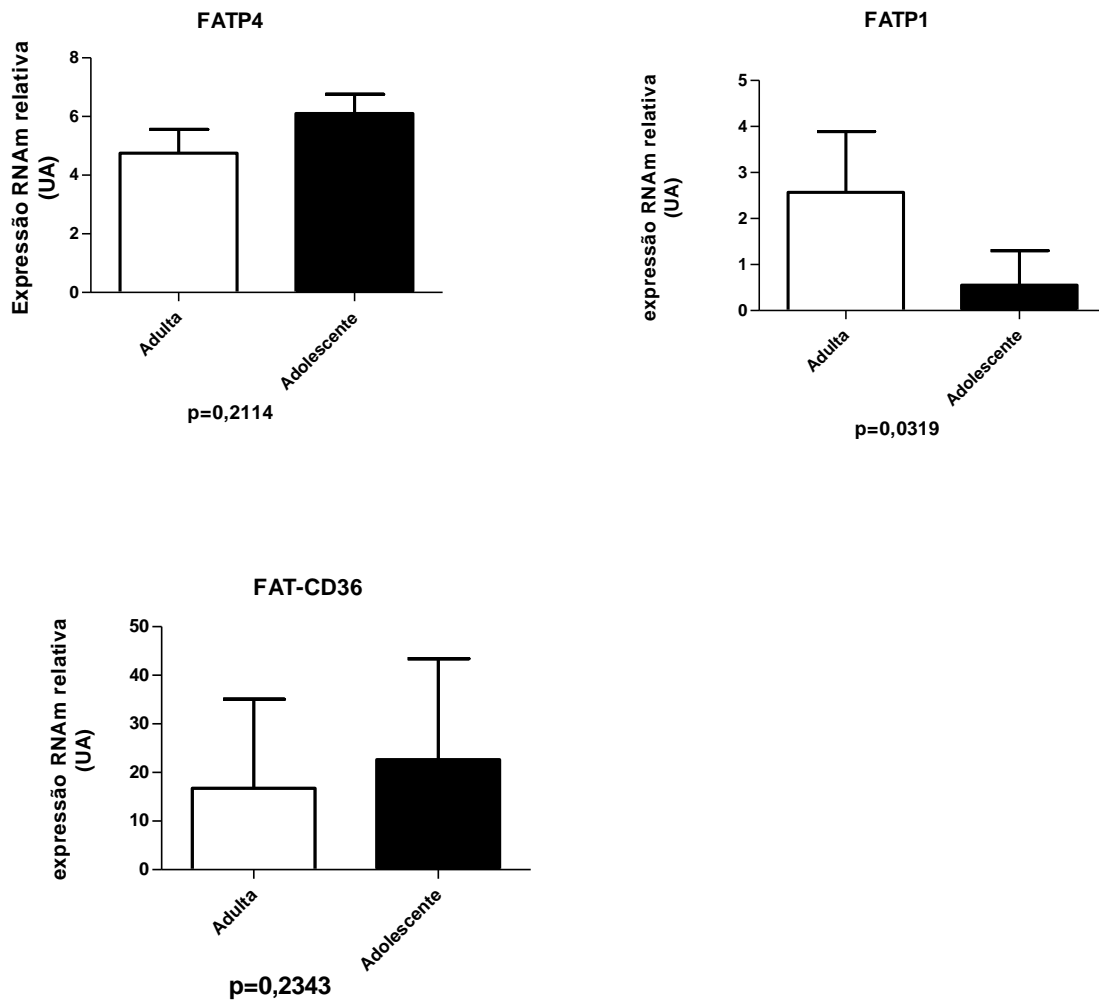


FIGURA 2 - Expressão relativa das proteínas FATP4, FATP1 e FAT/CD36 determinado por RT-PCR em amostras de tecidos placentários do compartimento fetal de gestantes adolescentes versus adultas (n=15)

A quantificação foi expressa em unidades arbitrárias (UA) e considerou-se significância estatística valores $P < 0,05$.

TABELA 7 - Composição de ácidos graxos nos lipídios totais em eritrócitos de gestantes adolescentes e adultas (mg/100mg)

ÁCIDOS GRAXOS	Adulta		Adolescente	
	Eritrócito		Eritrócito	
	Sangue Materno	Sangue do cordão umbilical	Sangue Materno	Sangue do cordão umbilical
Saturados				
C14:0	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,7±0,2**
C16:0	23,5±1,4	23,9±0,9	23,4±1,3	25,4±2,4*#
C18:0	17,4±0,8	18,5±0,5***	17,7±1,2	19,4±1,8**
C22:0	0,8±0,13	0,5±0,09**	0,7±0,26	0,8±0,46
Monoinsaturados				
C18:1 n-9 <i>cis</i>	12,5±0,3	10,1±1,2***	11,8±1,0	10,3±1,7**
C18:1 n-9 <i>trans</i>	0,7±0,3	0,4±0,2	0,7±0,3	0,3±0,1**
Poli-insaturados essenciais				
C18:2 n6 (linoleico)	11,0±1,9	4,2±0,6***	12,1±1,0	4,3±0,7***
C18:3 n3 (linolênico)	0,3±0,1	0,2±0,1	0,4±0,1	0,3±0,1
Poli-insaturados de cadeia longa				
C20:4 n-6 ^a	15,8±1,7	20,0±1,6***	14,7±1,6	18,4±2,5***
C22:4 n-6	3,8 ± 0,7	4,3 ± 0,6	4,5 ± 0,7 [#]	4,1 ± 1,6*
C20:5 n-3 ^b	0,7±0,3	0,8±0,1	0,5±0,3	0,8±0,2*
C22:6 n-3 ^c	5,5±1,3	6,1±0,9	4,5±0,5 [#]	5,5±1,0**
C22:5 n-3 ^d	1,9±0,5	0,5±0,2***	1,9±0,3	0,6±0,2***
Total de AGM^e	13,8±1,4	12,1±1,3***	13,1±0,9	12,4±1,8
Total de AGE^f	11,5±1,8	4,4±0,6***	12,5±1,0	4,6±0,6***
Total de AGPI-n6^g	33,5±2,4	32,1±1,7	34,1 ± 3,1	30,7±3,7*
Total de AGPI-n3^h	8,5±1,2	7,7±1,1	7,2±0,6 ^{##}	7,2±1,1
Total de EPA/DHA/AA	21,9±3,3	27,1±1,5***	19,6±1,4 [#]	24,1±3,3***##
Total de AGPI-CLⁱ	28,1±3,0	32,2±1,5*	26,01±2,0 [#]	29,1±4,7 [#]
Total de Saturados^j	41,8±2,7	43,6±1,7*	42,1±2,2	45,1±2,4**
Total de <i>Trans</i>^k	1,3±0,5	1,0±0,4	1,4±0,4	0,9±0,3***

