UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO

ÁCIDOS GRAXOS E LIPOPROTEÍNAS CIRCULANTES EM GESTANTES ADULTAS COM OBESIDADE PRÉ-GESTACIONAL: RELAÇÃO COM O PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DO SANGUE DO CORDÃO E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS DO RECÉM-NASCIDO

Marcelle de Almeida Saraiva

Rio de Janeiro

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO

ÁCIDOS GRAXOS E LIPOPROTEÍNAS CIRCULANTES EM GESTANTES ADULTAS COM OBESIDADE PRÉ-GESTACIONAL: RELAÇÃO COM O PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DO SANGUE DO CORDÃO E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS DO RECÉM-NASCIDO

Marcelle de Almeida Saraiva

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Nutrição Humana.

Orientadora:
Profª. Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha

Rio de Janeiro

Maio/2017

Saraiva, Marcelle de Almeida

Ácidos graxos e lipoproteínas circulantes em gestantes adultas com obesidade pré-gestacional: relação com o perfil de ácidos graxos do sangue do cordão e parâmetros antropométricos do recém-nascido./ Marcelle de Almeida Saraiva. - Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós Graduação em Nutrição, 2017.

xi; 98 f; 31 cm.

Orientadora: Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha.

Dissertação (mestrado) – UFRJ, INJC, 2017.

Referências bibliográficas: f. 67-81.

1. Obesidade. 2. Gravidez. 3. Recém-nascido. 4. Sangue fetal. 5. Lipoproteínas. 6. Ácidos graxos. 7. Nutrição - Tese. I. Sardinha, Fátima Lúcia de Carvalho. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-graduação em Nutrição. III. Título.

ÁCIDOS GRAXOS E LIOPROTEÍNAS CIRCULANTES EM GESTANTES ADULTAS COM OBESIDADE PRÉ-GESTACIONAL: RELAÇÃO COM O PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DO SANGUE DO CORDÃO E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS DO RECÉM-NASCIDO

Marcelle de Almeida Saraiva

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:

_____

Profª. Drª. Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha
Doutora em Ciências – UNIFESP – Presidente da banca

_____

Profª. Drª. Elisa Maria de Aquino Lacerda
Doutora em Saúde Pública – FIOCRUZ – Revisora

_____

Profª. Drª. Marcia Soares da Mota e Silva Lopes
Doutora em Ciências Biológicas – IBCCF

_____

Profª. Drª. KelseTibau de Albuquerque
Doutora em Ciências – UNIFESP

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL
MAIO/2017

AGRADECIMENTOS

À minha professora e orientadora, Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha por toda a dedicação, apoio e carinho durante essa jornada. Agradeço pela oportunidade de ser sua aluna novamente, para mim você é uma inspiração e sinto muito orgulho de ter sido sua aluna. Sentirei falta de seus áudios!

À Professora Elisa Maria de Aquino Lacerda, pela disponibilidade em me ajudar, e por toda compreensão durante essa reta final.

Às professoras Maria das Graças Tavarez do Carmo e Tatiana El-Bacha, por estarem sempre dispostas a colaborar e por todas as sugestões dadas.

À Lívia Belcastro, amiga de trabalho e irmã de coração. Obrigada por estar ao meu lado em cada momento de dificuldade, seu apoio e suporte emocional foram fundamentais para que eu completasse o mestrado ainda sã.

À Daniela Mucci, por me ensinar a centrifugar, metilar, identificar picos e a ser mais organizada. Sua prestatividade, seu amor pela pesquisa me fez aprender que tudo vale a pena quando fazemos o que realmente amamos.

À Camila Cortat, pela ajuda durante todo o período de coleta, e apoio em minhas apresentações.

Às alunas de iniciação científica Aline Menezes, Carolina Soares e Rafaella Marques, pela dedicação ao projeto, pela disponibilidade e pela participação. Como já disse, vocês são incríveis e não tenho dúvida que serão profissionais excelentes.

À Karla Fraga, pelos finais de semana e feriados que deixou de aproveitar para estar no laboratório adiantando meu material, e não só por isso, pelas risadas, conversas e amizade que transformaram os dias de análises em dias bem mais felizes.

À Ana Maria Nunes Botelho, amiga de infância, seu apoio desde o vestibular foi essencial para que eu chegasse até esse momento. E mesmo sendo uma microbiologista você teve um papel extremamente participativa nesse meu projeto. Saiba que serei eternamente grata e tenho certeza que você sempre fará parte de todas as minhas conquistas.

Felipe da Costa Ferraz, meu amor, obrigada por estar ao meu lado durante toda essa longa jornada. Pelas madrugadas mal dormidas, pelas caronas em horários noturnos, pelos carnavais perdidos. Você foi, é, e sempre será essencial na minha vida.

À minha família, Mary Lucy de Almeida, Marcelo Duarte e Marcello Thadeu, vocês são a minha base. Obrigada por sempre acreditarem e apoiarem os meus sonhos, sem o suporte de vocês, com toda certeza, tudo seria mais difícil. Amo vocês.

Este trabalho é subprojeto do estudo mais amplo: “Obesidade materna e biomarcadores moleculares e inflamatórios placentários: estudo de intervenção com óleo de peixe e probióticos” um foi realizado na Maternidade Escola (ME) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), localizada no bairro de Laranjeiras, e no Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro, localizado no Centro de Ciências da Saúde/UFRJ, sob orientação da Profª. Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha. O projeto contou com o auxílio financeiro da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). Os dados obtidos foram organizados para construção de um artigo e assim serão apresentados nos resultados.

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

ÁCIDOS GRAXOS E LIPOPROTEÍNAS CIRCULANTES EM GESTANTES ADULTAS COM OBESIDADE PRÉ-GESTACIONAL: RELAÇÃO COM O PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DO SANGUE DO CORDÃO E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS DO RECÉM-NASCIDO

Marcelle de Almeida Saraiva

Maio/2017

Orientadora: Profª. Dra. Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha

Os efeitos da obesidade sobre as modificações metabólicas características da gestação não está bem elucidado, é reconhecido que a exacerbação das alterações no metabolismo lipídico, em razão da obesidade materna, pode resultar em modificações no perfil de lipoproteínas e de ácidos graxos (AG) da circulação, tanto materna quanto fetal, repercutindo sobre os parâmetros antropométricos dos recém-nascidos. Neste contexto, o presente estudo buscou avaliar a relação entre o perfil de AG no sangue materno e do cordão umbilical de mulheres com e sem obesidade pré-gestacional e parâmetros antropométricos do recém-nascido. Foram selecionadas gestantes com idade entre 19 e 35 anos e obesidade (n=9) e eutrofia (n=15) pré-gestacional, atendidas na Maternidade Escola da UFRJ/RJ. Dados antropométricos maternos e do recém-nascido foram coletados por meio de consulta ao prontuário. Amostras de sangue materno, no primeiro (T1) e terceiro (T2) trimestres de gestação, e do cordão umbilical foram obtidas. As concentrações relativas de AG nos compartimentos sanguíneos materno e fetal, foram determinadas por cromatografia gasosa e a análise de lipoproteínas foi conduzida por ensaio enzimático-colorimétrico. O nível de significância foi fixado em $p \geq 0.05$. As gestantes com obesidade pré gestacional, comparada as eutróficas apresentaram menores valores médios do AG linolênico no T1 e das lipoproteínas triacilglicerol, LDL; e VLDL no T2. Entretanto o conteúdo de AGPICL EPA T1 e T2; AA T2; Total de n3 T2 estava maior em gestantes obesas que em gestantes eutróficas. Em conclusão obesidade pré-gestacional implicou em variações nas quantidades circulantes maternas de AGE e lipoproteínas, não repercutindo, entretanto, sobre o perfil de AG no sangue dos recém-nascidos, tampouco sobre os parâmetros antropométricos ao nascer.

Palavras-chave: Obesidade pré-gestacional, Ácidos graxos, Lipoproteínas, Sangue do cordão, Peso ao nascer.

CIRCULATING FATTY ACIDS AND LIPOPROTEINS LEVELS IN PREGNANT ADULTS WITH AND WITHOUT PRE-PREGNANCY OBESITY: RELATIONSHIP WITH THE PROFILE OF FATTY ACIDS OF THE CORD BLOOD AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS OF THE NEWBORN

Marcelle de Almeida Saraiva

May/2017

Advisor: Profª. Dra. Fatima Lucia de Carvalho Sardinha

ABSTRACT

Although the effects of obesity on metabolic changes specific of gestation are not well understood, it's known that the exacerbation of alterations in lipid metabolism due to maternal obesity might result in changes in lipoprotein and fatty acid (FA) of circulation, both maternal and fetal, affecting the anthropometric parameters of the newborns. Thus, the aim of this study was to evaluate the composition of fatty acids in maternal and umbilical cord blood from eutrophic and pre gestational obese adult mothers and its relationship with anthropometric parameters of newborn. Study included pregnant women, with classification of the pre gestational nutrition status according to BMI maternal obesity grades 1 and 2 (n = 9) and eutrophic (n = 15), attended at the School Maternity of UFRJ / RJ. Maternal and newborn anthropometric data were collected through medical records . Samples of maternal blood were collected in the first (T1) and third (T2) gestational period, for analysis of maternal lipoproteins and for extraction of lipids, as well as umbilical cord. Statistical analysis was performed in SPSS 19 software and was considered statistically significant when $p \geq 0.05$. Our results showed that in women who began prenatal obesity with the average concentrations in FA linolenic T1 and serum triglycerides , LDL, VLDL in T2 were lower than in eutrophic pregnant women. Whereas the content of LCPUFA: EPA T1 and T2; AA T2; Σn3 T2 were higher in obese pregnant women. In conclusion, pre-gestational obesity influenced circulating in maternal of EFA, not reflecting, however, on the FA profile in the blood of newborns, either on the anthropometric measurements at birth.

Keywords:Pre-pregnancy obesity, Fatty acids, Lipoproteins, Cord blood, Birth weight

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Descrição	Página
Quadro 1. Classificação internacional da obesidade segundo o Índice de Massa Corporal (IMC)	**3**
Quadro 2. Classificação dos ácidos graxos segundo o comprimento da cadeia carbônica e o grau de saturação	**7**
Figura 1. Representação esquemática do processo de alongamento e dessaturação dos ácidos graxos de cadeia longa.	**8**
Figura 2. Representação da estrutura química dos ácidos graxos n-6 e n-3.	**9**
Figura 3. Fluxograma de captação e seleção das voluntárias	**25**
Figura 4.Representação esquemática das etapas envolvidas no desenho do estudo	**27**

LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO

Descrição	Página
Tabela 1. Características sociodemográficas das gestantes eutróficas e obesas.	**41**
Tabela 2. Características da assistência pré-natal, relativas à antropometria e ao parto de gestantes eutróficas e obesas.	**42**
Tabela 3. Sexo, idade gestacional ao parto e características antropométricas dos conceptos de gestantes eutróficas e obesas.	**43**
Tabela 4. Variação e desvio-padrão no conteúdo sérico de **triacilglicerol,** colesterol total e lipoproteínas de gestantes eutróficas e obesas, entre o primeiro e terceiro trimestres gestacionais.	**46**
Tabela 5. Conteúdo de ácidos graxos (média e desvio-padrão) no plasma de gestantes eutróficas e obesas, no primeiro e terceiro trimestres gestacionais, e no sangue do cordão.	**47**
Tabela 6. Variação média e desvio-padrão no conteúdo de ácidos graxos no plasma de gestantes eutróficas e obesas, entre o primeiro e terceiro trimestres gestacionais.	**48**
Tabela 7. Atividade estimada das enzimas dessaturases delta seis (Δ6D) e delta cinco (Δ5D), entre trimestres gestacionais e grupos de gestantes, e respectivas variações neste período (média e desvio-padrão).	**49**
Tabela 8. Correlação entre ácidos graxos (g/100g) no plasma materno, no primeiro (T1) e último (T2) trimestre da gestação e plasma e eritrócito do cordão umbilical.	**50**
Figura 1 Triacilglicerol, colesterol total e lipoproteínas no soro de gestantes eutróficas e obesas, no primeiro e terceiro trimestres gestacionais.	**44**

LISTA DE ANEXOS E APÊNDICES

Descrição	Página
ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP do HUCFF/UFRJ	**82**
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	**85**
ANEXO C - Protocolo de captação da gestante	**89**
ANEXO D - Protocolo de informações durante a gestação	**95**
ANEXO E - Protocolo de informações pós-parto	**97**
APÊNDICE A - Esquema das amostras coletadas/perdidas durante o período de acompanhamento das gestantes	**99**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	ácido araquidônico, *arachidonic acid*
AG	ácido graxo
AGE	produtos de glicação avançada, *advanced glycation end products*
AGMI	ácido graxo monoinsaturado
AGNE	ácido graxo não esterificado
AGPI	ácido graxo polinsaturado
AGPICL	ácido graxo polinsaturado de cadeia longa
AGS	ácido graxo saturado
AIG	adequado para a idade gestacional
ALA	ácido linolênico, *alpha-linolenic acid*
BHT	*butylated hydroxytoluene*
Δ5D	delta 5 dessaturase
Δ6D	delta 6 dessaturase
DHA	ácido docosahexaenoico, *docosahexaenoic acid*
EPA	ácido eicosapentaenoico, *eicosapentaenoic acid*
GIG	grande para a idade gestacional
HDL	lipoproteína de densidade alta, *high-density lipoproteins*
IG	idade gestacional
IMC	índice de massa corporal
LA	ácido linoleico, *linoleic acid*
LDL	lipoproteína de densidade baixa, *low-density lipoprotein*
LPL	lipase lipoproteica, *lipoprotein lipase*
P	percentil
PIG	pequeno para a idade gestacional
TAG	triacilglicerol, *triacylglycerol*
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa,*very low density lipoprotein*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO **1**
2. REFERENCIAL TEÓRICO **3**
   2.1 Obesidade na gestação: prevalência e riscos **3**
   2.2 Essencialidade dos ácidos graxos durante os períodos críticos do desenvolvimento fetal **6**
   2.3 Ajustes no metabolismo lipídico durante a gestação para transferência materno-fetal de ácidos graxos **10**
   2.4 Influência da obesidade materna sobre os ajustes no metabolismo lipídico decorrentes da gestação **14**
   2.5 Variáveis antropométricas do recém-nascido: influência da obesidade materna e da distribuição de ácidos graxos circulantes **15**
   2.6 Lipoproteínas circulantes maternas e antropometria neonatal **19**
3. JUSTIFICATIVA **21**
4. OBJETIVOS **22**
5. MÉTODOS **23**
   5.1 Considerações éticas **23**
   5.2 Tipo de estudo e casuística **23**
   5.3 Sujeitos da pesquisa **26**
   5.4 Obtenção de informações sociodemográficas, obstétricas e da assistência pré-natal e relativas ao parto e ao recém-nascido **27**
   5.5 Avaliação nutricional materna e dos recém-nascidos **28**
   5.6 Coleta das amostras biológicas **29**
   5.7. Análise de lipoproteínas séricas maternas **30**
   5.8 Análise de ácidos graxos no sangue materno e do cordão umbilical. **30**
   5.9 Análise estatística **31**
6. RESULTADOS **32**
   Artigo **33**
   Introdução **35**
   Materiais e Método **36**
   Resultados **39**
   Discussão **51**
   Referência **58**
7. CONCLUSÃO **66**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **67**

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada epidemia global e um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade. Cerca de 2,1 bilhões de indivíduos adultos, em todo o mundo, apresentam sobrepeso ou obesidade e, nos últimos 30 anos, a prevalência, somente de obesidade aumentou em 50% (WHO, 2016; NG et al., 2014; POPKIN; SLINING, 2013). No Brasil, também vem sendo relatada elevação nestas cifras nos últimos anos, com dados que apontam 24% das mulheres em idade reprodutiva apresentando a doença (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, IBGE, 2015). Estes dados são críticos uma vez que o excesso de tecido adiposo pré-gestacional está associado ao maior ganho de peso durante a gestação, além do risco aumentado de complicações maternas, fetais e perinatais (BJERMO; LIND; RASMUSSEN, 2015; CARVALHAES et al., 2013; CIDADE; MARGOTTO; PERAÇOLI, 2011).

Dentre os fatores que têm sido descritos como responsáveis pelos prejuízos maternos e fetais em gestações complicadas pela obesidade, inclui-se a inadequação do perfil materno de ácidos graxos (AG) circulantes. Estas moléculas constituem importantes nutrientes para o desenvolvimento do neonato, exercendo importante papel na regulação metabólica fetal (HAGGARTY, 2010) o concepto depende do suprimento materno de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa (AGPICL) via transferência placentária (DE VRIESE et al., 2002).

Obesidade constitui condição que promove resistência à insulina e, no decorrer da gestação, acentua a incapacidade do organismo materno de suprimir a lipólise, desenvolvida no último terço da gestação, exacerbando quadro de dislipidemia materna e de aumento de ácidos graxos não esterificados (AGNE) circulantes (RAMSAY et al., 2002; SIVAN et al., 1999). Com excesso de AG, a placenta poderia reduzir seu transporte, buscando manter adequado crescimento fetal (OGURA et al., 1999) ou permitir a transferência de maior quantidade destes nutrientes (BRETT et al., 2014; SCHAEFER-GRAF et al.,2011; JANSSON; POWELL, 2006). Por isso, a obesidade materna tem sido associada tanto ao crescimento intrauterino restrito (RADULESCU et al., 2013) quanto à macrossomia (ATHUKORALA et al., 2010).

O suprimento adequado de lipídios, principalmente dos ácidos graxos docosahexaenoico (DHA) e araquidônico (AA), é fundamental para o apropriado crescimento e desenvolvimento fetal. A obesidade, durante o período gestacional, pode ocasionar alterações no metabolismo desses nutrientes resultando em modificações no perfil de AG na circulação, tanto materna quanto fetal, repercutindo, assim, sobre os parâmetros antropométricos do recém-nascido. Há evidências de forte correlação entre DHA e AA com adequação de peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer. Dados recentes apontaram menores concentrações circulantes de DHA e, por ocasião do parto, teores mais elevados de AA, entre gestantes obesas, quando comparadas àquelas eutróficas. Ambas as alterações foram associadas ao baixo peso ao nascer (MEHER et al., 2016; VIDAKOVIC et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2012).

Sabe-se que evidências apontam para o reconhecimento de que a obesidade promove alterações no metabolismo lipídico materno, e que durante a gestação o suprimento de AG para o feto provém das reservas tissulares maternas, principalmente do tecido adiposo. Considerando, ainda, a relativa escassez de estudos em humanos sobre a influência da obesidade pré-gestacional sobre o perfil de AG do sangue materno e do cordão umbilical, o presente estudo pretende investigar estas variáveis, em mulheres adultas com diagnóstico de obesidade pré-gestacional, associando os resultados encontrados ao perfil antropométrico de seus respectivos recém-nascidos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade na gestação: prevalência e riscos

A obesidade se caracteriza por peso excessivo, decorrente do acúmulo de tecido adiposo, generalizado ou localizado, principalmente no compartimento visceral (OGUNBODE et al., 2011).

O índice de massa corporal [IMC, peso (kg)/estatura (m^2)] é o indicador mais frequentemente utilizado para identificar a inadequação da massa corporal dos indivíduos, classificando-os em diferentes graus de obesidade (Quadro 1), associados ao risco crescente de adoecimento e morte prematura por comorbidade (RENQUIST, 1998).

Quadro 1. Classificação internacional da obesidade segundo o Índice de Massa Corporal (IMC)

IMC (kg/m^2)	Classificação
<18,5	Magro ou Baixo peso
18,5-24,9	Normal ou Eutrófico
25-29,9	Sobrepeso ou Pré-obeso
30-34,9	Obesidade I
30-39,9	Obesidade II
≥40,0	Obesidade grave III

Adaptado de *World Health Organization* (2000).

A obesidade pode ser decorrente de fatores genéticos, culturais, socioeconômicos, metabólicos e psíquicos sendo, portanto, considerada distúrbio com origem multifatorial, crônico e de difícil tratamento (AYYAD; ANDERSEN, 2000; HILL, WYATT, MELANSON, 2000). Adicionalmente, a doença pode se associar a outras, também crônicas não transmissíveis, como o diabetes mellitus tipo 2, as cardiovasculares e algumas neoplasias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO, 2000).

Dado seu alcance intercontinental e tendência para crescente aumento da prevalência, essa enfermidade vem sendo considerada um dos mais graves problemas de saúde pública nas últimas décadas. Registros recentes apontam, entre indivíduos adultos, prevalência mundial de 39% de sobrepeso e 13% de obesidade (entre mulheres, 40% e

15%, respectivamente). Considerados os indivíduos obesos, o aumento desta taxa, entre 1980 e 2014, foi maior do que 50% (WHO, 2016).

No Brasil, os números também têm se mostrado elevados. Homens obesos representam 16,8% da população, enquanto mulheres, 24,4%. Dados nacionais ainda indicam que entre mulheres em idade reprodutiva, a prevalência de obesidade é mais elevada, conforme a progressão da idade [12% (18 - 24 anos); 17,5% (25 - 34 anos) e 20% (35 - 44 anos)] (IBGE, 2015). Proporção considerável de gestantes também vem sendo identificada com esta doença, que acomete tanto as residentes em regiões economicamente mais desenvolvidas, quanto aquelas que vivem em áreas mais carentes (CORREIA et al., 2011). Recentes pesquisas conduzidas com população atendida pela rede pública do estado do Rio de Janeiro identificaram percentual de obesidade pré-gestacional variando entre 11% (MARANO et al., 2014) e 13,8% (FRAGA; THEME FILHA, 2014).

Obesidade entre mulheres em idade reprodutiva é considerada situação de risco, dado que o excesso de tecido adiposo na gestação está associado ao maior ganho de peso durante o período e ao desenvolvimento de complicações maternas, incluindo maiores chances para doenças hipertensivas (seis vezes), diabetes *mellitus* gestacional (três vezes) e infecções (três vezes) e, ainda, para parto cesárea (duas a quatro vezes) do que gestantes com peso adequado. Chances mais elevadas para complicações fetais também são descritas, como anomalias congênitas (duas a três vezes) e mortalidade fetal e neonatal (duas a quatro vezes) (BJERMO; LIND; RASMUSSEN, 2015; CARVALHAES et al., 2013; CIDADE; MARGOTTO; PERAÇOLI, 2011; HESLEHURST et al., 2008).

A gestação constitui condição em que a ação da insulina em seus tecidos alvos se encontra fisiologicamente reduzida. Atribui-se às citocinas inflamatórias, produzidas pela placenta, efeito inibidor da resposta tissular à ação desse hormônio. A obesidade acentua essa alteração metabólica, de modo que a incidência de diabetes *mellitus* gestacional em mulheres obesas é três vezes maior do que na população geral (RASMUSSEN; YAKTINE, 2009).

Alteração metabólica adicional, comum entre gestantes com excesso de peso, diz respeito à acentuada ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que aumenta o tônus simpático, elevando as chances de a gestante desenvolver síndromes hipertensivas, incluindo pré-eclâmpsia, em até seis vezes, comparadas com gestantes eutróficas (MARCHI et al., 2015; ASVANARUNAT, 2014; LI et al., 2013; ATHUKORALA et al.,

2010; RASMUSSEN; YAKTINE, 2009). Adicionalmente, a obesidade, entre gestantes, também pode produzir disfunção endotelial, responsável por desfechos adversos, como pré-eclâmpsia e sofrimento fetal, causas comuns para parto prematuro ou parto cesárea (VALSAMAKIS, 2010). Maior prevalência desses dois últimos desfechos foi verificada entre mulheres com obesidade pré-gestacional, em estudo que excluiu gestantes obesas que desenvolveram comorbidades como diabetes gestacional e síndromes hipertensivas (PAPACHATZI et al., 2016). Outras complicações obstétricas, decorrentes do excesso de peso materno, incluem: hemorragias durante o parto, infecções puerperais e gestações prolongadas (AGRAWAL; SINGH, 2016; ATHUKORALA et al., 2010; BASU; JEKETERA; BASU, 2010; SIRIMI; GOULIS, 2010; CATALANO, 2007; KING; CASANUEVA, 2007).

Associação entre IMC pré-gestacional e ganho de peso total na gestação também já foi descrita (WILD; WEEDIN; WILSON, 2016; ZHU et al., 2015). A exposição ao acúmulo de gordura corporal, às alterações no metabolismo da insulina e da glicose e à inflamação sistêmica de baixo grau, características da obesidade pré-gestacional, pode influenciar inúmeros desfechos em comum. Apesar de o ganho de peso materno durante a gravidez refletir a expansão do fluído amniótico, o crescimento do feto, da placenta, do útero e das glândulas mamárias, e acúmulo de gordura materna (GAILLARD, 2015), seu aumento excessivo está associado à macrossomia e hipoglicemia neonatal, assim como ao elevado peso para idade gestacional, parto prematuro (GAILLARD, 2016; HUNG; HSIEH, 2016; CORREIA et al., 2011) e maior risco para parto cesárea (TIAN et al., 2016; GAUDET et al., 2014).