Valores apresentados em média e desvio-padrão (n=15).

^aAA – ácido graxo araquidônico; ^bEPA – ácido graxo eicosapentaenóico; ^cDHA – ácido graxo docosahexaenóico; ^dDPA – ácido docosapentaenóico; ^eAGM: ácidos graxos monoinsaturados – inclui C18:1 9c, C18:1 11c; ^fAGE: ácidos graxos essenciais - Inclui C18:3 n-3 e C18:2 n-6; ^gTotal AGPI n-6: ácidos graxos poli-insaturados - Inclui C18:2 n-6, C18:3 n-6, C20:3 n-6, C20:4 n-6 e C22:4 n-6; ^hTotal AGPI n-3: ácidos graxos poli-insaturados - Inclui C18:3 n-3, C20:5 n-3, C22:5 n-3 e C22:6 n-3; ⁱTotal AGPI-CL: ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa - Inclui C20:4 n6, C22:4n6, C20:5 n3, C22:6 n3 e C22:5 n3; ^jTotal saturados - Inclui C14:0, C16:0, C18:0 e C22:0; ^kTotal *trans* – Inclui C18:1 n-9 *trans* e C18:2 n-6 *trans*

Médias significativamente diferentes entre os eritrócitos materno e fetal no grupo de adolescentes ou adultas (t não pareado): *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

#Médias significativamente diferentes de eritrócitos materno e do cordão umbilical entre os grupos (t não pareado): #p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001

7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, os resultados apontaram:

1. Evolução dos desfechos gestacionais em relação aos parâmetros antropométricos maternos, similar entre os grupos;
2. Correlação positiva e significativa entre o peso ao nascer e o ganho de peso materno;
3. Correlação positiva e significativa entre o peso ao nascer e o comprimento ao nascer e o peso da placenta;
4. Diferenças nos teores de ácidos graxos nos compartimentos placentários fetais e maternos, com conteúdos de AA e do somatório de AGPI-CL superiores na porção placentária fetal em comparação à porção materna deste tecido;
5. Teores mais elevados de AGPI-CL (EPA, DHA e AA) na porção fetal das placentas das adolescentes;
6. Aumento da expressão gênica da proteína FATP4, principal responsável pelo transporte de AGPI-CL, no compartimento materno da placenta das adolescentes;
7. Concentrações mais elevadas de AA, EPA e DHA, total de AGPI-CL nos eritrócitos do sangue do cordão umbilical em comparação com os do sangue materno;
8. Concentrações relativas ao somatório de EPA, DHA e AA menores nos eritrócitos do sangue do cordão das mães adolescentes, comparadas as dos eritrócitos de adultas;
9. Menor expressão de FATP1 no compartimento fetal das placentas de mães adolescentes, comparada a avaliada neste mesmo compartimento das mulheres adultas, sem qualquer alteração na expressão das demais proteínas estudadas (FAT/CD36 e FATP4);
10. Parâmetros de crescimento favoráveis relativos aos recém-nascidos de ambos os grupos.

Em conclusão, as diferenças observadas entre os dois grupos etários, principalmente em relação às concentrações de AGPI-CL nos compartimentos sanguíneos materno-fetais, sinalizam singularidades no transporte placentário desses ácidos graxos, que parecem distinguir o organismo jovem do adulto, no sentido de melhor eficiência na transferência placentária desses ácidos graxos nos compartimentos fetais das adolescentes.