Recém-nascidos de gestantes com obesidade pré-gestacional têm risco aumentado de crescimento intrauterino restrito (RADULESCU et al., 2013), malformação congênita (GADELHA et al., 2009; NUCCI et al., 2001), macrossomia (COSTA; PAULINELLI; BARBOSA, 2012; ATHUKORALA et al., 2010), nascimento pré-termo (CNATTINGIUS et al., 2013), índice de Apgar diminuído (STEPAN et al., 2006) e mortalidade perinatal (AUNE et al., 2014) do que as geradas por gestantes eutróficas. Em longo prazo, estas crianças são mais susceptíveis a desenvolver distúrbios neuropsiquiátricos e de humor (RIVERA; CHRISTIANSEN; SULLIVAN, 2015; BOLTON; BILBO, 2014) e apresentam maior risco de deficiências cognitivas (ADANE; MISHRA; TOOTH, 2016; TANDA et al., 2013; HINKLE et al., 2012). A exposição *in utero* à obesidade materna favorece a programação para doenças metabólicas e o risco

para a saúde do recém-nascido (SMITH; RYCKMAN, 2015; HEERWAGEN et al., 2010).

Estes desfechos obstétricos e pós-natais indesejáveis se devem às alterações metabólicas desencadeadas pela disfunção do tecido adiposo, característica da obesidade (MARCHI et al., 2015). O estado de inflamação crônica sistêmica de baixo grau, que é resultado da maior concentração plasmática de proteínas de fase aguda e citocinas pró-inflamatórias (DOCANTO et al., 2015); a hiperinsulinemia; o aumento do estresse oxidativo (MARSEGLIA et al., 2015; VINCENT; TAYLOR, 2006), e a desregulação endócrina (EPPEL et al., 2013), incluem-se entre as alterações metabólicas que se destacam. Somados, estes processos produzem ambiente intrauterino desfavorável (SEGOVIA et al., 2014), comprometendo as adaptações fisiológicas, endócrinas e metabólicas inerentes ao curso da gestação (SALZER; TENENBAUM-GAVISH; HOD, 2015). Neste sentido, diversos eventos, incluindo, o estabelecimento de um endométrio receptivo; a implantação e manutenção do embrião; as modificações do metabolismo materno, a fim de proporcionar oferta adequada de nutrientes para o feto, e a preparação para o parto e a lactação, podem sofrer prejuízos (TAL et al., 2015)

2.2 Essencialidade dos ácidos graxos durante os períodos críticos do desenvolvimento fetal

Constituídos por uma cadeia carbônica, geralmente não ramificada, e uma única carboxila, os AG são compostos classificados de acordo tanto com o comprimento desta cadeia carbonada, quanto com o seu grau de saturação (Quadro 2). A localização da primeira insaturação, em relação ao grupamento metil terminal, é o que define a nomenclatura n-3 ou n-6 dos ácidos graxos polinsaturados (AGPI). Representam estas famílias os ácidos graxos alfa-linolênico (ALA, 18:3 n-3) e linoleico (LA, 18:2 n-6), respectivamente (PERINI et al., 2010; RAPOSO, 2010).

Quadro 2. Classificação dos ácidos graxos segundo o comprimento da cadeia carbônica e o grau de saturação

Comprimento da cadeia	**N° de átomos de carbono**
Curta	2 a 6
Média	8 a 12
Longa	14 a 18
Muito longa	18 ou mais
Grau de saturação	**N° de duplas ligações**
Ácido graxo saturado	0
Ácido graxo monoinsaturado	1
Ácido graxo polinsaturados	2 a 6

Adaptado de Santos (2013).

O organismo humano é capaz de sintetizar AG saturados e insaturados a partir da lipogênese de novo, exceto ALA e LA, devido à deficiência das enzimas delta-15 e delta-12 dessaturases. Por esta razão, estes AG são reconhecidos como ácidos graxos essenciais (AGE), cuja ingestão é vital para a espécie humana uma vez que sua fonte é exclusivamente dietética (HAGGARTY, 2014; CALDER et al., 2010). Por meio da ação de enzimas, esses AG podem ser alongados, quando dois átomos de carbono são adicionados entre a porção terminal e a dupla ligação mais próxima. Adicionalmente, os AGE podem ser dessaturados, por ação das dessaturases delta-5 (Δ5D) e delta-6 (Δ6D), nos carbonos 5 e 6, respectivamente (GUILLOU et al., 2010), formando AGPI de cadeia ainda mais longa, denominados AGPICL (Figura 1).

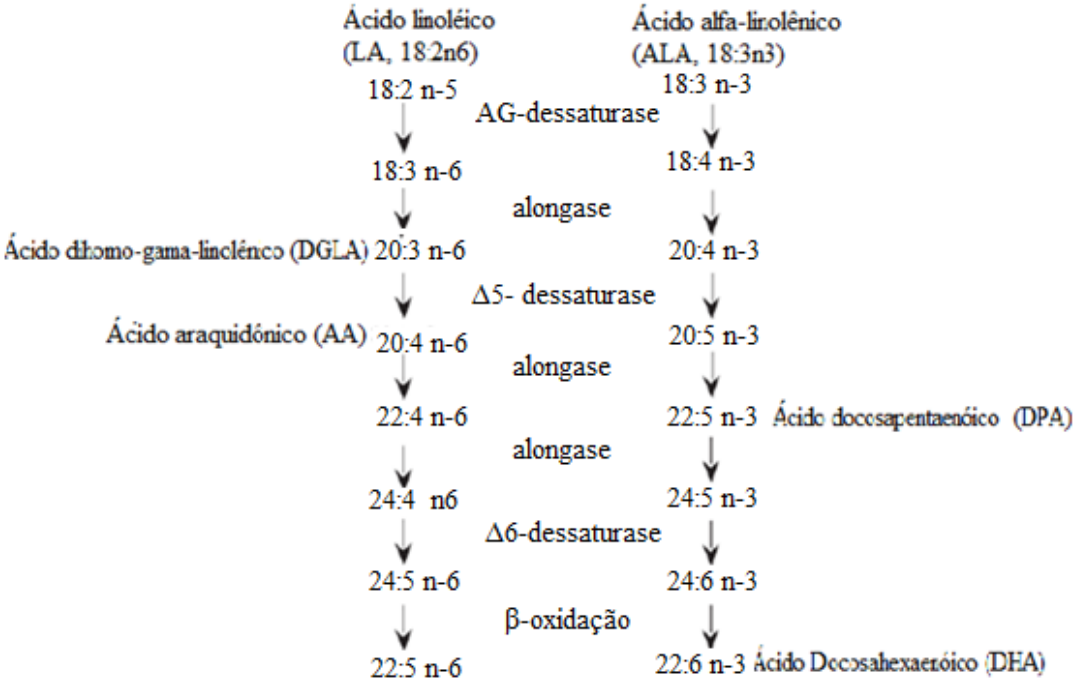


Figura 1. Representação esquemática do processo de alongamento e dessaturação dos ácidos graxos de cadeia longa. Fonte: Innis (2003).

O ácido graxo linoleico pode ser convertido em ácido dihomo-gama linolênico (C20:3 n-6) e ácido araquidônico (AA, C20:4 n-6), enquanto ALA, em ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 n-3), ácido docosapentaenoico (C22:5 n-3) e docosahexaenoico (DHA, C22:6 n-3) (BENATTI et al., 2004; DE VRIESE et al., 2002) (Figura 2).

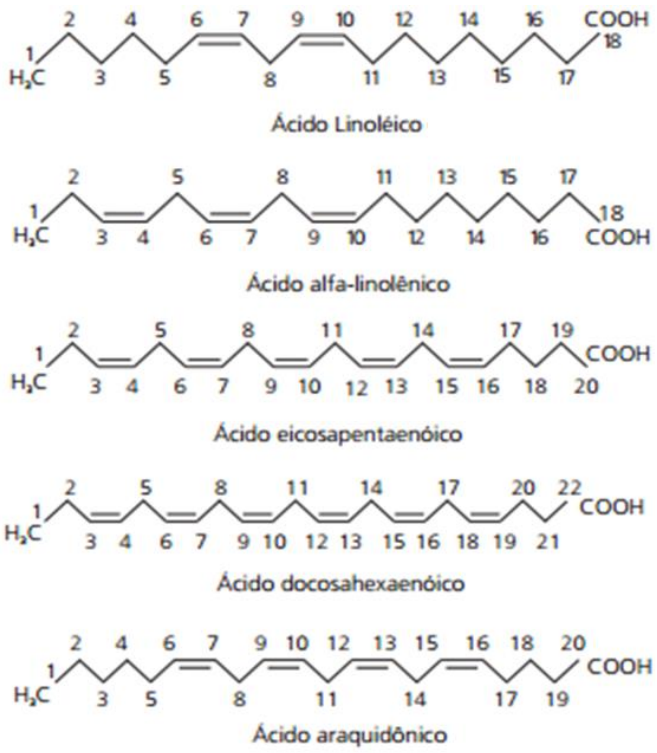


Figura 2. Representação da estrutura química dos ácidos graxos n-6 e n-3. Fonte: Perini et al. (2010).

A importância dos ácidos graxos, especialmente de seus derivados de cadeia longa, durante a vida intrauterina e neonatal, que representam períodos críticos para o desenvolvimento, extrapola a premissa de substratos energéticos (INNIS, 2007)

O período fetal é crucial para o desenvolvimento dos diferentes sistemas orgânicos, cujo sucesso dos processos envolvidos depende da adequação de quantidades e proporções de nutrientes, incluindo AG que desempenham papeis reguladores específicos (HAGGARTY, 2010).

Capazes de atravessar membranas celulares e de se ligar diretamente a fatores de transcrição, AGPICL promovem modulações na expressão de genes (CLARKE et al., 2002), inclusive daqueles responsáveis por processos envolvidos com a neurogênese, sinaptogênese e sobrevivência neuronal (BALOGUN; CHEEMA, 2014). Assim, durante a fase mais inicial do ciclo vital, da embriogênese até os dois anos de vida, ocorre a maior expansão da massa encefálica os principais eventos envolvidos na formação do Sistema Nervoso Central. O suprimento suficiente destes AG representa condição determinante para o desenvolvimento ideal das funções neurais, preservando, inclusive, adequado

desempenho cognitivo (INNIS, 2014; JANSSEN; KILIAAN, 2014; PARLETTA; MILTE; MEYER, 2013). Descreve-se, ainda, o papel essencial do DHA na constituição da retina, justificando o aumento significativo da sua transferência para o compartimento fetal, a partir do terceiro trimestre da gestação (GUESNET; ALESSANDRI, 2011;SINGH, 2005).

A proliferação das células adiposas é muito acentuada a partir do último trimestre de vida intrauterina, assim como nos primeiros meses após o nascimento (GUEBRE-EGZIABHER et al., 2008). Excessivo ganho de peso nesse período tem sido associado ao maior risco de obesidade na vida adulta (PALATIANOU et al., 2014). Paralelamente, há evidências de que AGPICL atuam nos pré-adipócitos e, por meio de sua ligação a receptores específicos, regulam a expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico e adipogênese (BERGER; MOLLER, 2002). Nesse contexto, o AA tem sido identificado como promotor da adipogênese (MUHLHAUSLER; AILHAUD, 2013), enquanto aos AGPICL da família n-3 se tem atribuído, principalmente, efeitos anti-obesogênicos (BELCHIOR et al., 2015). Assim, a qualidade dos AG transportados para o feto poderia interferir na sua adiposidade e até mesmo na predisposição para o desenvolvimento de obesidade na vida adulta (KABARAN; BESLER, 2015;INNIS, 2011).

Adicionalmente, o período fetal é crítico para o desenvolvimento do sistema imunológico (ASHLEY-MARTIN et al., 2015) que exige equilíbrio na produção de eicosanoides (INNIS, 2007), moléculas bioativas de rápida ação, derivadas do EPA, DHA e AA, que desempenham papel chave como mediadores e reguladores da inflamação e da imunidade (CALDER, 2011; HAGGARTY, 2010).

2.3 Ajustes no metabolismo lipídico durante a gestação para transferência materno-fetal de ácidos graxos

No feto, o sistema enzimático hepático envolvido na dessaturação dos AGPI é imaturo e incapaz de prover teores suficientes de AGPICL frente à grande demanda neonatal. Além disso, a capacidade da placenta em sintetizar AGPICL a partir dos AGE é limitada (DE VRIESE et al., 2002). Portanto, o fornecimento desses nutrientes provém da alimentação e das reservas tissulares maternas, principalmente do tecido adiposo, por meio da transferência placentária (AKBARI; MANSOURIAN; KELISHADI, 2015; DE VRIESE et al., 2002; DÍAZ-ARGUELLES RAMÍREZ-CORRIA, 2001).

A placenta, juntamente com o cordão umbilical, funciona como um sistema transportador de nutrientes, gases e resíduos metabólicos entre o sangue materno e o fetal. Este órgão também produz uma variedade de hormônios que influencia o metabolismo materno e regula o crescimento e desenvolvimento fetal (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013). Estes hormônios são responsáveis, ainda, por integrar sinais de disponibilidade e demanda de nutrientes entre os compartimentos materno e fetal, regulando seu fluxo (GACCIOLI et al., 2012). Assim, a gestação constitui condição marcada por modificações metabólicas promovidas por estimulação hormonal, destinadas a garantir ao feto oferta de quantidades satisfatórias de nutrientes (WEISSGERBER; WOLFE, 2006; KING, 2000).

É reconhecido o envolvimento das lipoproteínas maternas no processo de transferência de AG para o feto através da placenta, sendo especialmente importante o conteúdo de triacilgliceróis (TAG) circulantes, na medida em que estas estruturas lipídicas exercem papel de principais carreadores de AG (HERRERA, 2002), podendo favorecer ou restringir a transferência placentária destes compostos (HIGA; JAWERBAUM, 2013).

Não parece existir consenso sobre a existência de perfil de lipídios circulantes característico ao longo da gestação. Já foi descrito, entretanto, que há aumento moderado do colesterol plasmático, TAG e de LDL, em decorrência, principalmente, da expressiva elevação dos teores de estrogênio durante o período (VAN STIPHOUT; HOFMAN; DE BRUIJN, 1987). A elevação das concentrações de TAG influencia o acúmulo de VLDL materna (ALVAREZ et al., 1996) que, por meio da ação da proteína de transferência de éster de colesterol, bastante ativa na gestação, transfere TAG para LDL e HDL, liberando ésteres de colesterol. Com isso há aumento da síntese de partículas menores e mais densas de LDL e HDL (HERRERA; ORTEGA-SENOVILLA, 2010).

Há também referências de que a concentração das diferentes lipoproteínas pode variar de acordo com a idade gestacional, inclusive nas gestações sem complicações (YWASKEWYCZ BENITEZ et al., 2010). Neste sentido, durante os dois primeiros trimestres, correspondendo à fase anabólica da gestação, ocorre aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL) do tecido adiposo, responsável por catalisar a hidrólise de TAG em AGNE e glicerol (HERRERA; DESOYE, 2016; VILLAR et al., 1992). Como resultado da ação da LPL, ocorre aumento dos teores de lipídios sanguíneos, como TAG, que combinado com a hiperfagia materna, resulta no acúmulo de AG nos depósitos

maternos de gordura (NELSON; MATTHEWS; POSTON, 2009). Este processo, cuja consequência é o armazenamento materno de gordura corporal, é de extrema importância, especialmente em razão do acúmulo de AGPICL, derivados tanto da dieta como do próprio metabolismo materno (RAMSAY et al., 2002). Aumento das concentrações circulantes de colesterol total, VLDL e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) também é descrito a partir do segundo trimestre da gestação, enquanto a de lipoproteína de alta densidade (HDL) sofreria discreta modificação. Mankuta et al. (2010) demonstraram, no entanto, que as concentrações de HDL, assim como as das demais lipoproteínas, também se elevam a partir do segundo trimestre da gestação. Todas essas alterações são acompanhadas de mudanças funcionais e morfológicas nos adipócitos que, posteriormente, contribuem para a resistência à insulina (SVENSSON et al., 2016).

No último trimestre da gestação, caracterizado pelo aumento das demandas nutricionais para o desenvolvimento do feto, o acúmulo de gordura materna cessa ou entra em declínio, em razão da diminuição da atividade da LPL no tecido adiposo, redução da sensibilidade à insulina, aumento da lipólise de TAG e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Essa condição aumenta a disponibilidade de AGNE no plasma, que são direcionados ao fígado (HERRERA; DESOYE, 2016; HERRERA; ORTEGA-SENOVILLA, 2010; BUTTE, 2000). Neste tecido, parte destes AGNE é reesterificada para a síntese de TAG que, por sua vez, são incorporados às lipoproteínas e liberados para a circulação, permanecendo disponíveis para transferência placentária (BUTTE, 2000).

No terceiro trimestre, devido à diminuição da atividade da lipase hepática, ocorre declínio nos teores dessas lipoproteínas até a trigésima segunda semana gestacional. A partir de então, até a ocasião do parto, estas concentrações se mantêm. A este respeito, estudo realizado na Argentina com 248 gestantes eutróficas mostrou aumento gradual dos diferentes lipídios circulantes, em função do trimestre gestacional, foi verificada elevação nos teores de TAG, correspondente a 124%, entre o primeiro e terceiro trimestre (YWASKEWYCZ BENITEZ et al., 2010).

Estado de hiperlipidemia é comum nas gestações sem complicações, conferindo às gestantes perfil considerado aterogênico (DUTTAROY, 2009). Essas variações são decorrentes das alterações hormonais características desse período, como o aumento dos teores circulantes de estrogênio, produzido pela própria placenta, bem como do estabelecimento do quadro de resistência à insulina (BARTELS et al., 2012; RIECK; KAESTNER, 2010; CATALANO et al., 2009).

Admite-se que esses ajustes metabólicos facilitam o suprimento fetal de lipídios, incluindo AGE e AGPICL. A transferência de AG através da placenta não ocorre, entretanto, diretamente por meio das lipoproteínas, uma vez que estas não atravessam o tecido placentário. Há receptores específicos, proteínas de ligação de AG e lipases que intermediam este processo, de modo que estas moléculas lipídicas possam ser metabolizadas e disponibilizadas para alcançar o plasma fetal (HERRERA; DESOYE, 2016; HERRERA et al., 2006; INNIS, 2003).

As enzimas LPL e lipase endotelial, presentes nas membranas vilosas dos sinciciotrofoblastos, têm papel fundamental no transporte de AG uma vez que são responsáveis por hidrolisar os TAG contidos nas lipoproteínas maternas, LDL e HDL, liberando AGNE. Neste tecido placentário, a presença de lipase endotelial é substancialmente maior do que a de LPL (GAUSTER et al., 2007).

Uma vez livres, os AG podem atravessar a membrana do sinciciotrofoblasto por difusão simples (HERRERA et al., 2006), processo no qual as moléculas se deslocam de um local cuja concentração é mais elevada para outro de menor concentração (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013). Entretanto, esse mecanismo não seria suficiente para suprir a demanda do feto, principalmente com relação aos AGPICL acumulados em maior concentração no compartimento fetal (GACCIOLI et al., 2012; LARQUE et al., 2003). Por esta razão, o transporte de maiores quantidades destes nutrientes se dá por meio de proteínas transportadoras específicas, que transferem os AG de maneira mais eficiente (LAGER; POWELL, 2012).

Diferentes proteínas placentárias já foram identificadas com esta função, incluindo: AG-translocases (*fattyacidtranslocases* - FAT), também denominadas CD36, presentes nas duas membranas do sinciciotrofoblasto(DUBE et al., 2012); proteínas ligadoras de AG das membranas plasmáticas placentárias (*placental plasma membranefattyacidbindingprotein* – FABPpm), que têm elevada afinidade por AGPICL (DUTTA-ROY, 2000; CAMPBELL; GORDON; DUTTA-ROY, 1996); cinco isoformas da proteína transportadora de AG (*fattyacidtransportprotein* – FATP, também importantes para a transferência de AGPICL (KAZANTZIS; STAHL, 2012; LAGER; POWELL, 2012; CAMPBELL et al.,1998; SCHAIFF et al., 2005) e quatro isoformas da proteína de ligação intracelular (*intracelular fattyacidbindingproteins* - FABP), que orientam os AG no interior do citoplasma do sinciciotrofoblasto, conduzindo-os para

sítios nos quais podem ser esterificados, beta-oxidados ou transferidos para o sangue (BIRON-SHENTAL et al., 2007).

A ação coordenada destes transportadores, juntamente com o processo de difusão passiva, permite que até a 25° semana de gestação a velocidade de transporte de AGPICL através da placenta permaneça reduzida. Posteriormente, ocorre elevação exponencial desta velocidade, até o final da gestação, alcançando seu pico máximo durante as cinco semanas que antecedem o parto (HERRERA; DESOYE, 2016), de modo que haja disponibilidade, especialmente de AGPICL, para o rápido desenvolvimento cerebral que ocorre durante o último trimestre da gestação (KOLETZKO et al., 2001).

2.4 Influência da obesidade materna sobre os ajustes no metabolismo lipídico decorrentes da gestação

O papel da obesidade frente às adaptações metabólicas características da gestação se associa à acentuação do desequilíbrio do metabolismo lipídico, à exacerbação da sinalização das vias inflamatórias e hormonais, resultando na intensificação da resistência à insulina e da intolerância materna à glicose (SEGOVIA et al., 2014; HERRERA; ORTEGA-SENOVILLA, 2010).

Embora os efeitos da obesidade pré-gestacional sobre o metabolismo lipídico materno permaneçam não totalmente esclarecidos, se reconhece que essa condição também promove resistência à insulina, assim como acentua a incapacidade do organismo destas gestantes de suprimir a lipólise no tecido adiposo. Estes processos resultam em aumento mais expressivo de AGNE no plasma materno, elevando a disponibilidade de ácidos graxos livres para o feto, por meio da sua transferência placentária (HERRERA; ORTEGA-SENOVILLA, 2010; RAMSAY et al., 2002; SIVAN et al., 1999). Neste sentido, alguns estudos indicaram que, entre gestantes obesas, ocorre hiperglicemia e hiperlipidemia, concomitantemente à acentuada elevação dos teores de insulina e estrogênio, usualmente já elevados no início da gestação, aumentando o risco para macrossomia e de maiores chances de recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG) (PAPACHATZI et al., 2016; JOY et al., 2009; DESOYE et al., 1987).

O IMC pré-gestacional foi apontado como o principal fator relacionado às mudanças no perfil dos lipídios séricos verificadas entre gestantes eutróficas e obesas. Os teores de TAG, colesterol total e LDL encontram-se mais elevados entre mulheres obesas,

enquanto as concentrações de HDL estão mais reduzidas durante toda a gestação (FARIAS et al., 2016). Hipertrigliceridemia e concentrações diminuídas de HDL no plasma de gestantes obesas, no início e ao longo da gestação, constituem perfil reconhecidamente capaz de contribuir negativamente com os desfechos fetais (BOZKURT et al., 2016).

Desequilíbrios hormonais, também característicos da obesidade, incluindo hiperinsulinemia, hiperleptinemia e redução da adiponectina circulantes, além do aumento de citocinas com potencial pró-inflamatório, modificam o ambiente hormonal e inflamatório ao qual a placenta de mulheres com excesso de peso está exposta (MOUZON; LASSANCE, 2015; DOS SANTOS et al., 2015). Essas modificações definem ajustes nas funções plancetárias, como nas vias envolvidas no transporte de nutrientes (ROSARIO; POWELL; JANSSON, 2016). Já foi descrito ocorrer, em razão da obesidade materna, alteração na expressão placentária de genes envolvidos na captação e metabolismo do colesterol (LASSANCE et al., 2015), que é fundamental para a síntese de esteroides pela própria placenta (LASSANCE et al.,2014). Mais recentemente, também foi demonstrado ocorrer interferência na captação de AG pela placenta (diminuição das FABP e de outros genes envolvidos no transporte de nutrientes), entre mulheres que iniciaram a gestação com diagnóstico de obesidade e também apresentaram elevado ganho de peso total durante o período (BRETT et al., 2016).

2.5 Variáveis antropométricas do recém-nascido: influência da obesidade materna e da distribuição de ácidos graxos circulantes

Peso, comprimento e perímetro cefálico são parâmetros comumente utilizados na avaliação nutricional do recém-nascido e guardam relação direta com a qualidade do crescimento fetal (FALCÃO; CARDOSO, 2001). O emprego destas medidas na investigação do estado nutricional constitui método de fácil realização, não invasivo e de baixo custo (BROCK; FALCÃO, 2008; DE CURTIS; RIGO, 2004).

A medida do peso do recém-nascido, considerada de simples reprodução, permite estimativa global da composição corporal (YAJNIK et al., 2003). Este parâmetro antropométrico está intimamente relacionado ao crescimento, variando em função da idade gestacional ao nascimento, do ganho de peso gestacional e do IMC pré-gestacional (MELLER; SANTOS, 2009). A Organização Mundial da Saúde define como baixo peso ao nascer, recém-nascidos com peso inferior a 2.500 g, enquanto aqueles com peso ao

nascer igual ou superior a 4.000g são classificados como macrossômicos, independentemente da idade gestacional (WHO, 1961).

O comprimento ao nascer constitui parâmetro antropométrico menos influenciado por alterações nutricionais no meio intrauterino, embora seja o que melhor reflete o crescimento linear.

O perímetro cefálico, por sua vez, guarda relação direta com o tamanho do encéfalo. A medida deve ser efetuada com fita métrica não extensível, entre as primeiras seis e doze horas de vida, e necessita confirmação após 48 a 72 horas, devido à acomodação dos ossos do crânio (FALCÃO; CARDOSO, 2001).A literatura científica não é consensual acerca da existência de correlação entre estado nutricional materno e esse parâmetro antropométrico. Embora já tenha sido descrita correlação positiva entre IMC materno e perímetro cefálico (KALK et al., 2009), outros estudos não referem existir correlação entre estas variáveis (XIAO et al., 2017; DUBE et al., 2012)

A influência do ambiente intrauterino sobre o crescimento fetal e sobre a saúde do recém-nascido, em mais longo prazo, pode ser predita por meio da avaliação destes parâmetros antropométricos. Mulheres que apresentam obesidade pré-gestacional e/ou adquirem peso excessivo ao longo da gestação estão mais propensas aos desfechos obstétricos desfavoráveis, incluindo, entre outros, recém-nascidos com baixo peso ou macrossômicos (NOMURA et al., 2012). Aumento da resistência à insulina, inclusive no tecido hepático e prejuízo do metabolismo da glicose, com possibilidade de ocorrer hipoglicemia no jejum, constituem alterações metabólicas no organismo materno relacionadas aos desfechos observados nestas situações (HUDA; BRODIE; SATTAR, 2010).

Consequentemente à exacerbação da resistência à insulina materna, ocorre elevação da glicemia e insulinemia fetais (AHLSSON et al., 2010; HUDA; BRODIE; SATTAR, 2010), existindo maior transporte de glicose e de aminoácidos através da placenta. Adicionalmente, a disfunção de lipases placentárias que metabolizam TAG no sangue materno favorece a transferência de AGNE, liberados em excesso, para o feto em crescimento (LINDEGAARD et al., 2006).

Maior conteúdo de AGNE no sangue materno, decorrente da obesidade da gestante, pode afetar a transferência placentária destes nutrientes e a adiposidade fetal. Não há consenso, entretanto, acerca dos mecanismos capazes de justificar estes efeitos.

A hiperlipidemia, característica do terceiro trimestre gestacional, aumenta a disponibilidade de glicose e AG no sangue materno, promovendo alterações no transporte placentário destes nutrientes. Estas modificações permitem transferência de maior quantidade destas moléculas para o feto que, por sua vez, apresenta quadro de hiperinsulinemia, possível responsável pelo aumento dos seus depósitos de gordura (BRETT et al., 2014; SCHAEFER-GRAF et al., 2011; JANSSON; POWELL, 2006). De outro modo, a placenta poderia responder a maior disponibilidade de AGNE materna, desviando estes AG para reesterificação, reduzindo seu transporte (OGURA et al., 1999). De fato, a obesidade materna tem sido associada tanto ao crescimento intrauterino restrito (RADULESCU et al., 2013) quanto à macrossomia (ATHUKORALA et al., 2010).

Assim, alterações nas concentrações de AG na circulação fetal podem ser decorrentes da desregulação do metabolismo destes nutrientes, cujo suprimento suficiente inclui-se entre os determinantes do adequado crescimento e desenvolvimento fetal.

Neste contexto, há referências de que AGPICL são reconhecidamente capazes de afetar o desenvolvimento e crescimento fetal, particularmente os AA e DHA (HARRIS; BAACK, 2015; MARTIN, 2014), de modo que malformações congênitas e prejuízos da função cognitiva do neonato são desfechos associados à deficiência de AG (HIGA; JAWERBAUM, 2013). Ademais, baixas concetrações de DHA e do ácido di-homo-gamalinoleico, precursor de AA, e elevadas concentrações de AG da família n-6 e do AG elaídico (isômero *trans* do AG oleico) já foram associadas ao baixo peso ao nascer. Estes achados demonstraram que o desequilíbrio na disponibilidade circulante/ingestão materna de AG está associado a prejuízos no crescimento e desenvolvimento fetal (KABARAN; BESLER, 2015; PARLETTA; MILTE; MEYER, 2013; GUESNET; ALESSANDRI, 2011).

Estudo recente também mostrou que as concentrações de DHA do sangue materno e do cordão umbilical estavam associadas positivamente com o peso adequado ao nascer (MEHER et al., 2016). Outro estudo já havia identificado associação positiva entre DHA e peso ao nascer e perímetro cefálico adequados (OLIVEIRA et al., 2012). Estes autores também verificaram associação entre concentrações elevadas de AA no plasma materno, por ocasião do parto, e baixo peso ao nascer. Adicionalmente, identificaram correlação negativa entre os teores de AA no sangue do cordão e no sangue materno, no início da gestação, assim como por ocasião do parto. A este respeito, é possível supor que o feto

seja menos dependente do fornecimento materno de AA, comparado ao de DHA (HAGGARTY, 2010).

Há referências, ainda, de que as concentrações plasmáticas de AGPICL n-3 (DHA e EPA) se associam negativamente com a obesidade (MICALLEF et al., 2009; NELSON; MATTHEWS; POSTON, 2009) e, entre gestantes obesas, comparadas às eutróficas, os teores circulantes de AGE também se encontram diminuídos (TOMEDI et al., 2013). Recentemente foi descrito que mulheres que iniciaram a gestação com diagnóstico de obesidade apresentaram maiores concentrações de ácidos graxos saturados (AGS) e de totais de AGPI da família n-6. Entre aquelas com ganho excessivo de peso, durante o período gestacional, também foi verificado maiores teores de AGS, ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) e AGPI n-6 (VIDAKOVIC et al., 2015).

Poucos e controversos estudos testaram associação entre IMC pré-gestacional e comprimento ao nascer, de modo que não existe consenso científico acerca do efeito do excesso de peso materno sobre esse parâmetro antropométrico. Stein, Ravelli e Lumey (1995) mostraram que déficit nutricional materno severo ou inadequado ganho de peso gestacional resultou em menor comprimento ao nascer. Li et al. (2013) observaram que tanto o sobrepeso ou a obesidade pré-gestacional, quanto o excessivo ganho de peso durante a gestação, influenciaram diretamente o comprimento ao nascer. Outros autores sugerem não existir diferenças significativas entre o comprimento ao nascer de crianças geradas por mulheres obesas e eutróficas (ELEUTÉRIO et al., 2013; MELO et al., 2007).

Zhu et al. (2015), em revisão sistemática, indicaram associação entre sobrepeso e obesidade materna e índice de Apgar inferior a sete aos cinco minutos. Investigação adicional mostrou associação negativa entre esse mesmo escore do índice de Apgar, embora no primeiro minuto, e o IMC pré-gestacional (MINSART et al., 2013)

Apesar de o reconhecimento de que o IMC pré-gestacional, a obesidade e o ganho de peso ao longo da gestação sejam fatores capazes de influenciar desfechos neonatais, como baixo índice de Apgar e recém-nascidos GIG (CHIAVAROLI et al., 2016; WANG et al., 2016), os estudos permanecem não conclusivos (GAILLARD et al., 2013; MCDONALD et al., 2011). Assim, são necessárias investigações adicionais.

Ainda que consideradas as inconsistências de alguns dados e a necessidade de ampliação das investigações, as alterações metabólicas relacionadas à obesidade materna sugerem resultar em risco aumentado para recém-nascidos com maior peso ao nascer,

macrossomia e relação peso da placenta/peso do neonato mais elevada, indicando comprometimento da função de barreira da placenta (BERGLUND et al., 2016; STARLING et al., 2015; WALLACE; HORGAN; BHATTACHARYA, 2012).

2.6 Lipoproteínas circulantes maternas e antropometria neonatal

Conforme já descrito em seção anterior, durante a gestação ocorre elevação dos teores circulantes de lipídios maternos (BASARAN, 2009). Essa resposta fisiológica está relacionada com alterações nas concentrações hormonais e é importante para o desenvolvimento fetal de membranas celulares, síntese de esteroides e proliferação celular, além de auxiliar na deposição de AG no tecido materno para posteriormente serem utilizados para transporte placentário (HERRERA, 2002). Entretanto, o aumento acentuado de lipídios plasmáticos na gestante parece relacionar-se com o estresse oxidativo e inflamação sistêmica, além de disfunção placentária (FRIIS et al., 2013), que poderiam interferir no crescimento adequado do feto, levando a consequências, como macrossomia (KUSHTAGI; ARVAPALLY, 2009) e parto prematuro (MUDD et al., 2012).

Diferentes investigações têm apontado associações diversas entre concentrações circulantes de lipoproteínas maternas, ao longo da gestação, e parâmetros de crescimento e desenvolvimento fetais. Já foi descrito que maiores concentrações de LDL e TAG, e menores de HDL, estão relacionadas ao risco aumentado de macrossomia (MISRA; TRUDEAU; PERNI, 2011; CLAUSEN et al., 2005). Vrijkotte et al. (2011) também descreveram que teores elevados de TAG estariam relacionados aos casos de macrossomia e maior peso ao nascer, enquanto baixas concentrações destes lipídios no plasma materno estariam associadas ao baixo peso ao nascer, crescimento intrauterino restrito e neonatos pequenos para idade gestacional. Entretanto, já foi descrito existir risco aumentado para baixo peso ao nascer e recém-nascidos pequenos para idade gestacional em razão de concentrações reduzidas de HDL materna (MUDD et al., 2012). De outro modo, baixas concentrações de colesterol total e/ou LDL estão associadas ao crescimento intrauterino restrito (VRIJKOTTE et al., 2011; CHATZI et al., 2009).

Foi sugerido que a obesidade, ao promover alterações no perfil materno de lipoproteínas plasmáticas, modificaria o ambiente intrauterino, interferindo no desenvolvimento fetal (MUDD; HOLZMAN; EVANS, 2015). Misra, Trudeau e Perni

(2011) investigaram mulheres com sobrepeso ou obesidade pré-gestacional e demonstraram que as concentrações de HDL, avaliadas no início (10-14 semanas) e na segunda metade da gestação (22-26 semanas), estavam inversamente associadas ao peso ao nascer. De outro modo, os autores mostraram associação positiva entre o conteúdo de TAG e esta variável antropométrica, também avaliado na segunda metade e ao final da gestação (32-36 semanas). Estes resultados sugerem que o IMC materno pode alterar fatores metabólicos durante a gravidez, levando a mudanças no desenvolvimento fetal.

3. JUSTIFICATIVA

O excesso de tecido adiposo durante a gestação estabelece risco aumentado para complicações maternas, fetais e perinatais, pois a obesidade pode influenciar negativamente as alterações metabólicas já características deste período. É reconhecido que o suprimento fetal de ácidos graxos provém, principalmente, das reservas adiposas maternas e há evidências de que a obesidade promove alterações no metabolismo lipídico da gestante. É possível supor que estas alterações influenciem o perfil de ácidos graxos circulantes, afetando a disponibilidade desses nutrientes para adequada transferência para o feto. Assim, considerando a relativa escassez de estudos em humanos acerca da influência da obesidade pré- gestacional sobre o perfil de ácidos graxos maternos, a presente investigação buscou verificar a existência de perfis distintos, de lipoproteínas e de ácidos graxos, no sangue materno e do cordão umbilical, entre mulheres adultas com e sem diagnóstico de obesidade pré-gestacional. Este estudo pretendeu, ainda, avaliar o efeito destas variáveis sobre os parâmetros antropométricos dos recém-nascidos, segundo a classificação do peso pré-gestacional materno. Visamos, assim, testar a hipótese de que a obesidade materna pode interferir na disponibilidade de AGE da gestante, podendo comprometer o adequado crescimento fetal, refletindo em alterações nas variáveis antropométricas dos recém-nascidos.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar as repercussões da obesidade pré gestacional materna sobre as concentrações de ácidos graxos e lipoproteínas no sangue materno e do cordão umbilical bem como sobre os parâmetros antropométricos do recém-nascido.

4.2 Objetivos específicos

(i) Caracterizar as gestantes segundo dados sociodemográficos, obstétricos, da assistência pré-natal e antropométricos;

(ii) Qualificar os recém-nascidos segundo sexo, idade gestacional ao nascimento e condições ao nascer;

(iii) Quantificar e contrapor as concentrações de triacilglicerol e colesterol total bem como das lipoproteínas VLDL, LDL-c, HDL-c no soro materno, no primeiro e último trimestre de gestação; segundo o estado nutricional pré gestacional

(iv) Determinar e comparar as concentrações dos ácidos graxos essenciais (LA e ALA) e seus respectivos derivados de cadeia longa, AA e EPA e DHA, nos lipídios totais do sangue materno, no primeiro e último trimestre de gestação, e do sangue do cordão umbilical inter e intra grupos.

5. MÉTODOS

5.1 Considerações éticas

O presente estudo constitui subprojeto de uma investigação maior intitulada "Obesidade materna e biomarcadores moleculares e inflamatórios placentários: estudos de intervenção com óleo de peixe e probióticos", cadastrado no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (CAAE: 34611513.0.0000.5257), com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ) (ANEXO A). Todos os procedimentos dessa pesquisa foram planejados respeitando-se os aspectos éticos, inclusive os princípios de beneficência e maleficência previstos na resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2013).

5.2 Tipo de estudo e casuística

Trata-se de estudo de coorte em que a captação de voluntárias e coleta de amostras biológicas foram etapas realizadas na ME da UFRJ. A captação das gestantes ocorreu de forma contínua, entre março de 2015 e abril de 2016, caracterizando amostra de conveniência.

Foram elegíveis gestantes de feto único, com idade entre 19 e 35 anos e IMC pré-gestacional maior que 29,9 e menor que 40 kg/m², identificadas com obesidade graus 1 e 2, ou IMC pré-gestacional entre 18,5 e 24,9 kg/m², categorizadas eutróficas (WHO, 2002); a idade gestacional até à décima terceira semana; sem diagnóstico prévio de *diabetes mellitus*, cardiopatias, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal, distúrbios tireoidianos e/ou infecciosos, bem como em uso de suplemento contendo AG, tabaco ou bebida alcoólica. Como critério de exclusão foi estabelecido mulheres que tinham diagnostico, durante o pré-natal, de *diabetes mellitus.* Totalizaram 9 perdas durante a captação, mulheres que, ao longo da gestação, deixaram de responder às tentativas de contato da equipe, inviabilizando a coleta de dados e/ou amostras biológicas ou decidiram não participar mais do estudo. Adicionalmente, outra gestante foi excluída em razão de ter descontinuado o acompanhamento pré-natal na ME. A casuística foi composta por 24 gestantes, e seus respectivos RN, com idade gestacional anterior à décima quarta semana, distribuídas em dois grupos, de acordo com a classificação do seu IMC pré-gestacional [eutróficas (n=15) e obesas (n=9)]. Apesar de a maioria dessas

gestantes ter sido acompanhada até o puerpério imediato, em alguns casos, as coletas de sangue relativas ao terceiro trimestre e cordão umbilical não foram viabilizadas, em razão de dificuldades de contato entre a gestante e a equipe. O fluxograma de captação e seleção das voluntárias é apresentado na figura 3. O esquema das amostras coletadas/perdidas durante o período de acompanhamento é apresentado no apêndice A

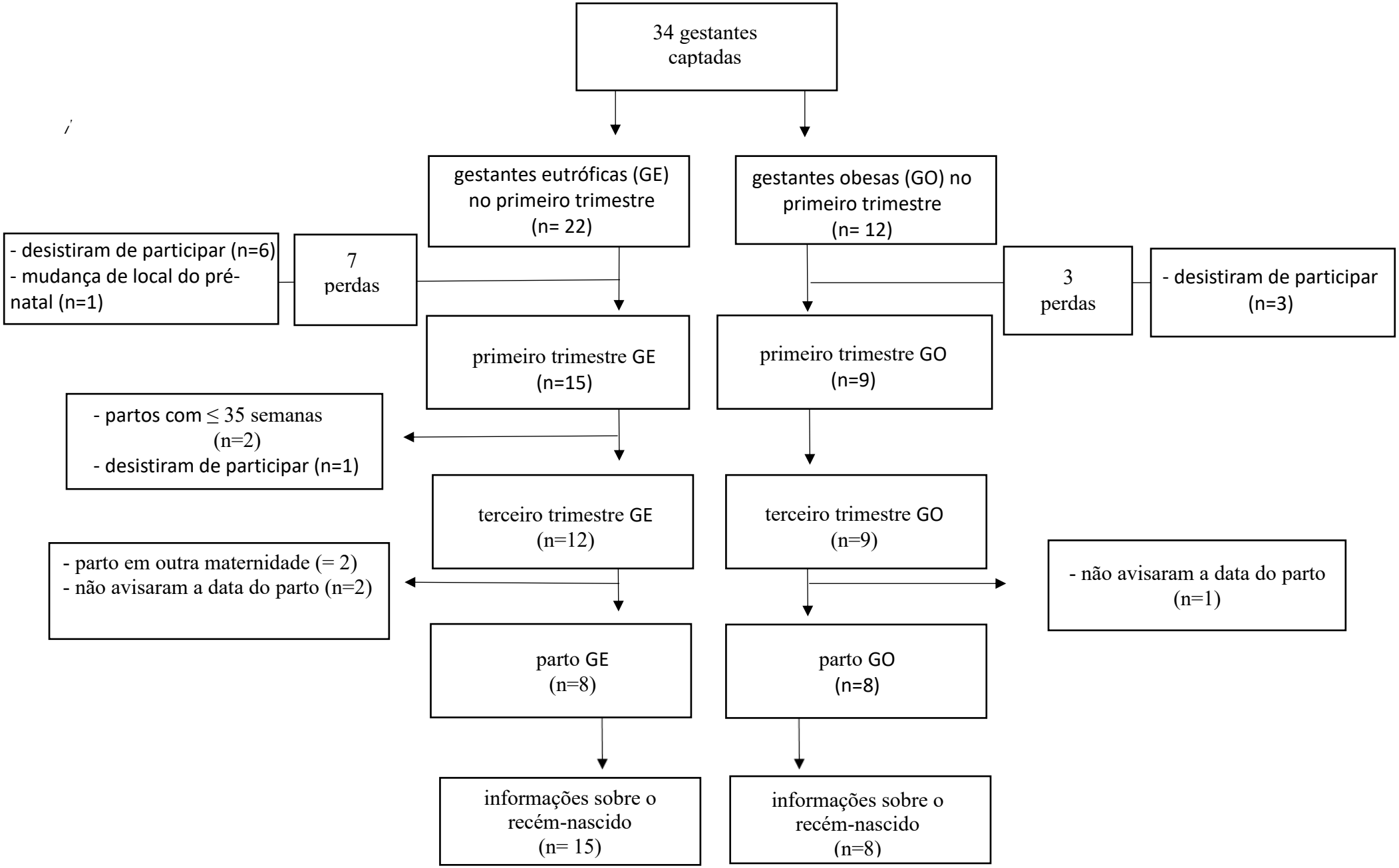


Figura 3. Fluxograma de captação e seleção das voluntárias - Rio de Janeiro. Março de 2015 - Abril 2016.
GE: gestante eutrófica; GO: gestante obesa; IMC

5.3 Sujeitos da pesquisa

A pré-seleção das voluntárias foi realizada durante o acolhimento (primeira consulta da gestante na ME), quando era verificado atendimento aos critérios de elegibilidade. As gestantes identificadas nesta etapa foram convidadas a participar do estudo e, após esclarecimentos acerca dos objetivos e procedimentos da pesquisa, foi solicitada autorização, por escrito, da sua participação bem como de seus respectivos conceptos, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

As voluntárias elegíveis eram encaminhadas para sala de pesquisa da equipe de Nutrição da ME e, enquanto aguardavam a coleta de sangue, respondiam ao questionário previamente elaborado e testado, destinado à obtenção de informações sociodemográficas e demais dados relevantes (ANEXO C).

Semanalmente as gestantes eram contatadas por telefone e/ou pelo aplicativo para celular *Whatsapp* para esclarecimentos de possíveis dúvidas, bem como para manter adesão à investigação. Mensalmente, por ocasião das consultas pré-natais regulares das gestantes na ME, eram realizados contatos presenciais com a equipe do projeto para realização de entrevista de acompanhamento e registro de informações relativas ao ganho de peso e a ocorrência de intercorrências gestacionais (ANEXO D). Na trigésima sexta semana de gestação, nova coleta de sangue era realizada e, a partir de então, por meio de contato presencial semanal, por ocasião da consulta pré-natal, era reiterada a solicitação de aviso à equipe do estudo acerca da entrada em trabalho de parto. As coletas de sangue materno foram realizadas, então, até a décima terceira bem como na trigésima sexta semana da gestação, sempre por profissional de saúde habilitado, utilizando material descartável fornecido pelo grupo de pesquisa e obedecendo à orientação prévia para manutenção de jejum de 12 horas.

Imediatamente após o parto, amostras de sangue do cordão umbilical eram coletadas e a placenta pesada sempre por um dos pesquisadores do grupo. Em seguida, no laboratório de análises da ME, o sangue era processado para separação de soro, plasma e eritrócitos.

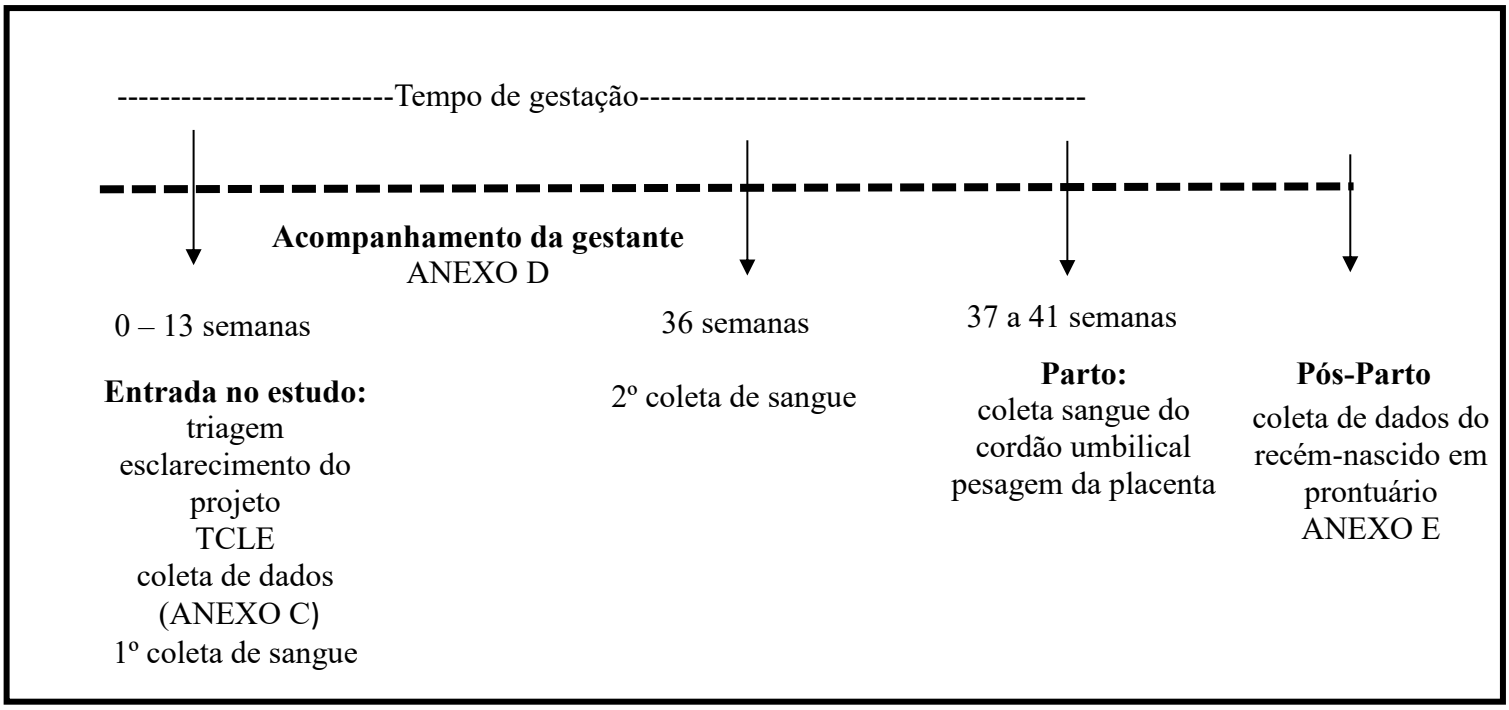


Figura 4. Representação esquemática das etapas envolvidas no desenho do estudo.