REFERÊNCIAS

- ACKERMAN WE 4th, ROBINSON JM, KNISS DA. Association of PAT proteins with lipid storage droplets in term fetal membranes. **Placenta** 28(5-6):465-76, 2007.
- ALDORETTA PW, HAY WW. Metabolic substrates for fetal energy metabolism and growth. **Clin Perinatol** 22(1):15-36, 1995.
- ARAYA AJ *et al.* Ácidos grasos esenciales en eritrocitos de sangre umbilical de recién nacidos prematuros y de término, pequeños o adecuados a la edad gestacional. **J Pediatr** 76:45-50, 2000.
- BAIÃO MR, DESLANDES SF. Alimentação na gestação e puerpério. **Rev Nutr** 19(2):245-53, 2006.
- BANG SW, LEE SS. The factors affecting pregnancy outcomes in the second trimester pregnant women. **Nutr Res Pract** 3(2):134-40, 2009.
- BERLAMINO GO *et al.* Risco nutricional em gestantes adolescentes. **Acta Paul Enferm** 22(2):169-75, 2009.
- BILDIRICI I *et al.* The lipid droplet-associated protein adipophilin is expressed in human trophoblast and is regulated by peroxisomal proliferator-activated receptor- γ /retinoid X receptor. **J Clin Endocrinol Metab** 88(12):6056-62, 2003.
- BITSANIS D *et al.* Arachidonic acid predominates in the membrane phosphoglycerides of the early and term human placenta. **J Nutr** 135(11):2566-71, 2005.
- BLADES M. Catering for young people in schools. **Nutr Food Science** 31(4):189-93, 2001.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006**. Brasília-DF, 2008.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pré-natal e Puerpério. Atenção qualificada e humanizada. Manual Técnico**. Brasília-DF, 2006.
- BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 466/12 sobre pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília, 2013.

BROLIO MP *et al.* Placental barrier and their nutritional transfer function. **Rev Bras Reprod Anim** 34(4):222-32, 2011.

BURTON GW, INGOLD KU, THOMPSON KE. An improved procedure for the isolation of ghost membranes from human red blood cells. **Lipids** 16(12):946, 1981.

CALDER PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and Immunity: pouring oil on troubled waters or another fishy tale? **Nutr Res** 21:309-41, 2001.

CAMPBELL FM *et al.* Detection and cellular localization of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta. **Placenta** 19(5-6):409-15, 1998.

CAMPBELL FM, DUTTA-ROY AK. Plasma membrane fatty acid-binding protein (FABPpm) is exclusively located in the maternal facing membranes of the human placenta. **FEBS Lett** 375(3):227-30, 1995.

CAMPBELL FM, GORDON MJ, DUTTA-ROY AK. Placental membrane fatty acid-binding protein preferentially binds arachidonic and docosahexaenoic acids. **Life Sci** 63: 235-40, 1998.

CAMPBELL FM, GORDON MJ, DUTTA-ROY AK. Preferential uptake of long chain polyunsaturated fatty acids by isolated human placental membranes. **Mol Cell Biochem** 155(1):77-83, 1996.

CARLIN A, ALFIREVIC Z. Physiological Changes of Pregnancy and Monitoring. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol** 22(5):801-23, 2008.

CARNIEL EF *et al.* Características das mães adolescentes e de seus recém-nascidos e fatores de risco para a gravidez na adolescência em Campinas, SP, Brasil. **Rev Bras Saude Matern Infant** 6(4):419-26, 2006.

CARVALHO CMRG *et al.* Consumo alimentar de adolescentes matriculados em um colégio particular de Teresina, Piauí, Brasil. **Rev Nutr Campinas** 4(2):85-93, 2001.

CARVALHO ELA, NASCIMENTO LFC. O peso da placenta como uma das variáveis preditoras para o peso ao nascer. **Rev Paul Pediatria** 24(4):310-5, 2006.

CETIN I, ALVINO G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. **Placenta** 30 (Suppl A):S77-S82, 2009.

CHEN XKAJ *et al.* Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. **Int J Epidemiol** 36(2):368-73, 2007.

CHERNYAVSKY IL *et al.* Transport in the placenta: homogenizing haemodynamics in a disordered medium. **Philos Trans A Math Phys Eng Sci** 369(1954):4162-82, 2011.

CHIARA VL. **Avaliação nutricional de adolescente como instrumento de prevenção de doenças coronarianas** [Tese de Doutorado]. Instituto de Medicina Social/Universidade Estadual do Rio de Janeiro, 2000.

CONDE-AGUDELO A, BELIZAN JM, LAMMERS C. Maternal perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: cross-sectional study. **Am J Obstet Gynecol** 192(2):342-9, 2005.

CRAWFORD MA, HASSAM AG, WILLIAMS G. Essential fatty acids and fetal brain growth. **Lancet** 1(7957):452-3, 1976.

CUNNINGHAM P, McDERMOTT L. Long chain PUFA transport in human term placenta. **J Nutr** 139(4): 636-9, 2009.

DESLANDES K. Gravidez na adolescência: revendo a hipótese de empowerment. **Pesquisas e Práticas Psicossociais** 3(2), São João del-Rei, Mar 2009.

DUTTAROY AK. Fatty acid-activated nuclear transcription factors and their roles in human placenta. **Eur J Lipid Sci Technol** 108:70-83, 2006.

DUTTA-ROY AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. **Am J Clin Nutr** 71(1 Suppl):S315-22, 2000.

DUTTAROY AK. Transport of fatty acids across the human placenta: A review. **Prog Lipid Res** 48(1):52-61, 2009.

ENZI G *et al.* Intrauterine growth and adipose tissue development. **Am J Clin Nutr** 34(9):785-90, 1981.

FAZIO ES *et al.* Consumo dietético de gestantes e ganho ponderal materno após aconselhamento nutricional. **Rev Bras Ginecol Obstet** 33(2):87-92, 2011.

FIGUEIREDO B, PACHECO A, MAGARINHO R. Grávidas adolescentes e grávidas adultas: diferentes circunstâncias de risco? **Acta Med Port** 18(2):97-105, 2005.

FOLCH J, LEES M, SLOANE STANLEY GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. **J Biol Chem** 226: 497-509, 1957.

FOURNIER T *et al.* PPARs and the placenta. **Placenta** 28(2-3):65-76, 2007.