5.4 Obtenção de informações sociodemográficas, obstétricas e da assistência pré-natal e relativas ao parto e ao recém-nascido.

Por meio de consulta aos prontuários das gestantes, e/ou entrevista, foram obtidas e registradas, em formulários especificamente elaborados para a pesquisa (ANEXO C), as seguintes informações sociodemográficas: idade cronológica; renda familiar, número de pessoas residentes no domicílio, situação marital; escolaridade, ocupação e cor da pele por autoclassificação. Do mesmo modo, as informações obstétricas e da assistência pré-natal obtidas incluíram: idade gestacional, segundo a data da última menstruação ou ultrassonografia, número de consultas da assistência pré-natal e de assistência nutricional pré-natal, medicamentos e/ou suplementos nutricionais utilizados na gestação e doença obstétrica atual.

As informações referentes ao recém-nascido e ao parto foram coletadas por meio de consulta ao prontuário médico da unidade de saúde e/ou cartão da criança. Os dados extraídos para registro foram: sexo da criança; tipo de parto; idade gestacional, segundo a data da última menstruação ou ultrassonografia, peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer e índice de Apgar no quinto minuto (ANEXO E).

Os formulários de registro utilizados (ANEXOS C e D) foram testados previamente a sua aplicação, em um estudo piloto conduzido com gestantes atendidas na própria ME. Nesta ocasião, tanto as participantes quanto a equipe de pesquisadores, composta por alunos de iniciação científica, mestrandos e doutorandos, foram indagadas acerca das dificuldades em responder às questões abordadas, ou registrá-las, incluindo o tempo dispendido para conclusão de todos os questionamentos. Foram, então, realizados os ajustes considerados necessários.

5.5 Avaliação nutricional materna e dos recém-nascidos

Para a avaliação antropométrica materna foram utilizadas as medidas de peso (kg) pré-gestacional e pré-parto e a estatura (m), efetuadas pelos profissionais de saúde da própria ME. A massa corporal, por ocasião da captação, foi medida em balança da marca Soehnle®, tipo plataforma, com sensibilidade de 100 g e capacidade máxima de 200 kg, com a gestante trajando o mínimo de roupa possível, descalça e sem adereços. Informação relativa à estatura, medida por meio da utilização de estadiômetro Filizola®, segundo padronização preconizada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2006), também foi obtida. Para avaliação do IMC pré-gestacional [Peso pré gestacional (kg) /altura (m)^2] e gestacional foram empregados os pontos de corte preconizados pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002).

A adequação do ganho de peso gestacional total foi avaliada segundo a recomendação do *Institute of Medicine* (IOM, 2009). As faixas de normalidade do ganho de peso adotadas, segundo a categoria de IMC pré-gestacional das gestantes, foram 11,0 a 16,0 kg, para aquelas com IMC adequado, e 7,0 a 11,5 kg, para as classificadas obesas. Estes valores foram anteriormente validados para mulheres atendidas na ME/UFRJ (PADILHA et al., 2009).

Recém-nascidos com peso inferior a 2.500 g foram classificados como baixo peso ao nascer, peso ao nascer adequado se entre 2.500 g e 4.000 g, e macrossômicos se peso superior a 4.000 g (SYSYN, 2004; WHO, 1961). Foram categorizados pré-termo os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas; a termo, entre 37 e 42 semanas; e pós-termo, aqueles com idade gestacional igual ou superior a 42 semanas (BRASIL, 2006). A classificação dos recém-nascidos, com base no peso para idade gestacional ao nascer, foi estabelecida com base nas curvas do *INTERGROWTH-21st*

Project (VILLAR et al., 2014). Recém-nascidos com peso para a idade gestacional ao nascer inferior ao percentil 10 foram considerados pequenos para a idade gestacional (PIG); aqueles entre os percentis 10 e 90 foram classificados como adequados para a idade gestacional (AIG); e quando superior ao percentil 90, considerados grandes para a idade gestacional (GIG).

5.6 Coleta das amostras biológicas

Até a décima terceira semana da gestação, bem como na trigésima sexta, foram coletados 4 mL de sangue, em tubo vacutainer, previamente identificado, contendo 1 g Na2-EDTA/L, para obtenção de plasma, e mais 5 mL, em tubo vacutainer adicional, também identificado, contendo gel separador, para obtenção de soro. As amostras de sangue do cordão umbilical (4 mL) foram coletadas, por meio de punção venosa, diretamente em tubos vacutainer identificados, contendo 1 g Na2-EDTA/L, imediatamente após o parto, conforme referido anteriormente.

Logo após a coleta, as amostras eram submetidas à centrifugação (3.500 rpm por 15 minutos) no laboratório de análises da ME, para separação do soro ou plasma. Em seguida, o sobrenadante (plasma ou soro) era aliquotado em tubos eppendorfs, e a massa acumulada no vacutainer (hemácias), submetida à lavagem com solução salina, sendo recolhido volume correspondente a 1 mL, em tubo eppendorf adicionado de Butylated hydroxytoluene (BHT). Todo o material biológico aliquotado foi mantido em isopor com gelo para transporte até o Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro da UFRJ, permanecendo armazenado em freezer -80°C, até a realização das análises.

Posteriormente ao parto a placenta foi posicionada com a porção fetal voltada para cima e, com o auxílio de uma régua, foram medidas sua extensão vertical, horizontal e sua espessura. Em seguida, após a secção do cordão umbilical e das membranas fetais (âmnio e córion), é realizada pesagem, em balança digital Filizola BP Baby®.

5.7 Análise de lipoproteínas séricas maternas

As determinações bioquímicas para quantificação de TAG, colesterol total e colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e baixa densidade (LDL-c) no soro materno foram realizadas por meio de ensaios enzimático-colorimétricos. Foram utilizados kits comerciais (Triglicérides e Colesterol Monoreagente, LDL direto e Colesterol HDL enzimático BIOCLIN®), com leitura de absorbâncias em espectrofotômetro SpectraMax® Plus 384, a 500, 540 e 500 nm, respectivamente. A concentração da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) foi estimada por meio do emprego da fórmula preconizada por por Friedewald, Levy e Fredrickson (1972).

5.8 Análise de ácidos graxos no sangue materno e do cordão umbilical

Para quantificação dos AG presentes nos lipídios totais do sangue materno e do cordão umbilical, as amostras de plasma materno, bem como as de plasma e eritrócitos do cordão obtidas conforme descrição anterior, foram submetidas à metilação direta alcalina, realizada de acordo com a *American Oil Chemists' Society* Ce 2b-11(AOCS, 2011), que preconiza a adição de 1 mL de padrão interno C13:0 (Sigma-Aldrich) (5,00 mg/mL, em hexano P.A.).

Cromatografia gasosa foi empregada para a análise dos teores de AG dos lipídios totais dessas amostras, utilizando equipamento *Agilent Technologies 7890A CG System*, equipado com detector de ionização de chama, acoplado ao programa *EZChrom Elite CDS* (*Agilent Technologies*, *Inc*., C.A., U.S.A.). As soluções de ésteres metílicos foram inseridas no equipamento por meio de injetor automático, no volume de 1µL/amostra, corridas integralmente (*splitless)*. Os ésteres metílicos foram separados em coluna capilar de sílica fundida SP-2560 de bis-cianopropilpolisiloxano (Supelco Inc., PA, USA) com 100 m de comprimento x 0,25 µm x 0,2 µm de diâmetro interno, cuja programação de temperatura inicial foi estabelecida em 100 °C, alcançando, na rampa 1, temperatura de 140 °C com taxa de aumento de 3 °C/minuto. Na rampa 2, a taxa de aumento da temperatura foi de 0,5 °C/minuto até alcançar 170 °C. Em seguida, na rampa 3, 3,2 °C/ minuto até 220 °C, permanecendo nesta temperatura por 35 minutos. As temperaturas do injetor e do detector foram de 250 ºC. Os fluxos de gases (Linde Gases, RJ, BR) foram de 0,75 mL/minuto para o gás de arraste (hidrogênio); 25 mL/ minuto para o gás auxiliar (nitrogênio); 30 mL/minuto e 400 mL/minuto para o hidrogênio e para o ar sintético da

chama, respectivamente. Os AG metilados foram identificados com base na comparação com o tempo de retenção relativo dos picos do padrão (Nu-ChekPrep. Inc., mistura de ésteres metílicos 463), e a quantificação de cada AG foi realizada utilizando-se o padrão interno C13:0 (Sigma-Aldrich) como referencia. A atividade das dessaturases (Δ6D, delta 6 e Δ5D, delta 5) foi estimada por meio do cálculo das razões 18:3n-6/18:2n-6 e 20:4n-6/20:3n-6, respectivamente (VESSBY et al., 2002).

5.9 Análise estatística

Para a construção do banco de dados e respectivas análises, foi utilizado o software SPSS (versão 19.0 *for Windows*; SPSS Inc Chicago). As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências simples ou percentuais e as contínuas por médias aritméticas e desvio-padrão. A normalidade dos dados foi confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre as médias de dados referentes às gestantes obesas e eutróficas foi realizada por meio do emprego dos testes Mann Whitney (não paramétrico) e t de Student (paramétrico). Para as variáveis de natureza discreta/nominal aplicou-se o teste não paramétrico Qui-Quadrado de Pearson. Para variações intragestante, segundo o grupo pertinente, foram realizadas as razões (Final / Inicial) das variáveis investigadas. As referidas razões constituem o delta (Δ) variacional de cada uma das variáveis, representando valor adimensional, apenas para fins de comparação intergrupos. Correlação de Pearson foi utilizada para analisar relações de proporcionalidade entre as variáveis do plasma materno e cordão umbilical. Para todos os testes, o intervalo de confiança foi fixado em 95%.

6. RESULTADOS

Os dados obtidos foram organizados para construir um manuscrito e assim serão apresentados os resultados.

PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DO SANGUE MATERNO E DO CORDÃO UMBILICAL DE GESTANTES ADULTAS COM OBESIDADE PRÉ-GESTACIONAL: RELAÇÃO COM PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS DO RECÉM-NASCIDO

MATERNAL AND UMBILICAL CORD BLOOD FATTY ACID PROFILES OF PRE-PREGNANT OBESE ADULT MOTHERS: RELATIONSHIP WITH ANTHROPOMETRIC PARAMETERS OF NEWBORN

RESUMO

OBJETIVO: avaliar a relação entre o perfil de ácidos graxos no sangue materno e do cordão umbilical de mulheres com e sem obesidade pré-gestacional e parâmetros antropométricos do recém-nascido. **METODOS:** Foram selecionadas 24 gestantes com idade entre 19 e 35 anos e eutróficas e com obesidade graus 1 e 2, atendidas na Maternidade Escola da UFRJ/RJ. Foram coletadas amostras de sangue materno no primeiro (T1) e terceiro (T2) trimestres de gestação, para análise de lipoproteínas maternas por meio de ensaios enzimático-colorimétricos e também para extração dos lipídios, por metilação direta alcalina, assim como do cordão umbilical. A análise estatística foi realizada no software SPSS 19, a comparação entre as médias de dados referentes às gestantes obesas e eutróficas e as razões (Final / Inicial) das variáveis investigadas foram realizadas. Considerou significativamente estatístico quando $p \geq 0,05$. **RESULTADOS:** Mulheres que iniciaram o pré natal com obesidade comparada às eutróficas, tinham menor concentração de AG linolênico (0,98±0,85 vs. 1,88±0,85, p=0,02) no T1 e das lipoproteínas triacilglicerol (245,80±30,7 vs. 313±39,07; p=0,03), LDL(104,51±21,15 vs. 149,52±50, p=0,048); e VLDL (49,16±6,14 vs. 62,70±6,2, p=0,03) no T2 foram menores que em gestantes eutróficas, enquanto o conteúdo de AGPICL EPA (T1 [0,88±0,39 vs.1,31±0,39, p=0,03] e T2[1,02±0,48 vs. 1,75±0,88, p=0,03]); AA (T2[8,05±3,61 vs. 15,46±7,43, p=0,00]); total de n3 (T2[20,78±6,75 vs. 30,56±11,66, p=0,04]) estava maior em gestante obesas. Parâmetros antropométricos dos recém-nascidos dos grupos investigados não indicaram diferença estáticas. **CONCLUSÃO:** A obesidade pré-gestacional implicou em variações nas quantidades circulantes maternas de AGE, não repercutindo, entretanto, sobre o perfil de AG no sangue dos recém-nascidos, tampouco sobre os parâmetros antropométricos ao nascer.

Termos de indexação: Obesidade pré-gestacional, Ácidos graxos, Lipoproteínas, Sangue do cordão, Peso ao nascer.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Thus, the aim of this study was to evaluate the composition of fatty acids in the maternal and umbilical cord blood from eutrophic and pre gestational obese adult mothers and its relationship with anthropometric parameters of newborn. **METHODS:** 24 pregnant women, with ages between 19 and 35 years and classification of the pre gestational nutrition status according to BMI maternal obesity grades 1 and 2 (n = 9) and eutrophic (n = 15), attended at the School Maternity of UFRJ / RJ. Samples of maternal blood were collected in the first (T1) and third (T2) gestational period, for analysis of analysis performed in software SPSS 19, the comparison between the information means maternal lipoproteins and for extraction of lipids, as well as umbilical cord. Statistical about obese and eutrophic pregnant women and the reasons (ending / initial) of the investigated variables were done. Considered statistically significant when $p \geq 0.05$. **RESULTS:** Women who started pre-natal with obesity compared to eutrophic had a lower concentration of FA linolenic (0.98 ± 0.85 vs. 1.88 ± 0.85, p = 0.02)T1 and serum triglycerides(245.80 ± 30.7 vs. 313 ± 39.07, p = 0.03) , LDL (104.51 ± 21.15 vs. 149.52 ± 50, p = 0.048) and VLDL (49.16 ± 6.14 vs. 62.70 ± 6.2, p = 0.03) in T2 were lower than in eutrophic pregnant women. Whereas the content of LCPUFA: EPA (T1 [0.88 ± 0, 39 vs.1.31 ± 0.39, p = 0.03] and T2 [1.02 ± 0.48 vs. 1.75 ± 0.88, p = 0.03]); AA (T2 [8.05 ± 3.61 vs. 15.46 ± 7.43, p = 0.00]); Σn3 (T2 [20.78 ± 6.75 vs. 30.56 ± 11.66, p = 0.04]) were higher in obese pregnant women. Anthropometric parameters of the neonates of the investigated groups did not show any statistical difference **CONCLUSION:** The pre-gestational obesity influenced circulating in maternal amounts of EFA not reflecting, however, on the FA profile in the blood of newborns, either on the anthropometric measurements at birth.

Indexing terms: Pre-pregnancy obesity, Fatty acids, Lipoproteins, Cord blood, Birth weight

1. Introdução

Os ácidos graxos essenciais (AGE), linoleico (LA) e linolênico (ALA), assim como seus derivados de cadeia longa, são como importantes determinantes do adequado crescimento e desenvolvimento fetal[1,2]. Estes ácidos graxos (AG) não podem ser sintetizados nos tecidos de mamíferos em razão da ausência das enzimas delta 12 e delta 15 dessaturases, devendo ser obtidos por meio de ingestão dietética[3]. De outro modo, apesar de essa incapacidade de realizar a síntese *de novo* de ácidos graxos n-3 e n-6, o organismo humano dispõe do aparato enzimático para dessaturar e alongar os AGE, transformando LA em ácido araquidônico (AA) e ALA em ácido eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA)[4].

A importância destes ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa (AGPICL) durante a gestação é amplamente reconhecida [5-7], assim como se admite que o acúmulo dos AG n-6 e n-3 no organismo do feto em desenvolvimento provém, essencialmente, do suprimento materno, por meio da transferência placentária destes lipídios, majoritariamente acumulados nas reservas adiposas da gestante [8-10].

Estado de hiperlipidemia é comum nas gestações sem complicações[11]. Durante os dois primeiros trimestres, correspondendo à fase anabólica da gestação, ocorre aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL) no tecido adiposo[12], resultando no favorecimento da captação e estoque de AG nos depósitos maternos de gordura[13]. Este processo é especialmente importante em razão do acúmulo de AGPICL, derivados tanto da dieta como do próprio metabolismo materno [14]. No último trimestre gestacional, dada à redução da atividade da LPL nos adipócitos, bem como o aumento da atividade desta enzima na placenta, a velocidade de armazenamento de gordura declina de forma expressiva, ocorrendo elevação das concentrações de lipídios e lipoproteínas circulantes [15]. Considera-se que esses ajustes metabólicos facilitam o suprimento fetal de lipídios, incluindo AGE e AGPICL [12].

Embora os efeitos da obesidade pré-gestacional sobre o metabolismo lipídico materno não estejam totalmente esclarecidos, se reconhece que o curso simultâneo de ambas as condições, obesidade e gestação, pode resultar na exacerbação de processos que lhes são característicos. Assim, há referências acerca da ampliação da sinalização das vias inflamatórias e hormonais, resultando na intensificação da resistência à insulina e da intolerância materna à glicose, assim como a acentuação da incapacidade do organismo destas gestantes de suprimir a lipólise no tecido adiposo. Estes processos repercutem em

aumento mais expressivo de ácidos graxos livres no plasma materno, elevando a disponibilidade destes compostos para o feto, por meio da sua transferência placentária [16-17]

Alterações metabólicas desta natureza podem resultar em modificações no perfil de AG da circulação, tanto materna quanto fetal, podendo alterar os parâmetros antropométricos dos recém-nascidos [18]. Já foram descritas evidências de forte correlação entre DHA e AA com adequação de peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer. Dados recentes apontaram menores concentrações circulantes de DHA e, por ocasião do parto, teores mais elevados de AA, entre gestantes obesas, quando comparadas àquelas eutróficas. Ambas as alterações foram associadas ao baixo peso ao nascer[1,19,20].

A prevalência de obesidade entre mulheres brasileiras em idade reprodutiva é estimada em torno de 24 % [21]. Esta situação pode vir a se associar com maiores riscos de complicações maternas e desfechos fetais e neonatais mais negativos, atribuídos às gestantes com excesso de adiposidade, comparadas às eutróficas. Crescimento intrauterino restrito, macrossomia, nascimento pré termo, índice de Apgar diminuído e mortalidade perinatal incluem-se entre os desfechos negativos já descritos, e potencialmente relacionados ao perfil materno de AG circulantes, capaz de afetar a transferência placentária destes compostos [22-25]

O presente estudo tem como objetivo avaliar a relação entre o perfil de ácidos graxos no sangue materno e do cordão umbilical de mulheres com e sem obesidade pré-gestacional e parâmetros antropométricos do recém-nascido.

2. Metodologia

Trata-se de estudo de coorte, cuja captação de gestantes voluntárias ocorreu em uma maternidade pública do município do Rio de Janeiro, Brasil, entre março de 2015 a maio de 2016. Foram elegíveis gestantes com idade entre 19 e 35 anos e IMC pré-gestacional maior que 29,9 e menor que 40 kg/m², identificadas com obesidade graus 1 e 2 (n=9), ou IMC pré-gestacional entre 18,5 e 24,9 kg/m², categorizadas eutróficas (n=15)[26]; sem diagnóstico prévio ou em curso de diabetes mellitus, cardiopatias, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal, distúrbios tireoidianos e/ou infecciosos; gestando um único feto; não tabagistas, além de não consumidoras de bebida alcoólica ou suplemento contendo AG. As variáveis sociodemográficas foram: idade materna, (anos completos no dia da entrevista); renda familiar *per capita* (salários mínimos vigentes no município no ano de 2015); número de pessoas residentes no domicílio;

situação marital (solteira, união estável/casada); escolaridade (ensino fundamental, médio, superior); ocupação (dona de casa, trabalha fora, estudante) e cor da pele (branca, não branca). Para caracterizar aspectos da assistência pré-natal foram utilizadas as variáveis número de consultas de pré-natal e número de consultas de assistência nutricional pré-natal. O peso pré-gestacional, medido antes da décima quarta semana de gestação, na primeira consulta do pré natal, foi utilizado para o cálculo do IMC pré-gestacional, cuja classificação obedeceu aos critérios recomendados pela Organização Mundial da Saúde[26]. A adequação do ganho de peso gestacional total foi estabelecida de acordo com a recomendação do *Institute of Medicine* [27]. Tipo de parto (vaginal, cesariana), peso e espessura da placenta e eficiência placentária (peso ao nascer [g] /peso placenta [g])[28] foram consideradas como variáveis relativas ao parto. Os recém-nascidos foram classificados com base no peso, comprimento, perímetro cefálico para idade gestacional ao nascer, usando como padrão de referência as curvas do *INTERGROWTH-21st Project* [29]. Amostras de sangue materno foram coletadas até a décima terceira semana da gestação [T1], correspondendo ao primeiro trimestre gestacional, assim como no último trimestre, na trigésima sexta semana [T2], por profissional de saúde habilitado, com jejum prévio de 12 horas. Foram coletados volumes correspondentes a 4 mL, em tubo vacutainer contendo 1 g de Na_2-EDTA/L, e 5 mL, em tubo vacutainer gel soro. As amostras foram centrifugadas (3.500 rpm por 15 minutos) para separação do plasma, utilizado na determinação do perfil de AG, e soro, para análise de lipoproteínas maternas. Imediatamente após o parto, foram obtidas as amostras de sangue do cordão umbilical (4 mL) (T3), por meio de punção venosa, coletadas em tubo vacutainer contendo 1 g de Na_2-EDTA/L para separação do plasma utilizado para quantificação dos AG do recém-nascido. Para esta análise também foram utilizadas amostras de eritrócitos, obtidas após centrifugação (3.500 rpm por 15 minutos) do sangue coletado e lavagem com solução salina da massa acumulada no vacutainer. Todo o material biológico aliquotado foi mantido em isopor com gelo para transporte e armazenado em freezer -80°C, até a ocasião de suas respectivas análises. Ensaios enzimáticos-colorimétricos foram empregados na quantificação das lipoproteínas séricas maternas, utilizando-se kits comerciais (Triglicérides e Colesterol Monoreagente, LDL direto e Colesterol HDL enzimático BIOCLIN®), com leitura de absorbâncias em espectrofotômetro SpectraMax® Plus 384, a 500, 540 e 500 nm, respectivamente. A concentração da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) foi estimada por meio do emprego da fórmula preconizada por Friedewald, Levy e Fredrickson [30]. Para quantificação dos AG presentes nos lipídios

totais do sangue materno e do cordão umbilical, as amostras foram submetidas à metilação direta alcalina, realizada de acordo com a *American Oil Chemists' Society* Ce 2b-11 [31], que preconiza a adição de 1 mL de padrão interno C13:0 (Sigma-Aldrich) (5,00 mg/mL, em hexano P.A.). Cromatografia gasosa foi empregada para a análise dos teores de AG dos lipídios totais dessas amostras, utilizando equipamento *Agilent Technologies* 7890A CG System, equipado com detector de ionização de chama, acoplado ao programa *EZChrom Elite CDS* (*Agilent Technologies*, Inc., C.A., U.S.A.). Os AG metilados foram identificados com base na comparação com o tempo de retenção relativo dos picos do padrão (Nu-Chek Prep. Inc., mistura de ésteres metílicos 463) e a quantificação de cada AG é realizada utilizando-se o padrão interno C13:0 (Sigma-Aldrich) como referência. A atividade das dessaturases (D6D, delta 6 e D5D, delta 5) foi estimada por meio do cálculo das razões 18:3n-6/18:2n-6 e 20:4n-6/20:3n-6, respectivamente [32]. A coleta de dados e de amostras biológicas, assim como análises correspondentes foram conduzidas por equipe de pesquisadores treinados e supervisionados por coordenadores. As informações relativas às variáveis analisadas foram extraídas dos prontuários das gestantes/puérperas e de seus respectivos recém-nascidos ou obtidas por meio de entrevistas estruturadas. As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico SPSS for Windows, versão 19.0. Variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências simples e as contínuas como médias aritméticas (± desvio-padrão). A normalidade dos dados foi confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre as médias das variáveis continuas de obesas e eutróficas foi realizada por meio do emprego dos testes Mann Whitney (teste Não Paramétrico) e Teste t de Student (teste Paramétrico). Para as variáveis de natureza discreta/nominal aplicou-se o teste Não Paramétrico Qui-Quadrado de Pearson. Para variações intragestante, segundo o grupo pertinente, foram realizadas as razões (Final / Inicial) das variáveis investigadas (delta variacional). Correlação de Pearson foi utilizada para analisar possíveis relações de proporcionalidade entre as variáveis do plasma materno e cordão umbilical. Para todos os testes, o intervalo de confiança foi fixado em 95%. O estudo foi planejado respeitando-se os aspectos éticos previstos na resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde [33] e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da UFRJ em outubro de 2014 (CAAE: 34611513.0.0000.5257).