FOWDEN AL *et al.* The placenta and intrauterine programming. **J Neuroendocrinol** 20(4): 439-50, 2008.

FOWDEN AL. Programming placental nutrient transfer capacity. **J Physiol** 572(Pt 1):5-15, 2006.

GAMA SGN, SZWARCOWALD CL, LEAL MC. Experiência de gravidez na adolescência, fatores associados e resultados perinatais entre puérperas de baixa renda. **Cad Saude Pública** 18(1):153-61, 2002.

GHEBREMESKEL K *et al.* Arachidonic and docosahexaenoic acids are strongly associated in maternal and neonatal blood. **Eur J Clin Nutr** 54(1):50-6, 2000.

GHEBREMESKEL K *et al.* Blood fatty acid composition of pregnant and nonpregnant Korean women: red cells may act as a reservoir of arachidonic acid and docosahexaenoic acid for utilization by the developing fetus. **Lipids** 35(5):567-74, 2000.

GIL-SÁNCHEZ A *et al.* Mechanisms Involved in the Selective Transfer of Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids to the Fetus. **Front Genet** 2:57, 2011.

GIL-SÁNCHEZ A, KOLETZKO B, LARQUÉ E. Current understanding of placental fatty acid transport. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 15(3):265-72, 2012.

GIMENO RE *et al.* Targeted deletion of fatty acid transport protein-4 results in early embryonic lethality. **J Biol Chem** 278(49):49512-6, 2003.

GUDMUNDSSON S, DUBIEL M, SLADKEVICIUS P. Placental morphologic and functional imaging in high-risk pregnancies. **Semin Perinatol** 33(4):270-80, 2009.

GUTIERREZ Y, KING JC. Nutrition during teenage pregnancy. **Pediatr Ann** 22(2):99-108, 1992.

HAGGARTY P *et al.* Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. **Biol Neonate** 75(6):350-9, 1999.

HAGGARTY P. Fatty acid supply to the human fetus. **Annu Rev Nutr** 30:237-55, 2010.

HAGGARTY P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth—a review. **Placenta** 23 (Suppl A):S28-38, 2002

HANEBUTT FL *et al.* Long-chain polyunsaturated fatty acid (LCPUFA) transfer across the placenta. **Clin Nutr** 27(5):685-93, 2008.

HEIRD WC, LAPILLONNE A. The role of essential fatty acids in development. **Annu Rev Nutr** 25:549-71, 2005.

HENNEKENS CH, BURING JE. **Epidemiology in medicine**. USA: Little, Brown and Company, 1987.

HERRERA E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development: a review. **Placenta** 23(Suppl.A):S9-19, 2002.

HORNSTRA G *et al.* *Trans* fatty acids and birth outcome: some first results of the MEFAB and ABCD cohorts. **Atheroscler Suppl** 7(2):21-3, 2006.

HORNSTRA G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. **Am J Clin Nutr** 71(5 Suppl):S1262-9, 2000.

HUDA SS, BRODIE LE, SATTAR N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. **Semin Fetal Neonatal Med** 15:70-6, 2010.

INNIS SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. **Brain Res** 1237:35-43, 2008.

INNIS SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. **Placenta** (Suppl A):S70-5, 2005.

INNIS SM. Fatty acids and early human development. **Early Hum Dev** 83(12):761-6, 2007.

INNIS SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. **J Pediatr** 143(4 Suppl):S1-8, 2003.

INSTITUTE OF MEDICINE - IOM. National Academy of Science. **Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines**. Washington: National Academy Press, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Síntese de indicadores sociais**. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. (Estudos e pesquisas: Informação Demográfica e Socioeconômica).

JANSSON T, MYATT L, POWELL TL. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. **Curr Vasc Pharmacol** 7(4):521-33, 2009.

JANSSON T, POWELL TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. **Clin Sc (Lond)** 113(1):1-13, 2007.

JAUNIAUX E, VAN OPPENRAAIJ RH, BURTON GJ. Obstetric outcome after early placental complications. **Curr Opin Obstet Gynecol** 22(6):452-7, 2010.

JOHN R, HEMBERGER M. A placenta for life. **Reprod Biomed Online** 25(1):5- 11, 2012.

JONES HN, POWELL TL, JANSSON T. Regulation of placental nutrient transport – a review. **Placenta** 28(8-9):763-74, 2007.

KASSAR SB *et al.* Comparações das condições socioeconômicas e reprodutivas entre mães adolescentes e adultas jovens em três maternidades públicas de Maceió, Brasil. **Rev Bras Saude Matern Infant** 6(4):397-403, 2006.

KNIPP GT, AUDUS KL, SOARES MJ. Nutrient transport across the placenta. **Adv Drug Deliv Rev** 38(1):41-58, 1999.

KOONEN DP *et al.* Long-chain fatty acid uptake and FAT/CD36 translocation in heart and skeletal muscle. **Biochim Biophys Acta** 1736(3):163-80, 2005.

KUHN DC, CRAWFORD M. Placental essential fatty acid transport and prostaglandin synthesis. **Prog Lipid Res** 25:345-53, 1986.

LAGER S, POWELL TL. Regulation of nutrient transport across the placenta. **J Pregnancy** 2012:179827, 2012.

LARQUÉ E *et al.* Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. **Am J Clin Nutr** 84(4):853- 61, 2006.

LARQUÉ E *et al.* Expression pattern of fatty acid transport protein-1 (FATP-1), FATP-4 and heart-fatty acid binding protein (HFABP) genes in human term placenta. **Early Hum Dev** 82(10):697-701, 2006.

LARQUÉ E *et al.* In vivo investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans. **J Lipid Res** 44(1):49-55, 2003.

LAURITZEN L *et al.* The essentiality of n-3 long chain fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. **Prog Lipid Res** 40(1-2):1-94, 2001.

LEPAGE G, ROY CC. Direct transesterification of all classes of lipid in on-step reaction. **J Lipid Res** 27(1):114-20, 1986.

MADSEN EM *et al.* Human placenta secretes apolipoprotein B-100-containing lipoproteins. **J Biol Chem** 279(53):55271-6, 2004.

MAGALHÃES MLC *et al.* Gestação na adolescência precoce e tardia – há diferença nos riscos obstétricos? **Rev Bras Ginecol Obstet** 28(8):446-52, 2006.

MARSZALEK JR, LODISH HF. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you. **Annu Rev Cell Dev Biol** 21:633-57, 2005

MARTINS MG *et al.* Associação de gravidez na adolescência e prematuridade. **Rev Bras Ginecol Obstet** 33(11):354-60, 2011.

MATSUDA S, KOBAYASHI M, KITAGISHI Y. Expression and Function of PPARs in Placenta. **PPAR Res** 2013:256508, 2013.

MELTON EM *et al.* Human fatty acid transport protein 2a/very long chain acyl-CoA synthetase 1 (FATP2a/Acsvl1) has a preference in mediating the channeling of exogenous n-3 fatty acids into phosphatidylinositol. **J Biol Chem** 286(35):30670-9, 2011.

MISHIMA T *et al.* The expression and function of fatty acid transport protein-2 and -4 in the murine placenta. **PLoS One** 6(10):e25865, 2011.

MULLIS PE, TONELLA P. Regulation of fetal growth: consequences and impact of being born small. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 22(1):173-90, 2008.

NEY JQ *et al.* Associations of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and tocopherols with proxies of membrane stability and subcutaneous fat sites in male elite swimmers. **Nutr Res** 29(9):623-30, 2009.

OEY NA *et al.* High activity of fatty acid oxidation enzymes in human placenta: implications for fetal-maternal disease. **J Inherit Metab Dis** 26(4):385-92, 2003.

OLAUSSON PO, CNATTINGIUS S, HAGLUND B. Teenage pregnancies and risk of late fetal death and infant mortality. **Brit J Obstet Gynaecol** 106(2):116-21, 1999.

OLIVEIRA OR *et al.* Composition of fatty acids in the maternal and umbilical cord plasma of adolescent and adult mothers: relationship with anthropometric parameters of newborn. **Lipids Health Dis** 11:157-63, 2012.

PADILHA PC *et al.* Associação entre o estado nutricional pré-gestacional e a predição do risco de intercorrências gestacionais. **Rev Bras Ginecol Obstet** 29(10):511-8, 2007.

PADILHA PC *et al.* The performance of various anthropometric assessment methods for predicting low birth weight in pregnant women. **Rev Bras Saude Mater Infant** 9(2):197-206, 2009.

PANKIEWICZ E *et al.* Maternal adipose tissue, maternal and cord blood essential fatty acids and their long-chain polyunsaturated derivatives composition after elective caesarean section. **Early Hum Dev** 83(7):459-64, 2007.

PEDREIRA CE *et al.* Birth weight patterns by gestational age in Brazil. **An Acad Bras Cienc** 3(2):619-25, 2011.

PONTES PV *et al.* N-6 and n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acids in the erythrocyte membrane of Brazilian preterm and term neonates and their mothers at delivery. **PLEFA** 74(2):117-23, 2006.

RAATIKAINEN K *et al.* Good outcome of teenage pregnancies in high-quality maternity care. **Eur J Public Health** 16(2):157-61, 2006.

RESENDE J, COSLOVSKY S. **Repercussões da gravidez sobre o organismo.** Modificações sistêmicas. In: Resende J. *Obstetrícia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.135-52, 1998.

RIQUELME G. Placental chloride channels: a review. **Placenta** 30(8):659-69, 2009.

SANDOVICI I *et al.* Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. **Reprod Biomed Online** 25(1):68-89, 2012.

SANTOS GHN *et al.* Impacto da idade materna sobre os resultados perinatais e via de parto. **Rev Bras Ginecol Obstet** 31(7):326-34, 2009.

SANTOS GHN, MARTINS MG, SOUZA MS. Gravidez na adolescência e fatores associados com baixo peso ao nascer. **Rev Bras Ginecol Obstet** 30(5):224-31, 2008.

SANTOS MMAS *et al.* Estado nutricional pré-gestacional, ganho de peso materno, condições da assistência pré-natal e desfechos perinatais adversos entre puérperas adolescentes. **Rev Bras Epidemiol** 15(1):143-54, 2012.

SAUNDERS C, BESSA TCCA, PADILHA PC. **Assistência nutricional pré-natal.** In: Accioly E; Saunders C; Lacerda EMA. (Orgs.). *Nutrição em obstetrícia e pediatria*. Rio de Janeiro: Cultura Médica: 103-124, 2009.

SAUNDERS C. **Ajustes fisiológicos da gestação.** In: Accioly E, Saunders C e Lacerda EMA. Cap 4, p. 103. 3^{ed.} Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2005.

SCHAFFER JE, LODISH HF. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein. **Cell** 79(3):427-36, 1994.

SCHAIFF WT *et al.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ and Retinoid X Receptor signaling regulate fatty acid uptake by primary human placental trophoblasts. **J Clin Endocrinol Metab** 90(7):4267-75, 2005.