3. Resultados

A casuística foi composta por vinte e quatro gestantes, sendo sessenta e cinco por cento (n=17) eutróficas e trinta e cinco por cento (n=9) obesas. Foram realizadas análises comparativas intergrupos, segundo características das variáveis investigadas. A média de idade das mulheres foi de 27 anos e a renda *per capita* média foi próximo de um salário mínimo, em ambos os grupos. A maioria das gestantes eutróficas e obesas era casada ou mantinha união estável (87% e 78%, respectivamente), tinha cursado o ensino médio e trabalhava fora. A maioria das gestantes eutróficas se autodeclarou branca (67%), enquanto as obesas, não branca (78%). No contexto destas variáveis demográficas, não foram observadas diferenças significativas (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta os resultados relativos às características da assistência pré-natal, à antropometria e ao parto das gestantes investigadas. Não foram identificadas diferenças significativas no número de consultas de pré-natal e da assistência nutricional no pré-natal entre gestantes eutróficas e obesas. Não foram reconhecidas diferenças em relação à média de ganho de peso gestacional total, cuja inadequação (excessivo e insuficiente) foi de 64% para gestantes eutróficas e 67% para as obesas. A frequência de partos cesáreas foi maior entre gestantes obesas, comparadas às eutróficas (78% e 40%, respectivamente). No entanto, esta diferença não atingiu significância estatística, assim como as médias correspondentes ao peso e espessura da placenta e eficiência placentária. Nenhuma diferença estatística foi constatada entre as variáveis investigadas relativas aos recém-nascidos (Tabela 3).

As mulheres com obesidade pré-gestacional, comparadas às eutróficas, apresentaram menores valores médios de triacilglicerol (245,80±30,7 vs. 313±39,07; p=0,03), LDL (104,51±21,15 vs. 149,52±50, p=0,048) e VLDL (49,16±6,14 vs. 62,70±6,2, p=0,03) séricos ao final da gestação (T2) (Figuras 1A, 1C e 1E). As concentrações séricas médias de triacilglicerol, colesterol total e lipoproteínas das gestantes eutróficas e obesas aumentaram entre o primeiro e terceiro trimestres gestacionais, para ambas as categorias de IMC-pré-gestacional. O LDL, por sua vez aumentou entre as eutróficas e reduziu entre as obesas (0,95±0,52 vs. 1,43±0,22; p=0,03) no período avaliado (Tabela 4).

As análises relativas ao conteúdo de AG nos compartimentos sanguíneos maternos, no primeiro e último trimestres gestacionais, revelaram a existência de algumas diferenças significativas. No início da gestação, apesar de as mulheres obesas apresentarem menores teores de ALA, comparadas às eutróficas (0,98±0,85 vs 1,88±0,85

mg/100 mg, respectivamente), o conteúdo de EPA, derivado de cadeia longa deste AG, nessas gestantes foi 49% superior ao de eutróficas (1,31±0,30 vs 0,88±0,39 mg/100 mg, respectivamente). No final da gestação, estas mulheres mantiveram quantidades circulantes 72% mais elevadas de EPA (1,75±0,88 mg/100 mg) do que as gestantes eutróficas (1,02±0,48 mg/100 mg), assim como também apresentaram maiores valores de AG da família n-3 (15,46±7,43 vs 8,05±3,61 mg/100 mg, respectivamente) e ao AA (30,56±11,66 vs 20,78±6,75 mg/100 mg, respectivamente). Nenhuma diferença significativa foi verificada nos teores de AG no sangue do cordão umbilical dos conceptos de gestantes obesas e eutróficas (Tabela 5).

A Tabela 6 apresenta análise comparativa da variação no conteúdo de ácidos graxos no plasma das gestantes eutróficas e obesas, entre o primeiro e terceiro trimestres gestacionais. Observa-se aumento significativo na quantidade circulante dos ácidos graxos essenciais LA e ALA, assim como de AA nas gestantes com obesidade pré-gestacional. Ressalta-se, ainda, para o AA, no grupo de gestantes eutróficas, razão indicativa de redução do seu teor.

As razões entre os AG 18:3n-6/18:2n-6 e 20:4n-6/20:3n-6 foram calculadas para estimar a atividade das enzimas Δ6D e Δ5D dessaturases, respectivamente. Não foram identificadas diferenças significativas na atividade de ambas as enzimas entre gestantes eutróficas e obesas, tanto no início, quanto no final da gestação. No entanto, após análise da variação dos valores, entre o primeiro e o terceiro trimestre, foi verificado aumento da atividade da Δ5D no grupo de gestantes obesas e redução entre as eutróficas (Tabela 7). Conforme apresentado na Tabela 8 não foram encontradas correlações significativas entre os teores dos ácidos graxos no plasma materno e o conteúdo presente no plasma e eritrócito do cordão, exceto para os AGMI, que apresentaram correlação positiva significativa, no último trimestre da gestação, com o conteúdo no eritrócito do cordão ($r=0,81$, $p\leq0,05$).

Tabela 1. Características sociodemográficas das gestantes eutróficas e obesas.

Variáveis/Categorias	**Eutróficas (n=15)** **n (%)**	**Obesas (n=9)** **n (%)**	**P valor**
Idade (anos)[a b]	27,00±5,14 (19-33)	27,11±4,49 (20-32)	0,97
Renda familiar [a b] (reais)	2.600±771 (1.200-4.000)	2.185±928 (567-3.500)	0,27
Número de pessoas residentes no domicílio [cb]	2,5±0,72 (2-6)	2,3±0,67 (1-5)	0,37
Renda *per capita* média (salários mínimos) [c]	1,04±0,33 (0,25-1,57)	0,77±0,27 (0,31-1,22)	0,07
Situação marital [cb]			0,57
solteira	2 (13)	2 (22)	
união estável ou casada	13 (87)	7 (78)	
Escolaridade			0,92
ensino fundamental	1 (7)	1 (11)	
ensino médio	12 (80)	7 (78)	
ensino superior	2 (13)	1(11)	
Ocupação [c]			0,42
dona de casa	6 (40)	3 (33)	
trabalha fora	9 (60)	5 (56)	
estudante	0 (0)	1 (11)	
Cor da pele[c]			0,09
branca	10 (67)	2 (22)	
não branca	5 (35)	7 (78)	

[a]Teste t de Student; [b]valores correspondem a média±desvio, padrão da média e (mínimo e máximo);[c] Teste qui-quadrado; [d]Salário mínimo vigente no Rio de Janeiro em 2015 (R$ 953,47)

Tabela 2. Características da assistência pré-natal, relativas à antropometria e ao parto de gestantes eutróficas e obesas.

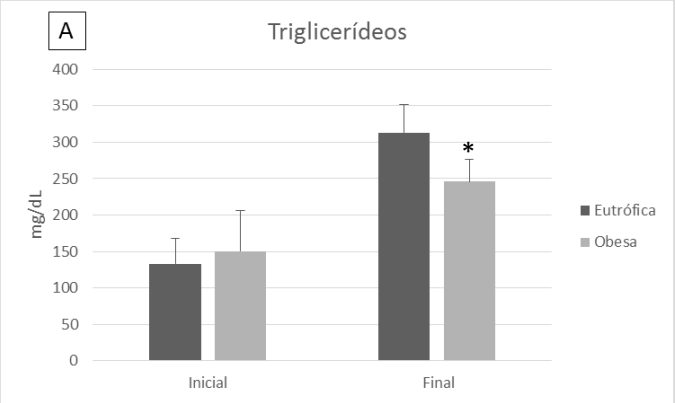
Variáveis/Categorias	Eutróficas (n=15) Média±DP (min-max)	Obesas (n=9) Média±DP (min-max)	P valor
Número de consultas de pré-natal[abc]	10,2±2,2 (6-13)	11,4±3,0 (9-16)	0,26
Número de consultas da assistência pré-natal nutricional[abc]	0,7±1,4 (0-4)	1,1±3,7 (0-11)	0,21
Peso pré-gestacional (kg)[bc]	59,3±6,6 (40-67,1)	91,4±10,3 (80,2-114,9)	**<0,0001**
Estatura (m)[bc]	1,63±0,06 (1,45-1,67)	1,63±0,60 (1,56-1,76)	0,36
IMC pré-gestacional (kg/m^2)[bc]	22,8±1,6 (19,0-24,3)	34,2±2,3 (31,2-37,6)	**<0,001**
Ganho de peso total na gestação (kg)[bcd]	12,6±4,6 (5,7-21,3)	8,4±5,1 (1,5-19,0)	0,12
Adequação do ganho de peso total na gestação [n (%)][e]			0,91
Adequado	5 (36)	3(33)	
Insuficiente	5 (36)	4(45)	
Excessivo	4 (28)	2(22)	
Tipo de parto [n (%)][e]			0,07
Vaginal	9 (60)	2 (22)	
Cesárea	6 (40)	7 (78)	
Peso da placenta (g) [bcf]	482,5 ± 84,0 (385-585)	527,5 ± 54,8 (480-575)	0,38
Espessura da placenta (cm)[bce]	2,6 ± 0,5 (1,9-3,1)	2,1 ± 0,4 (1,7-2,4)	0,08
Eficiência placentária[bcf]	7,4 ± 1,52 (6,1-10,0)	6,7 ± 0,45 (6,2-7,4)	0,39

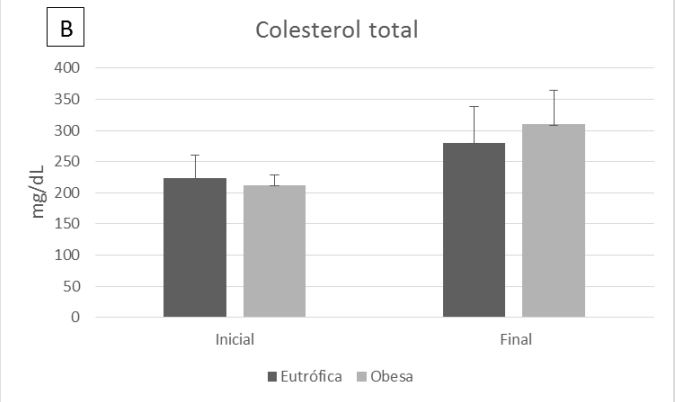
[a]Eutróficas (n=13), obesas (n=9); [b] Teste t de Student; [c]valores correspondem a média±desvio padrão da média e (mínimo e máximo);[d] Ganho de peso total na gestação= peso (kg) pré-parto (considerado o peso obtido na última consulta do pré-natal) - peso (kg) pré-gestacional ; [e] Testequi-quadrado**;** [f] Eutróficas(n=6), obesas (n=4); eficiência placentária = peso ao nascer(g)/peso placenta(g).

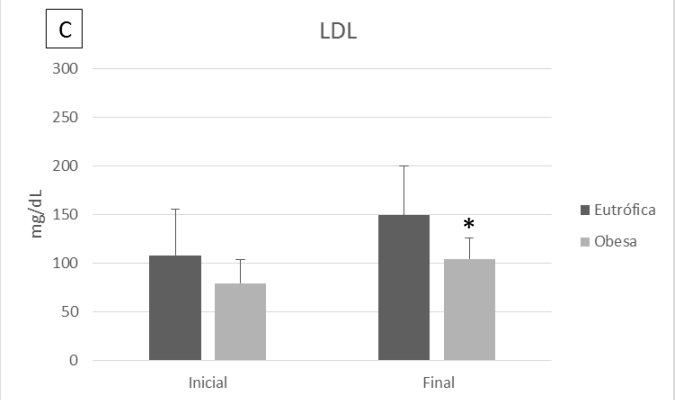
Tabela 3. Sexo, idade gestacional ao parto e características antropométricas dos conceptos de gestantes eutróficas e obesas.

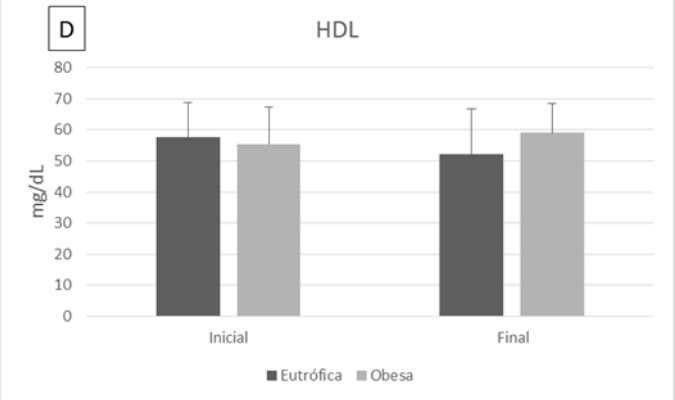
Variáveis/Categorias	**Eutróficas (n=15)** **n (%)**	**Obesas (n=9)** **n (%)**	**P valor**
Sexo[a]			0,46
feminino	9 (60)	4 (44)	
masculino	6 (40)	5 (55)	
IG ao parto (semanas)[bc]	39,2±1,6 (35-41)	38,9±1,0 (38-41)	0,62
IG ao nascer [a]			0,43
a termo	14 (93)	9 (100)	
pré-termo	1 (7)	0	
Peso ao nascer (g)[b]	3.448 ± 331 (2.690-3.990)	3.372 ± 360 (2970-3980)	0,61
Peso ao nascer/IG[a]			0,59
< P10	0	1 (12,5)	
entre P10 e P90	14 (93)	6 (75)	
>P90	1 (7)	1 (12,5)	
Comprimento ao nascer (cm) [b]	48,9 ± 2,1 (45,5-51)	48,3 ± 2,2 (45-52)	0,66
Comprimento ao nascer/IG[a]			0,24
< P10	0	1 (12,5)	
entre P10 e P90	15 (100)	6 (75)	
>P90	0	1 (12,5)	
Perímetro cefálico ao nascer[b]	34,7±1,5 (30,5-36,5)	34,5 1,0 (33-36)	0,72
Perímetro cefálico/IG[a]			0,47
< P10	1 (7)	0(0)	
entre P10 e P90	11 (73)	6 (75)	
>P90	3 (20)	2 (25)	

[a]Testequi-quadrado; [b] Teste t de Student;[c]valores correspondem a média±desvio padrão da média e (mínimo e máximo); P= percentil; IG=idade gestacional.


A
Triglicerídeos
400
350
300
250
200
150
100
50
0
mg/dL
*
Inicial
Final
Eutrófica
Obesa


B
Colesterol total
400
350
300
250
200
150
100
50
0
mg/dL
Inicial
Final
Eutrófica
Obesa


C
LDL
300
250
200
150
100
50
0
mg/dL
*
Inicial
Final
Eutrófica
Obesa


D
HDL
80
70
60
50
40
30
20
10
0
mg/dL
Inicial
Final
Eutrófica
Obesa

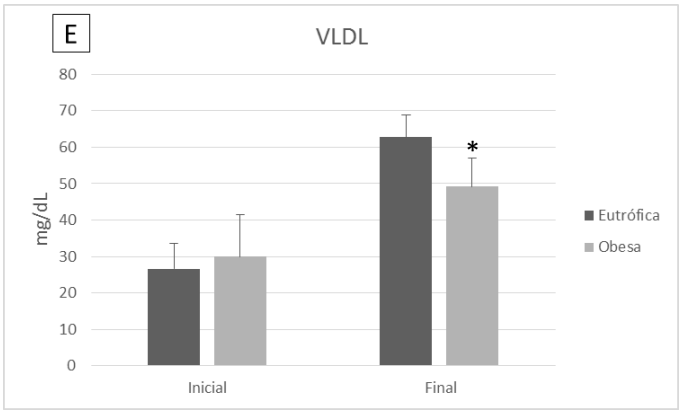


Figura 1, quadros A, B, C, D e E. T triacilglicerol, colesterol total e lipoproteínas no soro de gestantes eutróficas e obesas, no primeiro e terceiro trimestres gestacionais. LDL: lipoproteína de alta densidade; HDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL=lipoproteína de muita baixa densidade; *indica valores significativamente diferentes, após o teste t de Student.

Tabela 4. Variação e desvio-padrão no conteúdo sérico de triacilglicerol , colesterol total e lipoproteínas de gestantes eutróficas e obesas, entre o primeiro e terceiro trimestres gestacionais.

Lipídios/ Lipoproteínas (mg/dL)	**Delta variacional**						
	Eutróficas			**Obesas**			***p valor***
	n=15			n=8			
Triacilglicerol	2,14	±	0,80	1,83	±	0,56	0,39
Colesterol total	1,26	±	0,51	1,41	±	0,36	0,52
LDL	1,43	±	0,22	0,95	±	0,52	0,03*
HDL	0,95	±	0,29	1,08	±	0,33	0,39
VLDL	2,14	±	0,80	1,83	±	0,56	0,39

Delta variacional: expressa a razão entre valores finais (terceiro trimestre) e iniciais (primeiro trimestre) no conteúdo sérico de cada variável; resultados expressos em médias ± desvio padrão da média; LDL: lipoproteína de alta densidade; HDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL=lipoproteína de muita baixa densidade; *p<0,05.

Tabela 5. Conteúdo de ácidos graxos (média e desvio-padrão) no plasma de gestantes eutróficas e obesas, no primeiro e terceiro trimestres gestacionais, e no sangue do cordão.

Ácidos graxos (mg/100 mg)	**Primeiro trimestre**			**Terceiro trimestre**			**Cordão umbilical**		
	Eutróficas n=15	**Obesas** n=8	***p* valor**	**Eutróficas** n=11	**Obesa** n=7	***p* valor**	**Eutróficas** n=5	**Obesas** n=6	***p* valor**
C18:2 n-6 (LA)	80,66 ± 5,64	86,65 ± 21,34	0,46	125,63 ± 6,96	174,9 ± 2,66	0,37	27,15 ± 22,11	11,55 ± 4,5	0,33
C18:3 n-3 (ALA)	1,88 ± 0,85	0,98 ± 0,85	0,02*	4,03 ± 1,63	4,98 ± 1,06	0,19	0,35 ± 0,065	0,34 ± 0,1	0,86
C20:5 n-3 (EPA)	0,88 ± 0,39	1,31 ± 0,39	0,02*	1,02 ± 0,48	1,75 ± 0,88	0,03*	0,43 ± 0,71	2,92 ± 4,69	0,08
C22:6 n-3 (DHA)	4,57 ± 1,4	4,98 ± 2,14	0,59	5,68 ± 1,88	8,74 ± 5,03	0,06	2,28 ± 0,31	2,84 ± 1,3	0,37
C20:4 n-6 (AA)	12,16 ± 4,9	11,45 ± 2,56	0,69	8,05 ± 3,61	15,46 ± 7,43	0,00*	5,8 ± 2,82	5,91 ± 2,81	0,95
Σ n6[1]	100,94 ± 17,61	113,66 ± 24,26	0,17	145,88 ± 39,17	213,44 ± 98,18	0,15	50,08 ± 34,7	25,97 ± 10,07	0,18
Σn3[2]	14,87 ± 2,94	15,12 ± 5,16	0,89	20,78 ± 6,75	30,56 ± 11,66	0,04*	9,39 ± 2,38	10,3 ± 2,98	0,60
Σ AGS	86,44 ± 16,92	102,9 ± 21,83	0,06	143,32 ± 40,83	179,33 ± 44,2	0,10	33,7 ± 6,32	43,57 ± 17,55	0,27
ΣAGMI	61,28 ± 19,14	70,08 ± 19,32	0,30	102,21 ± 46,12	166,69 ± 138,84	0,18	23,62 ± 6,4	27,95 ± 8,63	0,38
ΣAGPI	119,11 ± 20,03	161,73 ± 5,32	0,36	218,01 ± 137,7	245,57 ± 100	0,33	65,31 ± 39,13	39,04 ± 10,93	0,25

Resultados expressos em médias ± desvio padrão da média; AL: ácido linoleico; ALA: ácido alfa linolênico; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AA: ácido araquidônico; Σ: somatório**;** AGS: ácidos graxos saturados; AGMI= ácido graxos monoinsaturados; AGPI= ácidos graxos polinsaturados; [1] C18:2 6c 12c, C18:3 6c 9c 12c, C20:2 11c 14c, C20:3, C22:4 7c 10c 13c 16c, C22:2 13c 16c; [2] C18:3 9c 12c 15c, C20:3 11c 14c 17c, C20:5 5c 8c 14c 17c, C21:5 6c 9c 12c 15c 18c, C22:5 4c 7c 10c 13c 16c, C22:5 7c 10c 13c 16c 19c, C22:6; *valores significativamente diferentes, após teste Mann Whitney ou testet de Student.

Tabela 6. Variação média e desvio-padrão no conteúdo de ácidos graxos no plasma de gestantes eutróficas e obesas, entre o primeiro e terceiro trimestres gestacionais.

Ácidos graxos (mg/100 mg)	**Delta variacional**						
	Eutróficas			**Obesas**			***p valor***
	n=15			n=8			
C18:2 n-6 (LA)	1,46	±	0,33	1,95	±	0,58	0,04*
C18:3 n-3 (ALA)	2,66	±	2,19	10,90	±	7,49	0,00*
C20:5 n-3 (EPA)	1,31	±	0,97	1,39	±	0,49	0,84
C22:6 n-3 (DHA)	1,39	±	0,71	1,72	±	0,54	0,33
C20:4 n-6 (AA)	0,63	±	0,28	1,38	±	0,56	0,00*
Σ n6[1]	1,37	±	0,35	1,79	±	0,54	0,06
Σn3[2]	1,43	±	0,54	1,79	±	0,54	0,05
Σ AGS	1,67	±	0,47	1,74	±	0,32	0,75

Delta variacional: expressa a razão entre valores finais e iniciais; resultados expressos em médias ± desvio padrão da média; AL: ácido linoleico; ALA: ácido alfa linolênico; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AA: ácido araquidônico; Σ: somatório**;** AGS: ácidos graxos saturados; AGMI= ácido graxos monoinsaturados; AGPI= ácidos graxos polinsaturados; [1] C18:2 6c 12c, C18:3 6c 9c 12c, C20:2 11c 14c, C20:3, C22:4 7c 10c 13c 16c, C22:2 13c 16c; [2] C18:3 9c 12c 15c, C20:3 11c 14c 17c, C20:5 5c 8c 14c 17c, C21:5 6c 9c 12c 15c 18c, C22:5 4c 7c 10c 13c 16c, C22:5 7c 10c 13c 16c 19c, C22:6; *valores significativamente diferentes, após teste t de Student.

Tabela 7. Atividade estimada das enzimas dessaturases delta seis (Δ6D) e delta cinco (Δ5D), entre trimestres gestacionais e grupos de gestantes, e respectivas variações neste período (média e desvio-padrão).

Ácidos graxos (%)	**Primeiro trimestre**						**Terceiro trimestre**						**Delta variacional**					
	Eutróficas			**Obesas**			**p valor**	**Eutróficas**			**Obesa**			**p valor**	**Eutróficas**			**Obesas**			**p valor**
	n=15			n=8				n=11			n=7				n=10			n=7			
Δ6D[1]	0,004	±	0,002	0,004	±	0,001	0,76	0,005	±	0,002	0,038	±	0,002	0,38	1,42	±	0,94	1,35	±	0,65	0,88
Δ5D[2]	1,14	±	0,49	0,95	±	0,33	0,34	0,76	±	0,23	0,78	±	0,15	0,80	0,68	±	0,20	1,03	±	0,34	0,03*

Delta variacional: expressa a razão entre valores finais e iniciais; [1]18:3n-6/18:2n-6; [2]20:4n-6/20:3n-6; * variação significativamente diferente entre o primeiro e terceiro trimestre entre os grupos.

Tabela 8. Correlação entre ácidos graxos (g/100g) no plasma materno, no primeiro (T1) e último (T2) trimestre da gestação e plasma e eritrócito do cordão umbilical.