SCHOLL TO, HEDIGER ML, BELSKY DH. Prenatal care and maternal health during adolescent pregnancy: a review and meta-analysis. **J Adolesc Health** 15(6):444-56, 1994.

SOUZA-MATA AN *et al.* Fatores de risco na repetição de gravidez na adolescência. **RCP** 18(2):167-75, 2009.

STAHL A *et al.* Identification of the major intestinal fatty acid transport protein. **Mol Cell** 4(3):299-308, 1999.

STORCH J, CORSICO B. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. **Annu Rev Nutr** 28:73-95, 2008.

STORCH J, McDERMOTT L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. **J Lipid Res** 50 Suppl:S126-31, 2009.

TABANO S *et al.* Placental LPL gene expression is increased in severe intrauterine growth-restricted pregnancies. **Pediatr Res** 59(2):205-53, 2006.

THAME M *et al.* Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. **Eur J Clin Nutr** 58(6):894-900, 2004.

TORRES AG, TRUGO NM. Evidence of inadequate docosahexaenoic acid status in Brazilian pregnant and lactating women. **Rev Saude Publica** 43(2):359-68, 2009.

UAUY R *et al.* Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates, effect of gestational age and intrauterine growth. **Pediatr Res** 47(1):127-35, 2000.

VAN EIJSDEN M *et al.* Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. **Am J Clin Nutr** 87(4):887-95, 2008.

WALLACE JM *et al.* Maternal endocrine status in relation to pregnancy outcome in rapidly growing adolescent sheep. **J Endocrinol** 155(2):359-68, 1997.

WALLACE JM *et al.* Nutritional modulation of adolescent pregnancy outcome - a review. **Placenta** 27(Suppl.A):S61-8, 2006.

WINDER NR *et al.* Mother's lifetime nutrition and the size, shape and efficiency of the placenta. **Placenta** 32(11):806-10, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO **Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index.** Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Child Growth Standards. Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development.** Geneva: World Health Organization, 2007

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry.** Technical Report Series, 854. Geneva: WHO, 1995.

ZHAN T. Overexpressed FATP1, ACSVL4/FATP4 and ACSL1 Increase the Cellular Fatty Acid Uptake of 3T3-L1 Adipocytes but Are Localized on Intracellular Membranes. **PLoS One** 7(9):e45087, 2012.

ANEXOS

ANEXO A

Parecer de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Maternidade Escola da UFRJ (CEP/MEC Número 14/2010 em 09/08/2010)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Maternidade-Escola
Comitê de Ética em Pesquisa



Rio de Janeiro, 09 de agosto de 2010.

Informamos a V. S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – CEP/ME-UFRJ, constituído nos Termos da Resolução CNS nº 196/96 e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo de Pesquisa, conforme abaixo, discriminado:

PROTOCOLO DE PESQUISA CEP/ME-UFRJ - Nº. 14/2010
CAAE: 0014.0.361.000-10

Título do Projeto: “*Etapa complementar do projeto: Proteínas placentárias e ácidos graxos de cadeia longa na determinação do Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR): estudo biomolecular*”.

Classificação no Fluxograma: Grupo III

Pesquisador Responsável: Maria das Graças Tavares do Carmo

Instituições onde o trabalho de campo se realizará: Maternidade Escola da UFRJ e Instituto de Nutrição Josué de Castro / CCS - UFRJ

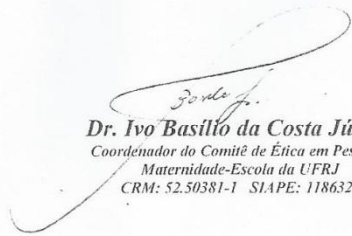
Data de recebimento no CEP/ME-UFRJ: 21/07/2010

Data da apreciação: 09/08/2010

Parecer do CEP/ME-UFRJ: APROVADO

Ressaltamos que o pesquisador responsável por este Protocolo de Pesquisa deverá apresentar a este Comitê de Ética um relatório das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (*item VII.13.d., da resolução CNS/MS Nº 196/96*).

Esclarecemos, que o CEP/ME-UFRJ deverá ser informado de quaisquer fatos relevantes (incluindo mudanças no método) que alterem o curso normal do estudo, devendo o pesquisador justificar caso, o mesmo venha a ser interrompido.


Dr. Ivo Basílio da Costa Júnior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Maternidade-Escola da UFRJ
CRM: 52.50381-1 - SIAPE: 1186327

Rua das Laranjeiras, 180 - Laranjeiras - CEP: 22240-003 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel.: (21) 2285-7935 – Tel/Fax: (21) 2205-9064 - E-mail: pesquisa@me.ufrj.br

ANEXO B

Termo de consentimento livre e esclarecido para gestantes adultas

Registro: _____	Prontuário: _____
Nome: _____	
Entrevistador: _____	Data: ____/____/____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento lhe dará informações e pedirá o seu consentimento para participar de uma pesquisa que está sendo desenvolvida pelo no laboratório de Bioquímica Nutricional do INJC/UFRJ e pela Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

O estudo pretende estudar a transferência de substâncias originadas dos alimentos da mãe para o bebê durante a gestação e o impacto nas condições ao nascer do seu filho. O objetivo final do estudo é contribuir para a melhoria das rotinas de assistência pré-natal, que pode contribuir para a melhoria da saúde das mulheres e dos seus filhos.

Os procedimentos da pesquisa incluem a coleta no momento do parto do sangue do cordão umbilical e 5g da porção central de placentas, após a separação do cordão umbilical. Tal procedimento é totalmente indolor para você ou seu filho. Além disso, após o término do parto será coletado uma pequena amostra do seu sangue por técnico competente, diminuindo assim, os incômodos que poderiam ser causados por essa atividade.

Será realizada uma consulta ao seu cartão da gestante ou seu prontuário e o do seu filho também e, faremos uma pequena entrevista na qual perguntaremos seus dados pessoais, sobre o pré-natal e sobre a sua dieta no período da gestação.

Esclarecemos que o risco decorrente de sua participação no estudo é mínimo, tendo em vista que os procedimentos empregados serão realizados por pessoal capacitado e que todo o material utilizado na coleta das amostras de sangue e placenta, serão feitas com o uso de material descartável.

Como benefícios pela sua participação, informamos que a partir da avaliação feita na sua dieta, faremos uma orientação direcionada às suas necessidades. Informamos ainda que não há remuneração ou recompensa decorrente da sua participação do estudo.

As informações que serão coletadas serão mantidas em sigilo, não sendo divulgadas em qualquer hipótese. Os resultados do estudo serão apresentados em conjunto, em congressos ou publicações em revistas científicas, impossibilitando a identificação dos indivíduos que participaram do mesmo.

Você tem o direito de pedir outros esclarecimentos sobre a pesquisa e de se recusar a participar ou interromper a sua participação a qualquer momento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo na assistência na Unidade.

Declaro estar ciente das informações deste Termo de Consentimento e concordo em participar deste estudo.

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Participante: _____

Coordenador da Pesquisa: _____

Contatos com o coordenador: tel. 2562.6596. e-mail: tcarmo@editema.com.br

Endereço: Centro de Ciências da Saúde, bloco J, 2º andar, laboratório 21. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Ilha do Fundão. RJ.

ANEXO C

Termo de consentimento livre e esclarecido para gestantes adolescentes

Registro: _____	Prontuário: _____
Nome: _____	
Entrevistador: _____	Data: ____/____/____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL

(Para sujeitos do estudo menores de 18 anos acompanhadas pelo responsável)

ESTE DOCUMENTO LHE DARÁ INFORMAÇÕES E PEDIRÁ O SEU CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DE
UMA PESQUISA

QUE ESTÁ SENDO DESENVOLVIDA PELO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL

DO RIO DE JANEIRO

A menor..... está sendo convidada para participar da pesquisa “Composição de ácidos graxos e proteínas placentárias em puerperas adolescentes e adultas”.

Este estudo visa obter melhor entendimento clínico e científico a respeito da gravidez na adolescência e na vida adulta. O principal objetivo dessa pesquisa é avaliar a presença de gordura (ácidos graxos) no sangue da mãe, no sangue do cordão umbilical e da placenta. Na placenta também vamos avaliar a concentração de determinadas substâncias que transportam esses ácidos graxos (proteínas). Tantos esses ácidos graxos como essas proteínas são importantes para o crescimento e desenvolvimento das crianças e para saúde da mãe. Com sua ajuda será possível conhecer melhor tais questões para que possamos, no futuro, prevenir alguns problemas.

Os procedimentos da pesquisa incluem a coleta no momento do parto do sangue do cordão umbilical e 5g da porção central de placentas, após a separação do cordão umbilical. Tal procedimento é totalmente indolor para você e para o seu filho. Além disso, após o término do parto será coletado uma pequena amostra do seu sangue por técnico competente, diminuindo assim, os incômodos que poderiam ser causados por essa atividade.

Será realizada uma consulta ao seu cartão da gestante ou seu prontuário e o do seu filho também e, faremos uma pequena entrevista na qual perguntaremos seus dados pessoais, sobre o pré-natal e sobre a sua dieta no período da gestação.

Esclarecemos que o risco decorrente de sua participação no estudo é mínimo, tendo em vista que os procedimentos empregados serão realizados por pessoal capacitado e que todo o material utilizado na coleta das amostras de sangue e placenta, serão feitas com o uso de material descartável.

Como benefícios pela sua participação, informamos que a partir da avaliação feita na sua dieta, faremos uma orientação direcionada às suas necessidades. Informamos ainda que não há remuneração ou recompensa decorrente da sua participação do estudo.

As informações que serão coletadas serão mantidas em sigilo, não sendo divulgadas em qualquer hipótese. Os resultados do estudo serão apresentados em conjunto, em congressos ou publicações em revistas científicas, impossibilitando a identificação dos indivíduos que participaram do mesmo.

A participação não é obrigatória e você tem o direito de pedir outros esclarecimentos sobre a pesquisa e de se recusar a participar ou interromper a sua participação a qualquer momento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo na assistência na Unidade.

Você receberá uma cópia deste termo, onde consta o telefone e endereço para qualquer contato com a pesquisadora responsável, a fim de tirar eventuais dúvidas sobre a pesquisa.