	Plasma (n=11) r	**Eritrócito (n=11)** r
Linoleico materno com linoleico cordão		
T1[1]	0,06	0,38
T2 [2]	-0,46	0,09
Linolênico materno com linolênico cordão		
T1[1]	-0,06	-0,24
T2[2]	-0,24	0,45
EPA materno com EPA cordão		
T1[1]	0,16	0,47
T2[2]	0,38	0,29
DHA materno com DHA cordão		
T1[1]	-0,23	0,02
T2[2]	-0,53	-0,03
AA materno com AA cordão		
T1[1]	-0,45	0,33
T2[2]	-0,34	0,43
Σn6 materno com Σn6[a] cordão		
T1[1]	-0,04	0,20
T2[2]	-0,58	0,43
Σn3 materno com Σn3[b] cordão		
T1[1]	-0,60	0,45
T2[2]	-0,46	0,28
AGS materno com AGS cordão		
T1[1]	-0,42	0,43
T2[2]	-0,05	0,07
AGMI materno com AGMI cordão		
T1[1]	-0,31	0,26
T2[2]	-0,45	0,81*
AGPI materno com AGPI cordão		
T1[1]	-0,27	0,36
T2[2]	0,35	0,65
Linolênico materno com EPA cordão		
T1[1]	0,22	-0,14
T2[2]	-0,43	0,45
Linolênico materno com DHA cordão		
T1[1]	-0,38	0,53
T2[2]	-0,06	0,21
Linoleico materno com AA cordão		
T1[1]	-0,61	-0,62
T2[2]	0,33	0,63

[1]n=22; [2]n=18; *r≥0,70 (correlação positiva significativa); AGS= ácido graxo saturado; AGMI= ácido graxo monoinsaturado; AGPI= ácido graxo poliinsaturados; EPA= ácido eicosapentaenoico; DHA= ácido docosahexaenoico; AA= ácido araquidônico; [a]C18:2 6c12c, C18:3 6c9c 12c, C20:2 11c 14c, C20:3, C22:4 7c 10c 13c 16c, C22:2 13c 16c; [b] C18:3 9c 12c 15c, C20:3 11c 14c 17c, C20:5 5c 8c 14c 17c, C21:5 6c 9c 12c 15c 18c, C22:5 4c 7c 10c 13c 16c, C22:5 7c 10c 13c 16c 19c, C22:6.

4. Discussão

Neste estudo, avaliamos os teores circulantes de ácidos graxos de gestantes com e sem obesidade pré-gestacional, sua variação entre o início e o final da gestação, bem como a existência de correlações com a quantidade destes lipídios no sangue do cordão e antropometria do recém-nato. Adicionalmente, avaliamos o perfil lipoproteico materno. Conteúdo mais elevado de AGPICL (EPA e AA) no compartimento sanguíneo de mulheres que iniciaram a gestação com obesidade, assim como, também nestas gestantes, aumento na quantidade circulante dos AGE (LA e ALA) e AA entre os períodos investigados, foram nossos principais achados. Não foi possível identificar, entretanto, repercussão destas variações sobre o perfil de AG no sangue do cordão, tampouco sobre os parâmetros antropométricos do recém-nascido. Não foram reconhecidos outros estudos que realizaram essas avaliações em gestantes obesas sem comorbidades.

As características sociodemográficas das mulheres que participaram do presente estudo se assemelham a de outras gestantes, que realizam acompanhamento pré-natal em Unidades de atendimento do Sistema Unificado de Saúde (SUS) no Município do Rio de Janeiro [34]. Fraga e Theme Filha mostraram que a maioria das gestantes atendidas nestas Unidades de Saúde pertence ao estrato socioeconômico C, definido por renda média domiciliar entre R$ 2.409,01 e R$ 1.446,24, segundo o "Critério de classificação econômica Brasil" da ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa) [35], é casada ou vive com companheiro e possui número médio de anos de escolaridade compatível com o ensino fundamental.

Maior risco de desfechos obstétricos adversos, quando existe obesidade materna, ou o ganho de peso durante a gestação inadequado, está amplamente descrito na literatura [36-39]. Maior frequência de prematuridade e partos cesáreas, além de disfunção placentária, que pode comprometer a eficiência deste tecido, repercutindo sobre o peso do recém-nascido, representam alguns destes desfechos [28,40-42]. Em nosso estudo, entretanto, a obesidade e eutrofia pré-gestacional não foi associado a desfeixos sobre as variáveis obstétricas e parâmetros antropométricos dos recém-nascidos. Apesar de a frequência de partos cesáreas entre as gestantes obesas ter sido superior a verificada para as eutróficas (78% vs. 40%, respectivamente), essa diferença não foi significativa, assim como também não foram as diferenças identificadas entre as médias correspondentes ao peso e espessura da placenta e eficiência placentária, tampouco ao peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer e entre as frequências de prematuridade.

Flick e colaboradores [43] avaliaram desfechos obstétricos entre gestantes obesas, estratificadas de acordo com o IMC. Estes autores encontraram frequências mais elevadas de partos cesáreas, partos pré-termo, macrossomia e baixo peso ao nascer, entre as gestantes com IMC superior a 35 (classes II e III deste índice), comparadas àquelas com IMC entre 30 e 35 (classe I). Adicionalmente, foi demonstrado que, para estas mulheres obesas, o excessivo ganho de peso durante a gestação eleva o risco para os referidos desfechos adversos, sendo maior, à medida que o IMC aumenta. Em nosso estudo, as gestantes obesas apresentavam IMC pré-gestacional médio igual a 34,2±2,3 e a frequência relativa ao ganho excessivo de peso durante a gestação foi relativamente baixa (22%). Neste contexto, é possível supor que estas especificidades do grupo tenham contribuído para a inobservância de repercussões negativas sobre as variáveis investigadas, passíveis de produzir diferenças significativas, quando comparadas àquelas encontradas para gestantes eutróficas.

Adicionalmente, conforme já sugerido anteriormente [20, 44-45], a qualidade do atendimento pré-natal prestado às gestantes também pode favorecer resultados obstétricos positivos. A este respeito, em nosso estudo, todas as gestantes cumpriram o calendário mínimo de consultas de assistência pré-natal, preconizado pelo Ministério da Saúde [46], de modo que o número de consultas realizadas, em ambos os grupos, não foi inferior a seis. Ademais, também já foi demonstrado que a assistência nutricional durante o pré-natal representa estratégia efetiva associada a resultados obstétricos favoráveis, incluindo a adequação do peso entre recém-nascidos [27, 47-49]. Assim, na presente investigação, as diferenças em relação ao ganho de peso total na gestação, 33% menor nas gestantes obesas, comparadas às eutróficas (8,4±5,1 vs 12,6±4,6 kg, respectivamente), mesmo não tendo alcançado significância estatística, podem ter sido influenciadas pelo acompanhamento nutricional mais frequente, dirigido às mulheres obesas, destinado a favorecer a adequação do estado nutricional materno. De qualquer forma, o acompanhamento pré-natal, para ambos os grupos, não foi capaz de prevenir as elevadas frequências de inadequação, verificadas para esta variável, que atingiu 64% das gestantes eutróficas e 67% das obesas,

O IMC pré-gestacional influencia o perfil lipoproteico materno ao longo da gestação e já foi descrito que a obesidade é capaz de interferir nas taxas de variação dos teores destas moléculas, usualmente observadas neste período [50]. A literatura científica também tem apontado efeitos das concentrações de lipoproteínas circulantes maternas sobre parâmetros antropométricos ao nascer [51, 52].

Em nosso estudo, identificamos menores concentrações de triacilglicerol, LDL e VLDL no soro das gestantes obesas, quando comparadas às eutróficas, no último trimestre da gestação. Meher e colaboradores [1] também encontraram, ao final da gestação, conteúdo mais reduzido de triacilglicerol e VLDL, entre gestantes obesas, comparadas àquelas com adequação de peso. Outra investigação, conduzida por Dubé e colaboradores [53], em que foi avaliado o perfil lipoproteico de mulheres obesas e eutróficas, no primeiro, segundo e terceiro trimestres da gestação, também mostrou teores mais reduzidos de triacilglicerol no último trimestre, entre as gestantes obesas, em contraposição às eutróficas. Estes autores encontraram, ainda, ao contrário dos nossos achados, conteúdo mais elevado de LDL, assim como de colesterol total e HDL, neste último trimestre, e teores mais reduzidos de HDL no primeiro trimestre da gestação, nas mulheres obesas. Farias e colaboradores [50], estudando gestantes residentes no município do Rio de Janeiro, estratificadas pelo IMC pré-gestacional, apontaram teores mais elevados de triacilglicerol, colesterol total e LDL, e mais reduzidos de HDL, entre as mulheres obesas, comparadas às eutróficas.

Quando avaliamos as variações no conteúdo das lipoproteínas maternas, entre o primeiro e o terceiro trimestres da gestação, verificamos elevação de triacilglicerol, colesterol total e VLDL¸ para ambas as categorias de IMC pré-gestacional; aumento da LDL entre as gestantes eutróficas e redução dessa lipoproteína nas mulheres obesas. Já foi descrito aumento de triacilglicerol [54], de LDL [1] e de HDL [55], entre gestantes eutróficas, ao longo da gestação. Farias e colaboradores [50] concluíram que o IMC pré-gestacional representa o principal fator associado à taxa de variação do conteúdo sérico de triacilglicerol e LDL ao longo da gestação. Estes autores concluíram, ainda, que gestantes obesas, comparadas às eutróficas, apresentam taxas de variação mais reduzidas para estes lipídios circulantes. Scifres; Catov e Simhan [56] também encontraram incremento menos acentuado de triacilglicerol e LDL em gestantes obesas e com sobrepeso, comparadas às eutróficas, entre o primeiro e segundo trimestres da gestação.

A variabilidade desses achados corrobora o reconhecimento de que os efeitos da obesidade pré-gestacional sobre o metabolismo lipídico materno não estão totalmente esclarecidos [17]. Bozkurt e colaboradores [52] sugeriram que o excesso de triacilglicerol serve de substrato para síntese de pequenas partículas de LDL. A hipertrigliceridemia não fisiológica, no início da gestação, precipitada pela obesidade pré-gestacional e pela resistência à insulina, poderia alterar o metabolismo lipídico normal, induzindo a utilização inadequada do excesso de triacilglicerol, aumentando a VLDL e a formação de

LDL. A elevação do conteúdo de triacilglicerol na molécula da LDL, aumentando sua densidade, poderia reduzir a atividade da lipase hepática e, adicionalmente, interferir no perfil lipídico de gestantes obesas. De qualquer forma, a influência das variações do perfil lipídico materno ao longo da gestação, sobre os desfechos fetais, inclusive àqueles adversos, permanece exigindo estudos adicionais, envolvendo, especialmente, grupos de gestantes obesas sem comorbidades.

Além do IMC pré-gestacional ser capaz de alterar o perfil de lipoproteínas se reconhece a sua influência no perfil de AG maternos, ao longo da gestação [57]. De fato, nossos resultados indicaram que entre as mulheres que iniciaram a gestação com obesidade, comparadas às eutróficas, o conteúdo de EPA foi mais elevado, mesmo frente aos teores mais reduzidos do seu precursor (ALA). Também verificamos, ao final da gestação que estas mulheres permaneceram com quantidades circulantes de EPA mais elevadas (1,7 vezes), assim como também apresentaram valores relativos ao total de AG da família n-3 quase duas vezes maiores, e de AA, 1,5 vezes superiores.

Estudos anteriores mostraram quantidades mais reduzidas de ALA [19] e mais elevadas de AA [56] em gestantes obesas, comparadas às eutróficas, durante a fase anabólica da gestação, corroborando nossos achados. Entretanto, Scifres, Catov e Simhan [56] não identificaram diferenças nas concentrações de ALA e EPA entre os grupos, tanto no primeiro, quanto no segundo trimestre gestacional. Enquanto Vidakovic e colaboradores [19] encontraram, no segundo trimestre da gestação, maiores conteúdos de AG n-6 total e menores de LA e EPA. Estes autores reconheceram, ainda, a necessidade de estudos adicionais destinados a explorar associações entre o IMC materno e ingestão de AG.

Quando analisamos as modificações no conteúdo de AG entre o primeiro e terceiro trimestres da gestação, verificamos que as mulheres com obesidade pré-gestacional apresentaram aumento mais significativo nas quantidades circulantes de LA e ALA. De outro modo, enquanto os teores de AA, assim como a atividade estimada da delta-5-dessaturase, também aumentaram entre as gestantes obesas, para as eutróficas, os valores deste AGPICL e da atividade da enzima, ao final da gestação, se mostraram mais reduzidos do que no primeiro trimestre do período.

Há referências de que gestantes eutróficas, ao longo da gestação, apresentam aumento nos teores circulantes de ALA [58-60] e de LA [58,60], assim como elevação [58,60] no conteúdo total de AG n-6 e aumento [58,60] ou manutenção dos teores totais de AG n-3 [59]. Adicionalmente, Herrera e colaboradores [59] apontaram redução no conteúdo circulante de AA ao longo da gestação destas mulheres, no entanto, Pinto e colaboradores [58], quando

avaliaram o perfil sérico de AG de gestantes eutróficas, em cada terço da gestação, encontraram, de forma distinta aos nossos resultados, elevação mais significativa de AA entre o primeiro e terceiro trimestres. Outros autores já haviam descrito ocorrer aumento nos teores de AA entre gestantes com peso adequado [60].

Por outro lado, poucos estudos foram identificados tratando da avaliação comparativa do perfil de AG entre gestantes eutróficas e obesas, ao longo da gestação. Scifres, Catov e Simhan [56], por exemplo, não observaram diferenças na variação do conteúdo de ALA e EPA de gestantes com e sem obesidade pré-gestacional, avaliado no início e ao final da primeira metade da gestação

O conteúdo de AG no plasma tem sido descrito como indicador de ingestão dietética recente (últimas duas semanas) destes compostos [61]. É possível supor que parte da variabilidade entre todos estes achados se justifique por diferenças no consumo de fontes alimentares distintas de AGPI [9]. Em nosso estudo, o acompanhamento nutricional mais frequente, dirigido às mulheres obesas, referido anteriormente, pode ter contribuído para maior adequação no consumo peixes, verificado entre gestantes obesas, especialmente no último trimestre da gestação (dados não apresentados), justificando os maiores teores circulantes de AGPI n-3 neste grupo.

De qualquer forma, estão amplamente descritas alterações metabólicas e nas funções endócrinas do tecido adiposo, decorrentes da obesidade, implicando, inclusive, no aumento de ácidos graxos não esterificados circulantes durante a gestação [14]. Assim, também cabe analisar as variações observadas, neste estudo, no perfil sérico de AG de gestantes obesas e eutróficas, sob a ótica destas modificações metabólicas produzidas pelo excesso de massa adiposa.

É reconhecido o envolvimento das enzimas Δ5D e Δ6D na síntese dos AGPICL AA, EPA e DHA. Apesar de estas dessaturases apresentarem afinidade preferencial por substratos da família n-3, quando há maior disponibilidade de LA, pode ocorrer prejuízo na dessaturação de ALA para EPA e DHA [62]. Esta mudança na preferência das dessaturases, aumenta a síntese de AA, que é precursor de eicosanoides com propriedades predominantemente pró-inflamatórias [63]. Em nosso estudo, tanto gestantes eutróficas quanto obesas apresentaram elevadas concentrações de LA e AA, entretanto, apenas as obesas maiores teores de EPA e menor conteúdo de ALA, além de maior atividade da Δ5D. É possível supor que a atividade aumentada desta dessaturase justifique a redução do conteúdo do seu substrato preferencial (AGPI n-3, ALA) e aumento do EPA no soro das gestantes obesas. A produção aumentada deste AGPICL da família n-3 poderia

configurar ajuste metabólico positivo para estas mulheres, tendo em vista ser capaz de favorecer a síntese de eicosanoides que produzem resposta pró-inflamatória menos acentuada. Neste contexto, os efeitos do estado de inflamação crônica de baixa intensidade, característico da obesidade poderiam ser minimizados [63-65].

A participação de AGPICL como ligantes de reguladores transcricionais da expressão de genes tem sido descrita. A este respeito há referências acerca do envolvimento do AA na promoção da adipogênese, enquanto EPA e DHA estariam associados a processos metabólicos e celulares promotores de efeitos anti-obesogênicos [66-68]. Adicionalmente, ainda como ligantes de receptores nucleares (PPAR, peroxisome proliferator-activated receptors), participam de importantes mecanismos reguladores da atividade inflamatória [66]. Neste contexto, cabe considerar que, no primeiro trimestre da gestação, quando ocorre estímulo para deposição de AG no tecido adiposo, o maior número de adipócitos nas gestantes obesas é capaz de gerar excesso de marcadores inflamatórios [69]. Maior conteúdo circulante de EPA, verificado nas gestantes obesas investigadas neste estudo, poderia constituir mecanismo de ajuste destinado a neutralizar este processo.

Nossos resultados não apontaram diferenças significativas nos teores de AG no sangue do cordão umbilical dos conceptos de gestantes obesas e eutróficas, mesmo tendo sido verificado, no plasma daquelas com obesidade pré-gestacional, ao final da gestação, conteúdo mais elevado de EPA e totais de AG n-3, assim como de AA.

O terceiro trimestre gestacional é caracterizado por hiperlipidemia fisiológica, aumentando a disponibilidade de AG maternos para transferência placentária, principalmente de AGPICL [70]. O estrogênio, produzido em grande quantidade durante a gestação, modifica a ação das dessaturases (Δ5D e Δ6D), sugerindo que a produção dos derivados de cadeia longa, a partir dos AGE, pode ser sincronizada com a fase da gravidez e demanda máxima fetal [71]. Por outro lado, se reconhece existir prioridade entre os AGPI que são transferidos para o feto, obedecendo à sequência: AA> DHA> ALA> LA [71, 72]. Entretanto, quando a disponibilidade de AA aumenta, a ordem de prioridade tende a ser alterada, passando para: DHA> ALA> LA> AA [72].

Em gestantes obesas, que apresentam teores de estrogênio mais elevados[73], a produção de AA, a partir de seus precursores, também se apresentaria aumentada, implicando na possibilidade de modificação da seletividade na transferência placentária de AG. Assim, o transporte destes nutrientes para o feto poderia ser ajustado. De fato, se reconhece que os mecanismos envolvidos no transporte placentário de AG constituem

importantes alvos de regulação materno-fetal, inclusive relacionados ao controle do peso de recém-nascido, envolvendo tanto a promoção quanto a limitação da transferência destes compostos lipídicos [53].

Na presente investigação, não identificamos correlações entre o conteúdo de AG no plasma materno e no plasma ou eritrócito do cordão, exceto para os AGMI, cujos valores plasmáticos maternos no último trimestre da gestação mostraram correlação positiva com o conteúdo deste AG no eritrócito do cordão. Estudos anteriores também indicaram existência de correlação positiva entre AGMI no plasma materno e plasma e eritrócito do cordão [1,60]. No entanto, diferentemente de nossos resultados, também já foram observadas associações positivas entre DHA materno, avaliado em diferentes períodos da gestação, e seu conteúdo no cordão, em ambos os compartimentos sanguíneos; assim como associação negativa entre a quantidade de AA, tanto no início quanto no final da gestação, e a do cordão umbilical [1].

Vlaardingerbroek e Hornstra [60] concluíram que o conteúdo de AGE e de AGPICL no sangue do cordão apresenta associação com os teores destes compostos nos fosfolipídeos eritrocitários maternos, no início da gestação. É possível que as análises em plasma materno, efetuadas em nosso estudo tenham limitado a sensibilidade para identificação destas correlações. Ademais, não pode ser desconsiderado o reduzido tamanho amostral dessa investigação, que implicou na aplicação de estatística mais conservadora.

Concluímos que a obesidade pré-gestacional implicou em variações nas quantidades circulantes maternas de AGE, não repercutindo, entretanto, sobre o perfil de AG no sangue dos recém-nascidos, tampouco sobre os parâmetros antropométricos ao nascer.

Permanecem necessárias, no entanto, investigações adicionais destinadas a melhor compreensão do impacto das alterações metabólicas características da obesidade, capazes de conduzir a grande variedade de respostas, ainda não consensuais, sobre o perfil lipoproteico e de AG de mulheres que iniciam a gestação apresentando esta enfermidade.

Referências

1. Meher A, Randhir K, Mehendale S, Wagh G, Joshi S. Maternal fatty acids and their association with birth outcome: a prospective study. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147359.

2. Harris WS, Baack ML. Beyond building better brains: bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity.*J Perinatol*. 2015;35 (1):1-7.

3. Guillou H, Zadravec D, Martin PG, Jacobsson A. The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: Insights from transgenic mice. *Prog Lipid Res*. 2010;49(2):186-99.

4. Benatti P, Peluso G, Nicolai R, Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Coll Nutr*. 2004;23(4):281-302.

5. Kabaran S, Besler HT. Do fatty acids affect fetal programming? *J Health Popul Nutr*. 2015;33:14.
6. Haggarty P.Meeting the fetal requirement for polyunsaturated fatty acids in pregnancy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(2):151-5.

7. Innis SM. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):734S-41S.

8. Akbari Z, Mansourian M, Kelishadi R.Relationship of the intake of different food groups by pregnant mothers with the birth weight and gestational age: Need for public and individual educational programs. *J Educ Health Promot*. 2015;4:23.

9. De Vriese SR, Matthys C, De Henauw S, De Backer G, Dhont M, Christophe A. Maternal and umbilical fatty acid status in relation to maternal diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;67(6):389-96.

10. Díaz-Arguelles Ramírez-Corría V. Deficiencia de ácidos grasos esenciales en el feto y en el recién nacido pretérmino.*Rev Cubana Pediatr*. 2001;73(1):43-50.

11. Bartels Ä, Egan N, Broadhurst DI, Khashan AS, Joyce C, Stapleton M, et al. Maternal serum cholesterol levels are elevated from the 1st trimester of pregnancy:

a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(8):747-52.

12. Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;26(2):109-27.

13. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):255-75.

14. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4231-7.

15. Butte NF.Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(Suppl 5):1256S-61S.

16. Segovia SA, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *Biomed Res Int*. 2014;2014:418975.

17. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(4):515-25.

18. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621-38.

19. Vidakovic AJ, Jaddoe VW, Gishti O, Felix JF, Williams MA, Hofman A, et al. Body mass index, gestational weight gain and fatty acid concentrations during pregnancy: the Generation R Study. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(11):1175-85.

20. Oliveira ORC, Santana MG, Santos FS, Conceição FD, Sardinha FL, Veiga GV, 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*. 2012;11:157.

21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional de saúde: 2013. Ciclos de vida: Brasil e grandes regiões, Coordenação de Trabalho e Rendimento, 2015. Disponível em:

<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94522.pdf> Acesso em: 13 out 2016.

22. Agrawal S, Singh A. Obesity or underweight-what is worse in pregnancy? *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(6):448-52.

23. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, Gruslin A, Adamo KB. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):16153-85.

24. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, Graf K, Vetter K, Abou-Dakn M, et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med.* 2011;28(9):1053-9.

25. Jansson T, Powell TL. IFPA 2005 Award in Placentology Lecture. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? -- a review. *Placenta*. 2006;27(Suppl A):S91-7.

26. World health organization (WHO) Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation, Geneva. 2002.

27. Institute of medicine (IOM). National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. The National Academies Press. Washington (DC). The National Academies Press. 2009.

28. Fowden AL, Sferruzzi, Perri AN, Coan PM, Constancia M, Burton GJ. Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation. *J Physiol*. 2009;587(14):3459-72.

29. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman D, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014; 384(9946):857-68.

30. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6): 499-502.

31. Association of official analytical chemists (AOCS). Direct methylation of lipids in foods by alkali hydrolysis. Sampling and Analyses of Commercial Fats and Oils. 2011.

32. Vessby B, Gustafsson IB, Tengblad, S, Boberg M, Andersson, A. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 967(1):183-95.

33. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução CNS no. 466, de 12 de dezembro de 2012, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991. DOU nº 12. Brasília: DF, S1:59. 2013. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm> Acesso em: 10 out. 2013

34. Fraga ACSA, Theme Filha MM. Factors associated with gestational weight gain in pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil, 2008. *Cad Saude Publica*. 2014;30(3): 633-44.

35. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil 2014, São Paulo. Disponível em: <http://www.abep.org/> Acesso em: 22 jan. 2017.

36. Berglund SK, García-Valdés L, Torres-Espinola FJ, Segura MT, Martínez-Zaldívar C, et al. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). *BMC Public Health*. 2016;16(1):207.

37. Tanvig M, Vinter CA, Jørgensen JS, Wehberg S, Ovesen PG, Beck-Nielsen H, et al. Effects of lifestyle intervention in pregnancy and anthropometrics at birth on offspring metabolic profile at 2.8 years: results from the Lifestyle in Pregnancy and Offspring (LiPO) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):175-83.

38. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*.2013**;**309(22):2362-70.

39. Radulescu L, Munteanu O, Popa F, Cirstoiu M. The implications and consequences

of maternal obesity on fetal intrauterine growth restriction.. *J MedLife.* 2013**;**6(3):292-8.

40. Altmäe S, Segura MT, Esteban FJ, Bartel S, Brandi P, Irmler M, et al. Maternal pre-pregnancy obesity is associated with altered placental transcriptome. *PLoS One*. 2017;12(1):p.e0169223.

41. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 2013*;*21(5):1046-55.

42. Wallace JM, Horgan GW, Bhattacharya S. Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in women delivering singleton babies. *Placenta.* 2012*;* 33(8): 611-8.

43. Flick AA, Brookfield KF, de la Torre L, Tudela CM, Duthely L, González-Quintero VH. Excessive weight gain among obese women and pregnancy outcomes. *Amer J Perinatol*. 2010;27(4):333-8.

44. Santos MMAS, Baião MR, Barros DC, Pinto AA, Pedrosa PM, Saunders C. Estado nutricional pré-gestacional, ganho de peso materno, condições da assistência pré-natal e desfechos perinatais adversos entre puérperas adolescentes. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(1):143-54.

45. Barbas DS, Costa AJL, Luiz RR, Kale PL. Determinantes do peso insuficiente e do baixo peso ao nascer na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, 2001. *Epidemiol Serv Saúde*. 2009;18(2):161-70.

46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-Natal de Alto Risco**.** Série A. Normas e Manuais Técnicos. 5ª edição. Brasília: DF, 2012

47. Santos MMAS, Barros DC, Nogueira JL, Baião MR, Saunders C. Impact of an intervention nutrition program during prenatal on the weight of newborns from teenage mothers. *Nutr Hosp.* 2013;28(6):1943-50.

48. Carvalho Padilha P, Accioly E, Chagas C, Portela E, Da Silva CL, Saunders C.

Birth weight variation according to maternal characteristics and gestational weight gain in Brazilian women. *Nutr Hosp*. 2009;24(2):207-12.

49. Frederick IO, Williams MA, Sales AE, Martin DP, Killien M. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. *Matern Child Health J.* 2008;12(5):557-67.

50. Farias D, Franco-Sena A, Vilela A, Lepsch J, Mendes R, Kac G. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort. *BJOG*. 2016;123(4): 570-8.

51. Boghossian N, Mendola P, Liu A, Robledo C, Yeung E. Maternal serum markers of lipid metabolism in relation to neonatal anthropometry.J Perinatol. 2017. [Epub ahead of print]

52. Bozkurt L, Göbl C, Hörmayer A, Luger A, Pacini G, Kautzky-Willer A. The impact of preconceptional obesity on trajectories of maternal lipids during gestation. *Sci Rep*. 2016;6:29971.

53. Dubé E, Gravel A, Martin C, Desparois G, Moussa I, Ethier-Chiasson M, et al. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod*. 2012;87(1):1-11.

54. Ywaskewycz Benitez LM, Bonneau G, Castillo Rascón MS, Rene Pedrozo W. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. Rev Chil *Obstet Ginecol*. 2010; 75(4): 227 - 33.

55. Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids Health Dis*. 2010;9:58.

56. Scifres CM, Catov JM, Simhan HN. The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles. *Obesity.* 2014;22(3):932-8.

57. Cinelli G, Fabrizi M, Ravà L, Ciofi Degli Atti M, Vernocchi P, Vallone C, et al. Influence of maternal obesity and gestational weight gain on maternal and foetal lipid profile. *Nutrients.* 2016;8(6):E368.

58. Pinto T, Farias D, Rebelo F, Lepsch J, Vaz J, Kac G, et al. Lower inter-partum

interval and unhealthy life-style factors are inversely associated with n-3 essential fatty acids changes during pregnancy: a prospective cohort with Brazilian women. *PLoS One*. 2015;10(3): e0121151.

59. Herrera E, Ortega H, Alvino G, Giovannini N, Amusquivar E, Cetin I. Relationship between plasma fatty acid profile and antioxidant vitamins during normal pregnancy. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(9):1231-38.

60. Vlaardingerbroek H, Hornstra G. Essential fatty acids in erythrocyte phospholipids during pregnancy and at delivery in mothers and their neonates: comparison with plasma phospholipids.*PLEFA.* 2004;71(6):363-374.

61. Skeaff CM, Hodson L, McKenzie JE. Dietary-induced changes in fatty acid composition of human plasma, platelet, and erythrocyte lipids follow a similar time course. *J Nutr.* 2006;136(3):565–9.

62. Domenichiello A, Kitson A, Chen C, Trépanier M, Stavro P, Bazinet, R. The effect of linoleic acid on the whole body synthesis rates of polyunsaturated fatty acids from α-linolenic acid and linoleic acid in free-living rats. *The Journal of nutritional biochemistry*.2016;30:167-176.

63. Calder P. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *European Journal of Pharmacology*. 2011;668:S50-8.

64. Docanto, M. M. et al. Obesity-Associated Inflammatory Cytokines and Prostaglandin E2 Stimulate Glucose Transporter mRNA Expression and Glucose Uptake in Primary Human Adipose Stromal Cells. J Interferon Cytokine Res, v.35, p.600-5, 2015.

65. Christian, L. M.; Porter, K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. *Cytokine*, v. 70, p. 134-40, 2014.

66. Echeverría F, Ortiz M, Valenzuela R, Videla L. Long-chain polyunsaturated fatty acids regulation of PPARs, signaling: relationship to tissue development and aging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016;114: 28-34.

67. Belchior T, Paschoal V, Magdalon J, Chimin P, Farias T, Deshaies Y, et al. Omega-3 fatty acids protect from diet-induced obesity, glucose intolerance, and adipose tissue inflammation through PPARγ-dependent and PPARγ-independent actions. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015;59(5):957-67.

68. Muhlhausler B, Ailhaud G. Omega-6 polyunsaturated fatty acids and the early origins of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*2013;20(1):56-61.

69. Pendeloski KP, Ono E, Torloni MR, Mattar R, Daher S. Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association. *Am J Reprod Immunol*. 2017. [Epub ahead of print]

70. Desoye G, van Poppel M. The feto-placental dialogue and diabesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(1):15-23.

71. Duttaroy A. Transport of fatty acids across the human placenta: a review. *Prog Lipid Res. 2*009;48(1):52-61.

72. Haggarty P, Page K, Abramovich D, Ashton J, Brown D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta.*Placenta*. 1997;18(8):635-42.

73. Waller K, Dawson, E. Relationship between maternal obesity and adverse pregnancy outcomes. In: The Impact of Maternal Nutrition on the Offspring. *Karger Publishers*. 2005; 55:197-211.

7. CONCLUSÃO

Neste estudo identificamos um conteúdo mais elevado de AGPICL (EPA e AA) no compartimento sanguíneo de mulheres que iniciaram a gestação com obesidade, assim como, aumento na quantidade circulante dos AGE (LA e ALA) e AA entre 1º e 3º trimestre de gestação. Adicionalmente, identificamos menores concentrações de triacilglicerol, LDL e VLDL no soro das gestantes obesas, quando comparadas às eutróficas, no último trimestre da gestação.

Concluímos que obesidade pré-gestacional implicou em variações nas quantidades circulantes maternas de AGE e lipoproteínas, não repercutindo, entretanto, sobre o perfil de AG no sangue dos recém-nascidos, tampouco sobre os parâmetros antropométricos ao nascer.

Permanecem necessárias investigações adicionais destinadas a melhor compreensão do impacto das alterações metabólicas características da obesidade, capazes de conduzir a grande variedade de respostas, ainda não consensuais, sobre o perfil lipoproteico e de AG de mulheres que iniciam a gestação apresentando esta enfermidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP). **Critério de classificação econômica Brasil 2014**, São Paulo. Disponível em: <http://www.abep.org/> Acesso em: 22 jan. 2017

ADANE, A.A.; MISHRA, G.D.; TOOTH, L.R. Maternal pre-pregnancy obesity and childhood physical and cognitive development of children: a systematic review. **International Journal of Obesity**, v.40, n.11. p.1608-1618, 2016.

AGRAWAL, S.; SINGH, A. Obesity or underweight—What is worse in pregnancy?. **Journal of Obstetrics and Gynaecology of India**, v. 66, n. 6, p. 448-452, 2016.

AHLSSON, F. et al. Insulin resistance, a link between maternal overweight and fetal macrosomia in nondiabetic pregnancies. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 74, n. 4, p. 267-274, 2010.

AKBARI, Z.; MANSOURIAN, M.; KELISHADI, R. Relationship of the intake of different food groups by pregnant mothers with the birth weight and gestational age: need for public and individual educational programs. **Journal of Education and Health Promotion**, v. 4, p. 23, 2015.

ALTMÄE, S. et al. Maternal Pre-Pregnancy Obesity Is Associated with Altered Placental Transcriptome. **PloS one**, v. 12, n. 1, p. e0169223, 2017.

ALVAREZ, J.J. et al. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. **Journal of Lipid Research**, v. 37, n. 2, p. 299-308, 1996.

ASHLEY-MARTIN, J. et al. Prenatal exposure to phthalates, bisphenol A and perfluoroalkyl substances and cord blood levels of IgE, TSLP and IL-33.**Environmental Research**, v. 140, p. 360-308, 2015.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS (AOCS). Direct methylation of **lipids in foods by alkali hydrolysis**. Sampling and Analyses of Commercial Fats and Oils 2011.

ASVANARUNAT, E. Prevalence of adverse outcomes in overweight and obese women delivered at lerdsin hospital. **Bulletin of the Department of Medical Services**, v. 39, n. 3, p. 218-224, 2014.

ATHUKORALA, C. et al. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 10, p. 56, 2010.

AUNE, D. et al. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death. **Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 15, p. 1536-1546, 2014.

AYYAD, C.; ANDERSEN, T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. **Obesity Reviews**, v. 1, n. 2, p. 113-119, 2000.

BALOGUN, K. A.; CHEEMA, S. K. The expression of neurotrophins is differentially regulated by omega-3 polyunsaturated fatty acids at weaning and postweaning in C57BL/6 mice cerebral cortex. **Neurochemistry International**, v. 66, p. 33-42, 2014.

BARTELS, Ä. et al. Maternal serum cholesterol levels are elevated from the 1st trimester of pregnancy: a cross-sectional study. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 32, n. 8, p. 747-752, 2012.

BASARAN, A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. **Reproductive Sciences**, v. 16, n. 5, p. 431-437, 2009.

BASU, J. K.; JEKETERA, C. M.; BASU, D. Obesity and its outcomes among pregnant South African women. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 110, n. 2, p. 101-104, 2010.

BELCHIOR, T. et al. Omega-3 fatty acids protect from diet-induced obesity, glucose intolerance, and adipose tissue inflammation through PPARγ-dependent and PPARγ-independent actions**. Molecular Nutrition and Food Research**, v. 59, n. 5, p. 957-967, 2015.

BENATTI, P. et al. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 23, n. 4, p. 281-302, 2004.

BERGER, J.; MOLLER, D. E.The mechanisms of action of PPARs.**Annual Review of Medicine**, v. 53, n. 1, p. 409-435, 2002.

BERGLUND, S.K. et al. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, p. 207, 2016.

BIRON-SHENTAL, T. et al. Hypoxia regulates the expression of fatty acid–binding proteins in primary term human trophoblasts. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 197, n. 5, p. 516.e1-e6, 2007.

BJERMO, H.; LIND, S.; RASMUSSEN, F. The educational gradient of obesity increases among Swedish pregnant women: a register-based study. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 315, 2015.

BOGHOSSIAN, N. et al. Maternal serum markers of lipid metabolism in relation to neonatal anthropometry. **Journal of Perinatology**, 2017. [Epub ahead of print]

BOLTON, J.L.; BILBO, S.D. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 16, n. 3, p. 307, 2014.

BOZKURT, L. et al. The impact of pre conceptional obesity on trajectories of maternal lipids during gestation. **Scientific Reports**, v. 6, p. 29971, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada. Manual Técnico. Brasília: DF, 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pre_natal_puerperio_3ed.pdf> Acesso em: 25 mar 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução CNS nº. 466, de 12 de dezembro de 2012**, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991. DOU nº 12. Brasília: DF, S1:59, 2013. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm >Acesso em: 10 out. 2013

BRETT, K. E. et al. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: The role of the placenta. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 9, p. 16153-16185, 2014.

BRETT, K.E. et al. Placenta nutrient transport-related gene expression: the impact of maternal obesity and excessive gestational weight gain. **The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 29, n. 9, p. 1399-1405, 2016.

BROCK, R. S.; FALCÃO, M.C. Avaliação nutricional do recém-nascido: limitações dos métodos atuais e novas perspectivas. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 26, n. 1, p. 70-76, 2008.

BUTTE, N.F. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 5 Supp, p. 1256S-1261S, 2000.

CALDER, P. C. et al. Essential fats for future health. Proceedings of the 9th Unilever Nutrition Symposium, 26-27 May 2010. **European Journal Clinical Nutrition**, v. 64, p. S1-13, 2010.

CALDER, P. C. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. **European Journal of Pharmacology**, v. 668, p. S50-S58, 2011.

CAMPBELL, F. M. et al. Detection and cellular localization of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta. **Placenta**, v. 19, n. 5-6, p. 409-415, 1998.

CAMPBELL, F.M.; GORDON, M.J.; DUTTA-ROY, A.K. Preferential uptake of long chain polyunsaturated fatty acids by isolated human placental membranes. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 155, n. 1, p. 77-83, 1996.

CARVALHAES, M. A. B. L. et al. Sobrepeso pré-gestacional associa-se a ganho ponderal excessivo na gestação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 11, p. 523-529, 2013.

CATALANO, P. M. Management of obesity in pregnancy. **Obstetrics and Gynecology**, v. 109, n. 2, Part 1, p. 419-433, 2007.

CATALANO, P.M. et al. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. **Diabetes Care**, v. 32, p. 1076-1080, 2009.

CHATZI, L. et al. Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. **American Journal of Epidemiology**, v. 170, n. 7, p. 829-836, 2009.

CHIAVAROLI, V. et al. Incidence of infants born small-and large-for-gestational-age in an Italian cohort over a 20-year period and associated risk factors. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 42, n. 1, p. 42, 2016.

CHRISTIAN, L.; PORTER, K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. **Cytokine**, v. 70, n. 2, p. 134-140, 2014.

CIDADE, D. G.; MARGOTTO, P. R.; PERAÇOLI, J. C. Obesidade e sobrepeso pré-gestacionais: prevalência e principais complicações maternas. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 22, p. S169-S182, 2011.

CINELLI, G. et al. Influence of maternal obesity and gestational weight gain on maternal and foetal lipid profile. **Nutrients**, v. 8, n. 6, p. 368, 2016.

CLARKE, S. D. et al. Fatty acid regulation of gene expression: a genomic explanation for the benefits of the mediterranean diet. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 967, p. 283-298, 2002.

CLAUSEN, T. et al. Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. **European Journal of Endocrinology**, v. 153, n. 6, p. 887-894, 2005.

CNATTINGIUS, S. et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. **Journal of the American Medical Association**, v. 309, n. 22, p. 23620-2370, 2013.

CORREIA, L. L. et al. Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 133-145, 2011.

COSTA, B. M. F.; PAULINELLI, R. R.; BARBOSA, M. A. Association between maternal and fetal weight gain: cohort study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 130, n. 4, p. 242-247, 2012.

DE CURTIS, M.; RIGO, J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. **Acta Paediatrica**, v. 93, n. 12, p. 1563-1568, 2004.

DE VRIESE, S. R. et al. Maternal and umbilical fatty acid status in relation to maternal diet. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 67, n. 6, p. 389-396, 2002.

DESOYE, G. et al. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 64, n. 4, p. 704-712, 1987.

DÍAZ-ARGUELLES RAMÍREZ-CORRIA, V. Deficiencia de ácidos grasos esenciales en el feto y en el recién nacido pretérmino. **Revista Cubana de Pediatria**, v. 73, n. 1, p. 43-50, 2001.

DOCANTO, M. M. et al. Obesity associated inflammatory cytokines and prostaglandin E2 stimulate glucose transporter mRNA expression and glucose uptake in primary human adipose stromal cells. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, v. 35, n. 8, p. 600-605, 2015.

DOMENICHIELLO, A. et al. The effect of linoleic acid on the whole body synthesis rates of polyunsaturated fatty acids from α-linolenic acid and linoleic acid in free-living rats. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 30, p. 167-176, 2016.

DOS SANTOS, E. et al. The roles of leptin and adiponectin at the fetal-maternal interface in humans. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 24, n. 1, p. 47-63, 2015.

DUBE, E. et al. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. **Biology of Reproduction**, v. 87, n. 1, p. 14, 2012.

DUTTA-ROY, A. K. Cellular uptake of long-chain fatty acids: role of membrane-associated fatty-acid-binding / transport proteins. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 57, n. 10, p. 1360-1372, 2000.

DUTTAROY, A.K. Transport of fatty acids across the human placenta: a review. **Progress in lipid research**, v. 48, n. 1, p. 52-61, 2009.

ECHEVERRÍA, F. et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids regulation of PPARs, signaling: Relationship to tissue development and aging. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 114, p. 28-34, 2016.

ELEUTÉRIO, B. M. et al. Maternal nutritional profile and neonatal nutritional status in the city of Pará de Minas - MG. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 23, n. 3, p. 311-317, 2013.

EPPEL, G. A. et al. Progression of cardiovascular and endocrine dysfunction in a rabbit model of obesity. **Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension**, v. 36, n. 7, p. 588-595, 2013.

FALCÃO, M. C.; CARDOSO, L. E. M. B. Avaliação nutricional do recém-nascido pré-termo. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 16, n. 4, p. 144-147, 2001.

FARIAS, D.R. et al. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 123, n. 4, p. 570-578, 2016.

FLICK, A. et al. Excessive weight gain among obese women and pregnancy outcomes. **American journal of perinatology**, v. 27, n. 04, p. 333-338, 2010.

FOWDEN, A. et al. Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation. **The Journal of physiology**, v. 587, n. 14, p. 3459-3472, 2009.

FRAGA, A. C. S. A.; THEME FILHA, M. M. Factors associated with gestational weight gain in pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil, 2008. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 3, p. 633-644, 2014.

FREDERICK, I. et al. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. **Maternal and child health journal**, v. 12, n. 5, p. 557-567, 2008.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

FRIIS, M. et al. Newborn body fat: associations with maternal metabolic state and placental size. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e57467, 2013.

GACCIOLI, F. et al. Placental transport in response to altered maternal nutrition. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 4, n. 2, p. 1-15, 2012.

GADELHA, P. S. et al. Obesidade e gestação : aspectos obstétricos e perinatais. **FEMINA**, v. 37, n.1, p1-4, 2009.

GAILLARD, R. et al. Childhood health consequences of maternal obesity during pregnancy: a narrative review. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 69, n. 3-4, p. 171-180, 2016

GAILLARD, R. et al. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. **Obesity**, v. 21, n. 5, p. 1046-1055, 2013.

GAILLARD, R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. **European Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 11, p. 1141-1152, 2015.

GAUDET, L. et al. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia : a systematic review and meta-analysis. **Biomed Research International**, v. 2014, p.640291, 2014.

GAUSTER, M. et al. Dysregulation of placental endothelial lipase and lipoprotein lipase in intrauterine growth-restricted pregnancies. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92, n. 6, p. 2256-2263, 2007.

GUEBRE-EGZIABHER, F. et al. Nutritional intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio increases adiponectin concentration and fatty acid oxidation in healthy subjects. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, n. 11, p. 1287-1293, 2008.

GUESNET, P.; ALESSANDRI, J.-M. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS) – Implications for dietary recommendations. **Biochimie**, v. 93, n. 1, p. 7-12, 2011.

GUILLOU, H. et al. The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: insights from transgenic mice. **Progress in Lipid Research**, v. 49, n. 2, p. 186-199, 2010.

HAGGARTY, P. Fatty acid supply to the human fetus. **Annual Review of Nutrition**, v. 30, p. 237-255, 2010.

HAGGARTY, P. Meeting the fetal requirement for polyunsaturated fatty acids in pregnancy. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 17, n. 2, p.

151-155, 2014.

HARRIS, W. S.; BAACK, M. L. Beyond building better brains: bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. **Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association**, v. 35, n. 1, p. 1-7, 2015.

HEERWAGEN, M. J. R et al. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 299, n. 3, p. R711-R722, 2010.

HERRERA, E. et al. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. **Hormone Research**, v. 65, n. 3, p. 59-64, 2006.

HERRERA, E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. **Endocrine**, v. 19, n. 1, p. 43-55, 2002.

HERRERA, E.; DESOYE, G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 26, n. 2, p. 109-127, 2016.

HERRERA, E.; ORTEGA-SENOVILLA, H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy–are these the cause of the problem? **Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 24, n. 4, p. 515-525, 2010.

HESLEHURST. N. et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 9, n. 6, p. 635-683, 2008.

HIGA, R.; JAWERBAUM, A. Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 2338-2350, 2013.

HILL, J.O.; WYATT, H.R.; MELANSON, E.L. Genetic and environmental contributions to obesity. **Medical Clinics of North America**, v. 84, n. 2, p. 333-346, 2000.

HINKLE, S.N. et al. Associations between maternal prepregnancy body mass index and child neurodevelopment at 2 years of age. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 10, p. 1312-1319, 2012.

HUDA, S.S.; BRODIE, L.E.; SATTAR, N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. **In: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v.15, n.2, p. 70-76, 2010.

HUNG, T.H.; HSIEH, T.T. Pregestational body mass index, gestational weight gain, and risks for adverse pregnancy outcomes among Taiwanese women: A retrospective cohort study. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 55, n. 4, p. 575-581, 2016.

INNIS, S. M. Fatty acids and early human development. **Early Human Development**, v. 83, n. 12, p. 761-766, 2007.

INNIS, S. M. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 3, p. 734S-741S, 2014.

INNIS, S. M. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. **The Journal of Pediatrics**, v. 143, n. 4, p. 1-8, 2003.

INNIS, S. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. **Maternal and Child Nutrition**, v. 7, n.S2, p. 112-123, 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM).National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. The National Academies Press. Washington (DC): **The National Academies Press**, 2009

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa nacional de saúde: 2013. Ciclos de vida: **Brasil e grandes regiões, coordenação de trabalho e rendimento**, 2015. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94522.pdf> Acesso em: 13 out 2016.

JANSSEN, C. I.; KILIAAN, A. J. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. **Progress in Lipid Research**, v. 53, p. 1-17, 2014.

JANSSON, T.; POWELL, T. L. IFPA 2005 Award in Placentology Lecture. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? A Review. **Placenta**, v. 27, suppl. A, p. S91-S97, 2006.

JOY, S. et al. The impact of maternal obesity on the incidence of adverse pregnancy outcomes in high-risk term pregnancies. **American Journal of Perinatology**, v. 26, n.5, p. 345-349, 2009.

KABARAN, S.; BESLER, H. T. Do fatty acids affect fetal programming? **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 33, p. 14, 2015.

KALK, P. et al. Impact of maternal body mass index on neonatal outcome. **European Journal of Medical Research**, v. 14, n. 5, p. 216, 2009.

KAZANTZIS, M.; STAHL, A. Fatty acid transport proteins, implications in physiology and disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1821, n. 5, p. 852-857, 2012.

KING, J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 5, p. 1218s-1225s, 2000.

KING, J.C.; CASANUEVA, E. Obesity in pregnancy : maternal and neonatal effects.**Perinatología y Reproducción Humana**, v. 21, n. 4, p. 210-217, 2007.

KOLETZKO, B. et al. Long chain polyunsaturated fatty acids and perinatal development. **Acta Paediatricia**, v. 90, p. 460-464, 2001.

KUSHTAGI P. ;ARVAPALLY S. Maternal mid-pregnancy serum triglyceride levels and neonatal birth weight. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 106, n. 3, p. 258-259, 2009.

LAGER, S.; POWELL, T. L. Regulation of nutrient transport across the placenta. **Journal of Pregnancy**, v. 2012, 2012.

LARQUE, E. et al. In vivo investigation of the placental transfer of 13C labeled fatty acids in humans. **Journal of Lipid Research**, v. 44, n. 1, p. 49-55, 2003.

LASSANCE, L. et al. Identification of early transcriptome signatures in placenta exposed to insulin and obesity. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 212, n. 5, p. 647. e1-11, 2015.

LASSANCE, L. et al. Obesity-induced down-regulation of the mitochondrial translocator protein (TSPO) impairs placental steroid production. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 1, p. e11-e18, 2014.

LI, N. et al. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on offspring overweight in early infancy. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e82310, 2013.

LINDEGAARD, M. L. S. et al. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression. **Journal of Lipid Research**, v. 47, n. 11, p. 2581-2588, 2006.

MANKUTA, D. et al. Lipid profile in consecutive pregnancies. **Lipids in Health and Disease**, v. 9, n. 1, p. 58, 2010.

MARANO, D. et al. Prevalence and factors associated with nutritional deviations in women in the pre-pregnancy phase in two municipalities of the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. 1, p. 45-58, 2014.

MARCHI, J. et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 8, p. 621-638, 2015.

MARSEGLIA, L. et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 1, p. 378-400, 2015.