Por favor, leia atentamente as informações contidas abaixo antes de assinar esse termo de consentimento:

1. O presente estudo será realizado pela nutricionista **Fernanda Carrilho Pinto da Fonseca** e coordenado pela **Profª Drª Maria das Graças Tavares do Carmo** (INJC/UFRJ), além de estagiários previamente orientados e treinados;
2. Sua participação é voluntária e está garantida a liberdade da retirada do consentimento e de deixar de participar do estudo a qualquer momento sem nenhuma penalidade;
3. A pesquisa será conduzida por meio de questionários abordando questões sobre idade, história de outras gestações e assistência pré-natal;
4. Serão consultadas nos prontuários as condições ao nascer do seu filho;
5. Serão também coletadas uma pequena amostra do seu sangue (5 mL equivalente a uma colher de chá) e do sangue do cordão umbilical (mesma quantidade);
6. Esclarecemos que o risco decorrente de sua participação no estudo é o mesmo de procedimentos rotineiros de coleta de sangue e para evitá-lo, seu sangue e o do cordão umbilical serão coletados por técnico especializado com material descartável.
7. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação;
8. Sua identidade não será revelada e qualquer informação obtida nesta investigação será confidencial e só será revelada com a permissão da gestante e/ou de seu responsável. Os dados individuais obtidos nesta pesquisa serão fornecidos somente para a pessoa que participou do estudo. Os dados científicos resultantes poderão ser apresentados em congressos e publicados em revistas científicas, sem a identificação dos participantes;
9. A recusa em participar da pesquisa não trará penalidade ou constrangimento ao atendimento recebido na Instituição;
10. A pesquisadora se compromete cumprir com rigor as normas para pesquisas com seres humanos explicitadas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Você poderá esclarecer dúvidas com os pesquisadores sobre o estudo, e sempre que desejar poderá entrar em contato com a coordenadora da pesquisa, que pode ser encontrada no endereço: Av. Carlos Chagas Filho, 373. Edifício do Centro de Ciências da Saúde, Bloco J, 2º andar, Cidade Universitária. Tel: 2562-6596 (Fernanda Fonseca e Profª Drª Maria das Graças T. Carmo)

Declaro que fui suficientemente esclarecida a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim. Ficaram claros quais são os propósitos do estudo, assim como o fato de que não haverá nenhum desconforto, nem riscos. Portanto, concordo espontaneamente em participar como voluntária desta pesquisa.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20__.

Responsável pela Participante: _____

Coordenador da Pesquisa: _____

Pesquisador– Registro Geral: _____

ANEXO D

Protocolo de Pesquisa

Data: ___/___/___ Data do parto: ___/___/___ Nº Prontuário: _____ Nome: _____ Telefone: _____ Endereço: _____
--

DADOS PESSOAIS E SÓCIODEMOGRÁFICOS DA GESTANTE

- 1) Qual a sua idade? _____ 2) Qual a data de nascimento? ___/___/___
- 3) Qual o seu estado civil? () solteira () casada () separada () viúva () vive com o companheiro
- 4) Como classifica sua cor de pele? _____
- 5) Cor da pele de acordo com a observação do entrevistador:
() branca () negra () parda () amarela
- 6) Qual a sua escolaridade? _____
- 7) Qual a sua profissão? _____
- 8) Qual o seu tipo de moradia? () Própria () Alugada () Outros: _____
- 9) Tem condições de saneamento na moradia? () Sim () Não
- 10) Quantas pessoas moram na casa? _____
- 11) Qual a renda familiar total? _____ (escrever NS quando não souber informar)

AVALIAÇÃO OBSTÉTRICA E DE ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL

- 12) Idade ginecológica: _____ anos
- 13) Idade gestacional na 1ª consulta _____ (DUM/USG) 13.1) DUM: ___/___/___
- 14) Idade gestacional atual: _____
- 15) Gestação de feto único? Sim () Não ()
- 16) É a sua primeira gestação? () Sim
() Não (Seguir para a pergunta 16.1/16.2/16.3/16.4)
- 16.1) Quantas gestações anteriores? _____
- 16.2) Qual o intervalo das gestações? _____

- 16.3) Quantos partos realizados? _____
 16.4) Qual o intervalo entre os partos? _____

Dados coletados dos prontuários:

17) Histórico de gestações anteriores:

- () abortos espontâneos () abortos provocados () natimortos () neomortos

18) Intercorrências maternas atual:

- () Diabetes () Hipertensão/DHEG () HIV positiva () sem intercorrências () outros

19) Intercorrências fetais da gestação atual:

- () malformação () anencefalia () baixo peso ao nascer - <2,5Kg () prematuridade - <37 semanas () sem intercorrências () outros

20) Qual o número de consultas da assistência pré-natal? _____

21) Qual o número de consultas de assistência nutricional pré-natal? _____

22) Com que idade gestacional teve a sua primeira consulta de assistência pré-natal?

23) Faz uso de algum medicamento? () Sim, quais? _____
 () Não

24) Faz uso de algum tipo de suplemento nutricional? () Sim, quais? _____
 () Não

25) Você fuma? () Sim () Não

26) Tem o hábito de consumir bebida alcoólica ou de fazer uso de outro tipo de droga?
 () Sim () Não

DADOS ANTROPOMÉTRICOS DA GESTANTE

27) Peso pré-gestacional: ____ Kg 28) Estatura: ____ cm 29) IMC pré-gestacional: ____ Kg/m²

30) Classificação do estado nutricional pg: _____

31) Peso pré-parto: ____ Kg 32) IMC atual: ____ Kg/m²

33) Ganho de peso gestacional total: ____ Kg

34) Classificação do estado nutricional atual: _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS DO RECÉM-NASCIDO

35) Data de nascimento: ____/____/____

36) Sexo: ()Feminino ()Masculino **37)** Tipo de parto:()cesariana ()normal ()fórcps

38) Idade gestacional ao nascimento: _____ semanas **39)** Peso da placenta: _____g

40) Peso ao nascer (até 1 hora após o nascimento): _____g

41) Comprimento: _____ cm **42)** Perímetro cefálico: _____ cm **43)**P/I: _____