MARTIN, C. R. Fatty acid requirements in preterm infants and their role in health and disease. **Clinics in Perinatology**, v. 41, n. 2, p. 363-382, 2014.

MCDONALD, S.D. et al. High gestational weight gain and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 33, n. 12, p. 1223-1233, 2011.

MEHER, A. et al. Maternal fatty acids and their association with birth outcome: a prospective study. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. e0147359, 2016.

MELLER, T. C.; SANTOS, L. C. A. Influência do estado nutricional da gestante na saúde do recém-nascido. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 13, n. 1, p. 31-40, 2009.

MELO, A. S. D. O. et al. Estado nutricional materno, ganho de peso gestacional e peso ao nascer. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, n. 2, p. 249-257, 2007.

MICALLEF, M. et al. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids are negatively associated with obesity. **British Journal of Nutrition**, v. 102, n. 9, p. 1370-1374, 2009.

MINSART, A.F. et al. Neonatal outcomes in obese mothers: a population-based analysis. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 13, n. 1, p. 36, 2013.

MISRA, V.K.; TRUDEAU, S.; PERNI, U. Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of pre pregnancy BMI. **Obesity**, v. 19, n. 7, p. 1476-1481, 2011.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Embriologia Básica**. v. 8, p. 76-78, 2013.

MOUZON, S.H.; LASSANCE, L. Endocrine and metabolic adaptations to pregnancy; impact of obesity. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 24, n. 1, p. 65-72, 2015.

MUDD, L.M. et al. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 91, n. 6, p. 726-735, 2012.

MUDD, M.; HOLZMAN, C.B.; EVANS, R.W. Maternal mid-pregnancy lipids and birthweight. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 94, n. 8, p. 852-860, 2015.

MUHLHAUSLER, B. S.; AILHAUD, G. P. Omega-6 polyunsaturated fatty acids and the early origins of obesity. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity,** v. 20, p. 56-61, 2013.

NELSON, S. M.; MATTHEWS, P.; POSTON, L. Maternal metabolism and obesity: Modifiable determinants of pregnancy outcome. **Human Reproduction Update**, v. 16, n. 3, p. 255-275, 2009.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014.

NOMURA, R. M. Y. et al. Influência do estado nutricional materno, ganho de peso e consumo energético sobre o crescimento fetal, em gestações de alto risco. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 3, p. 107-112, 2012.

NUCCI, L. B. et al. Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n. 6, p. 502-507, 2001.

OGUNBODE, A. M. et al. Obesity: an emerging disease. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 14, n. 4, p. 390-394, 2011.

OGURA, K. et al. High concentration of glucose decreases glucose transporter-1 expression in mouse placenta in vitro and in vivo. **Journal of Endocrinology**, v. 160, n. 3, p. 443-452, 1999.

OLIVEIRA, O. R. C. 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 in Health and Disease**, v. 11, p. 157, 2012.

PADILHA, P.D. et al. Birth weight variation according to maternal characteristics and gestational weight gain in Brazilian women. **Nutrición Hospitalaria**, v. 24, n. 2, p. 207-212, 2009.

PALATIANOU, M. E. et al. Long-term metabolic effects of high birth weight: a critical review of the literature. **Hormone and Metabolic Research**, v. 46, n. 13, p. 911-920, 2014.

PAPACHATZI, E. et al. Pre-pregnancy maternal obesity in Greece: a case–control analysis. **Early Human Development**, v. 93, p. 57-61, 2016.

PARLETTA, N.; MILTE, C. M.; MEYER, B. J. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 5, p. 725-743, 2013.

PENDELOSKI K. et al. Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association. **American Journal of Reproductive Immunology**, 2017. [Epub ahead of print]

PERINI, L. et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6 : metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 6, p. 1075-1086, 2010.

PINTO, T. et al. Lower inter-partum interval and unhealthy life-style factors are inversely associated with n-3 essential fatty acids changes during pregnancy: a prospective cohort with Brazilian women. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0121151, 2015.

POPKIN, B. M.; SLINING, M. M. New dynamics in global obesity facing low- and middle-income countries. **Obesity Reviews**, v. 14, p. 11-20, 2013.

RADULESCU, L. et al. The implications and consequences of maternal obesity on fetal intrauterine growth restriction. **Journal of Medicine and Life**, v. 6, n. 3, p. 292-298, 2013.

RAMSAY, J. E. et al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 9, p. 4231-4237, 2002.

RAPOSO, H. F. Efeito dos ácidos graxos n-3 e n-6 na expressão de genes do metabolismo de lipídeos e risco de aterosclerose. **Revista de Nutricao**, v. 23, n. 5, p. 81-879, 2010.

RASMUSSEN, K. M.; YAKTINE, A. L. **Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines**. Institute of Medicine Pregnancy Weight Guidelines .The National Academies Press, 2009.234 p.

RENQUIST, K. Obesity classification. **Obesity Surgery**, v. 8, n. 4, p. 480, 1998.

RIECK, S.; KAESTNER, K. H. Expansion of β-cell mass in response to pregnancy. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 21, n. 3, p. 151-158, 2010.

RIVERA, H.M.; CHRISTIANSEN, K.J.; SULLIVAN, E.L. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, p. 194, 2015.

ROSARIO, F.J.; POWELL, T.L.; JANSSON, T. Activation of placental insulin and mTOR signaling in a mouse model of maternal obesity associated with fetal overgrowth. **American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 310, n. 1, p. r87-r93, 2016.

SALZER, L.; TENENBAUM-GAVISH, K.; HOD, M. Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). **Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 29, n. 3, p. 328-338, 2015.

SANTOS, M. et al. Impact of an intervention nutrition program during prenatal on the weight of newborns from teenage mothers**. Nutricion Hospitalaria**, v. 28, n. 6, p. 1943-1950, 2013.

SANTOS, R. D. et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.100, n.1, p.1-40, 2013.

SCHAEFER-GRAF, U. M. et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. **Diabetic Medicine**, v. 28, n. 9, p. 1053-1059, 2011.

SCHAIFF, W. T. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ and retinoid x receptor signaling regulate fatty acid uptake by primary human placental trophoblasts. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 7, p. 4267-4275, 2005.

SCIFRES, C.; CATOV, J.; SIMHAN, H. The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles. **Obesity**, v. 22, n. 3, p. 932-938, 2014.

SEGOVIA, S. A. et al. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. **BioMed Research International**, v.2014, p. 418975, 2014.

SINGH, M. Essential fatty acids, DHA and human brain. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 72, n. 3, p. 239-242, 2005.

SIRIMI, N.; GOULIS, D. Obesity in pregnancy. **Hormones**, v. 9, n. 4, p. 299-306, 2010.

SIVAN, E. et al. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. **Diabetes**, v. 48, n. 4, p. 834-838, 1999.

SKEAFF, C.; HODSON, L.; MCKENZIE, J. Dietary-induced changes in fatty acid composition of human plasma, platelet, and erythrocyte lipids follow a similar time course. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 3, p. 565-569, 2006.

SMITH, C.J.; RYCKMAN, K.K. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 8, p. 295, 2015.

STARLING, A.P. et al. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 2, p. 302-309, 2015.

STEIN, A. D.; RAVELLI, A. C.; LUMEY, L. H. Famine, third-trimester pregnancy weight gain, and intrauterine growth: the Dutch Famine Birth Cohort Study. **Human Biology**, v. 67, n. 1, p. 135-150, 1995.

STEPAN, H. et al. Obesity as an obstetric risk factor: does it matter in a perinatal center? **Obesity**, v. 14, n. 5, p. 770-773, 2006.

SVENSSON, H. et al. Body fat mass and the proportion of very large adipocytes in pregnant women are associated with gestational insulin resistance. **International Journal of Obesity**, v. 40, p. 646-653, 2016.

SYSYN, G.D. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. **Pediatric Clinics of North America**, v. 51, n. 3, p. 639-654, 2004.

TAL, R., et al. **Endocrinology of Pregnancy**. 2015 . In: De Groot, L. J.; Beck-Peccoz, P. et al. (Ed.). Endotext. South Dartmouth MA: MDText.com, Inc., 2000. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278962/. Acesso em: 31/03/2017.

TANDA, R. et al. The impact of prepregnancy obesity on children's cognitive test scores. **Maternal and Child Health Journal**, v. 17, n. 2, p. 222-229, 2013.

TANVIG, M. et al. Effects of lifestyle intervention in pregnancy and anthropometrics at birth on offspring metabolic profile at 2.8 years: results from the Lifestyle in Pregnancy and Offspring (LiPO) study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 1, p. 175-183, 2015.

TIAN, C. et al. Excessive weight gain during pregnancy and risk of macrosomia: a meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 1, p. 29-35, 2016.

TOMEDI, L. E. et al. Pre-pregnancy obesity and maternal nutritional biomarker status during pregnancy: a factor analysis. **Public Health Nutrition**, v. 16, n. 8, p. 1414-1418, 2013

VALSAMAKIS, G. et al. The effects of adipose tissue and adipocytokines in human pregnancy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1205, n. 1, p. 76-81, 2010.

VAN STIPHOUT, W.A.H.J.; HOFMAN, A.; DE BRUIJN, A.M. Serum lipids in young women before, during, and after pregnancy. **American Journal of Epidemiology**, v. 126, n. 5, p. 922-928, 1987.

VESSBY, B. et al. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 967, n. 1, p. 183-195, 2002.

VIDAKOVIC, A. J. et al. Body mass index, gestational weight gain and fatty acid concentrations during pregnancy: the Generation R Study. **European Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 11, p. 1175-1185, 2015.

VILLAR, J. et al. Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 167, n. 5, p. 1344-1352, 1992.

VILLAR, J. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, v. 384, n. 9946, p. 857-868, 2014.

VINCENT, H. K.; TAYLOR, A. G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **International Journal of Obesity**, v. 30, n. 3, p. 400-418, 2006.

VLAARDINGERBROEK, H.; HORNSTRA, G. Essential fatty acids in erythrocyte phospholipids during pregnancy and at delivery in mothers and their neonates: comparison with plasma phospholipids. **Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids**, v. 71, n. 6, p. 363-374, 2004.

VRIJKOTTE, T.G.M. et al. Maternal triglyceride levels during early pregnancy are associated with birth weight and postnatal growth. **The Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 5, p. 736-742, 2011.

WALLACE, J. M.; HORGAN, G. W.; BHATTACHARYA, S. Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in women delivering singleton babies. **Placenta**, v. 33, n. 8, p. 611-618, 2012.

WALLER, K.; DAWSON, E. Relationship between maternal obesity and adverse pregnancy outcomes. In: The Impact of Maternal Nutrition on the Offspring. **Karger Publishers**, v.55, p. 197-211, 2005.

WANG, L. F. et al. Relationship between pre-pregnancy body mass index and preterm birth. **Journal of Peking University. Health Sciences**, v. 48, n. 3, p. 414-417, 2016.

WEISSGERBER, T.L.; WOLFE, L.A. Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal-fetal demands. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 31, n. 1, p. 1-11, 2006.

WILD, R.; WEEDIN, E. A.; WILSON, D. Dyslipidemia in pregnancy. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 45, n. 1, p. 55-63, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. **Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation**, Geneva, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser, v. 894, p. 1-253, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Public Health Aspects of Low Birth Weight: Third Report of the Expert Committee on Maternal and Child Health [meeting held in Geneva from 21 to 26 November 1960], 1961.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Obesity and Overweight**. Fact Sheet n°311.Atualizado em jun. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 09 out. 2016.

XIAO, L. et al. Associations of maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with birth outcomes in Shanghai, China. **Scientific Reports**, v. 7, 2017.

YAJNIK, C. S. et al. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 27, n. 2, p. 173-180, 2003.

YWASKEWYCZ BENITEZ, L. M. et al. Perfil lipídico por trimestre de gestaciónen una población de mujeres adultas. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, v. 75, n. 4, p. 227-233, 2010.

ZHU, T. et al. Association between maternal obesity and offspring Apgar score or cord pH: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 5, p. 18386, 2015.

ANEXOS

ANEXO A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO HUCFF/UFRJ

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
((HUCFF/ UFRJ))

Continuação do Parecer: 1.080.665

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Justificativa da Emenda, segunda a pesquisadora:
"Na qualidade de professora Associada, lotada no Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, venho por meio deste solicitar ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde apreciação do projeto de pesquisa intulado "Obesidade materna e biomarcadores moleculares e inflamatórios placentários: estudos de intervenção com óleo de peixe e probióticos", sob minha coordenação, com vistas a inclusão do Centro Municipal de Saúde (CMS) Manoel José Ferreira como instituição coparticipante na pesquisa em questão. Cabe salientar que o referido projeto foi aprovado pelos CEP do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho bem como da Maternidade Escola (ME), ambos da UFRJ, tendo sido iniciado em março do corrente ano. Em razão da priorização do atendimento pré-natal às gestantes de risco intermediário na ME, cujo encaminhamento passou a ser essencialmente por meio do Sistema Nacional de Regulação (SISREG), o número de mulheres que se enquadra nos critérios de inclusão do estudo tem se mostrado insuficiente para alcançar os objetivos propostos, nos limites de execução do projeto, originalmente previstos. A inclusão, como instituição coparticipante, do CMS Manoel José Ferreira, que oferece acompanhamento pré-natal às gestantes de baixo risco, viabilizaria o recrutamento de voluntárias desde o início da gestação bem como seu acompanhamento no parto e puerpério, tendo em vista ser esta Unidade de Saúde conveniada à ME da UFRJ. Na certeza de que os resultados da pesquisa de que trata a presente solicitação também pretendem contribuir para a melhoria da assistência nutricional da população materno infantil assistida pelo Sistema Único de Saúde, reiteramos a apreciação deste pleito."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Nenhuma.

Recomendações:
Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:
Nenhuma.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

Página 02 de 03

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Obesidade materna e biomarcadores moleculares e inflamatórios placentários: estudos de intervenção com óleo de peixe e probióticos

Pesquisador: Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34611513.0.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.080.665

Data da Relatoria: 28/05/2015

Apresentação do Projeto:

Protocolo 159-14. Emenda recebida em 14.5.2015.

Gestantes eutróficas (IMC ¿18,5 e < 25 kg/m2) e obesas (IMC 30 kg/m2) receberão cápsulas de óleo de peixe para consumo três vezes ao dia, após as refeições, contabilizando o total de 360 mg de DHA e 540 mg de EPA, entre a 13a e 36a semanas de gestação, ou receberão sachês de probióticos, para consumo diário, ao acordar, em jejum, contabilizando 2,5 x 109 unidades formadoras de colônia (UFC) de Lactobacillus rhamnosus GG e 2,5 x 109 UFC de Bifidobacterium bifidum, desde a 13a semana, até o final da gestação.Antes do início da suplementação, e no puerpério

Imediato, serão coletadas amostras de sangue materno. Imediatamente após o parto, amostras de sangue do cordão umbilical e fragmentos espessos do parênquima placentário da região central também serão coletadas. Colostro será coletado durante o período de internação, logo após o parto, e o leite maduro, aos 20 dias, 2 e 3 meses após o parto. Medidas para avaliação da antropometria do lactente e da nutriz serão tomadas aos 20 dias, 2 e 3 meses após o parto.

Objetivo da Pesquisa:

Justificativa de emenda.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n.º 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais que permitam ao CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos.
2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

RIO DE JANEIRO, 27 de Maio de 2015

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução no 466/2012.

Dados de identificação

Título do projeto: **Obesidade materna e biomarcadores moleculares e inflamatórios placentários: estudos de intervenção com óleo de peixe e probióticos**

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha

Instituição a que pertence o Pesquisador responsável: Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Telefones para contato: (21) 2562-6556 (Profa. Fátima, Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ).

Nome da Voluntária: _____

Idade:_____ anos R.G._____

Termo de Esclarecimento

A Sra. está sendo convidada a participar voluntariamente do projeto de pesquisa "Obesidade materna e biomarcadores moleculares e inflamatórios placentários: estudos de intervenção com óleo de peixe e probióticos", de responsabilidade da pesquisadora Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha, em colaboração com os pesquisadores Ana LuisaKremerFaller, Claudia Saunders, Eliane Lopes Rosado, Márcia Soares da Mota e Silva Lopes e Tatiana El Bacha. O estudo tem como objetivo compreender melhor o funcionamento da placenta como órgão que tem importante relação com o crescimento adequado do bebê em desenvolvimento. Assim, nesta pesquisa se pretende avaliar a influência do consumo de óleo de peixe ou de probióticos (microorganismos benéficos para o corpo humano) sobre a capacidade da placenta transferir nutrientes (gorduras que exercem efeitos anti-inflamatórios no organismo) para o feto, bem como avaliar a capacidade do óleo ou probiótico reduzir substâncias inflamatórias que possam estar presentes na placenta, no sangue materno e no sangue do cordão umbilical. Também é objetivo desta pesquisa identificar fatores presentes na placenta, sangue (materno e do cordão umbilical) e no leite materno, que possam servir para melhor orientar os cuidados necessários para reduzir as chances de doenças maternas e da criança.

Os resultados obtidos nesta pesquisa auxiliarão na redução do quadro inflamatório materno e no menor ganho de peso gestacional e poderão alterar a composição de nutrientes do leite, beneficiando a saúde do neonato.

Para participar do estudo inicialmente será necessário o preenchimento de um questionário de informações gerais e a coleta de uma pequena amostra do seu sangue para avaliar substâncias produzidas pelo seu corpo. Durante o atendimento de rotina na Maternidade Escola da UFRJ, serão medidas sua altura, peso e circunferência da cintura, e será preenchido questionário com informações dietéticas. A Sra receberá cápsulas contendo óleo de peixe ou sachês de probióticos. As cápsulas de óleo de peixe deverão ser consumidas 3 vezes ao dia, após as refeições, até a 36asemana gestacional. Os sachês de probióticos deverão ser consumidos uma única vez ao dia, ao acordar, em jejum, até o dia do parto. A ingestão do óleo de peixe bem como do probiótico oferecido, durante a gestação, não traz risco para a Sra. tampouco para o seu filho, desde que ingeridos conforme a orientação dos pesquisadores. A Sra. será acompanhada por um dos membros da equipe do projeto de modo a ser permanentemente orientada e assistida quanto aos procedimentos de utilização adequada dos suplementos fornecidos.

Imediatamente após o parto será coletada pequena amostra do sangue do cordão umbilical e, após o parto e a separação do cordão, também será coletada uma amostra da sua placenta. Tal procedimento é totalmente indolor para a Sra. ou seu filho. Após o término do parto, também será coletada mais uma pequena amostra do seu sangue, destinada a mais uma verificação das substâncias produzidas pelo seu corpo, Durante o período pós-parto em que estiver internada, também será solicitada que forneça uma pequena quantidade de colostro (5-10mL). A Sra. também deverá fornecer amostras de 10mL de leite materno maduro aos 20 dias, 2 e 3 meses após o parto, todas obtidas por expressão manual pessoal, após orientação dos procedimentos.

Não será coletado nenhum material de seu filho, apenas serão obtidas informações, referentes ao peso corporal, comprimento e perímetro da cabeça ao nascimento, aos 20 dias, 2 e 3 meses após o parto, por meio de consulta ao prontuário médico da unidade de saúde e/ou cartão da criança,

Todos os procedimentos empregados serão realizados por pessoal capacitado e todo o material utilizado na coleta das amostras de sangue, placenta e leite será descartável, diminuindo os riscos para a Sra. Os desconfortos com a retirada de sangue serão diminuídos pois, toda a coleta de sangue será realizada por pessoal devidamente treinado

com assepsia e higiene, seguindo todas as normas de segurança. Eventualmente, a coleta de sangue poderá provocar hematoma.

Todo material e informações coletadas serão utilizadas apenas para esta pesquisa, e as sua informações pessoais não serão divulgadas, pois, os resultados do estudo serão apresentados na forma de tabelas e gráficos, não sendo possível a identificação das participantes. Os dados científicos resultantes da pesquisa poderão ser apresentados em congressos e publicados em revistas científicas, mas sem a identificação dos participantes.

Em qualquer etapa do estudo, a Sra. terá acesso ao profissional responsável que poderá ser encontrado nos telefones: (21) 2562-6556 (Profas. Fátima e Tatiana, Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ), (21) 98105-4499 (Profa. Eliane) ou (21) 99882-8307 (Profa. Márcia). Se a Sra. tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) situado à Rua Professor Rodolfo Paulo Rocco, 255 - Cidade Universitária – sala 01D – 46 – 1º andar, telefone (21) 2562-2480 – E-mail: ccp@hucff.ufrj.br.

É garantida a liberdade de querer não participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Tanto as análises de seus exames, quanto a avaliação do prontuário somente serão realizados pelos pesquisadores deste estudo e pelos profissionais que estarão relacionados com seu atendimento e que estarão cuidando da Sra., e não será permitido que outras pessoas vejam seus resultados, garantindo proteção contra qualquer tipo de discriminação.

A Sra. poderá, em qualquer momento do estudo, pedir informações e até se atualizar quanto aos resultados parciais da pesquisa.

Esta pesquisa não lhe trará despesas, ou seja, a Sra. não pagará pelos exames e pelas demais avaliações. O óleo de peixe ou probióticos serão doados pelos pesquisadores da equipe. Também não terá compensações financeiras relacionadas a sua participação durante e ao final do estudo.

Caso ocorra algum dano pessoal resultante do estudo a Sra. terá direito ao atendimento pelos pesquisadores ou encaminhamento na Instituição.

Termo de Consentimento

Eu, _____, RG nº _____ declaro que fui suficientemente informado e esclarecido a respeito das informações sobre o estudo acima citado. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Portanto, concordo em participar, como voluntário, desta pesquisa e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a realização da mesma, sem penalidades, constrangimentos, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição. Também abro mão de indenizações ou ressarcimentos neste estudo.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento

_____ Data: ___/___/_____

(assinatura do voluntário)

_____ Data: ___/___/_____

Profa. Dra. Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha

(Coordenador da pesquisa)

ANEXO C

PROTOCOLO DE CAPTAÇÃO DA GESTANTE

Participante:

Obesidade materna e biomarcadores moleculares e inflamatórios placentários: estudos de intervenção com óleo de peixe e probióticos

PROTOCOLO DE PESQUISA 1: Informações coletadas no primeiro encontro com a gestante

Nome: _____

Data: _____/_____/_____

Entrevistador: _____ Prontuário nº:_____

Endereço: _____

Telefone fixo: _____

Celular/whatsapp: _____

e-mail: _____

Melhor dia e horário para contato: _____

Dia da semana/turno do PN: _____

Médico do PN:_____

Idade_____ anos Data de nascimento _____/_____/_____

Peso pré-gestacional:_____kg Altura:_____ m

IMC pré-gestacional:_____kg/m²

Classificação do IMC pré-gestacional: a.( ) Eutrofia b.( ) Obesidade grau I c.( ) Obesidade grau II

OBSERVAÇÕES:

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

Participante:

<u>Dados Coletados Durante Acolhimento</u> (Marcar informações pendentes para perguntar na entrevista)

Nome:_____

Endereço:_____

Telefone fixo: _____Celular:_____

Idade: _____ anos **(19 a 35 anos)** Peso Pré gestacional**(atual)**: _____ kg

Altura: _____ m

IMC pré-gestacional:_____ kg/m^2 Classificação: _____DUM: _____

IG: _____Nº Gestações anteriores: _____ Nº Partos: _____ Nº Abortos: __

Você já teve alguma dessas doenças diagnosticada por um médico?

a. Alergias ( ) sim ( ) não

A quê?_____ **(se frutos do mar, não sortear GOOP)**

b. Hipertensão ( ) sim **(excluir)** ( ) não

c. Diabetes *Mellitus* ( ) sim **(excluir)** ( ) não

d.Tireoideopatias ( ) sim **(excluir)** ( ) não

e. Neuropatias ( ) sim ( ) não

f.Ginecopatias ( )sim**(se atual, excluir)** ( ) não

g. Doenças cardíacas ( ) sim **(excluir)** ( ) não

h. Doenças Respiratórias ( ) sim ( ) não

i. Cirrose ou hepatite crônica ( ) sim **(excluir)** ( ) não

j. Dislipidemia ( ) sim ( ) não

k. Insuficiência renal crônica ( ) sim **(excluir)** ( ) não

l. Outros: _____

Existe algo que queira acrescentar que eu ainda não tenha falado?

_____

Você fuma atualmente? a. ( ) Sim b.( ) Não **(Se sim)** Quanto? _____

Já fumou alguma vez? a.( ) sim b.( ) não

Há quanto tempo parou? _____ (transformar a informação em dias)

Com que frequência consome bebida alcoólica? _____.

<u>Dados Coletados em Entrevista</u>

Você faz uso de algum suplemento? a.( ) sim **(Se ômega-3 ou probiótico, excluir)** b.( ) não

Qual?_____ Qual dosagem? _____

Você faz uso de algum medicamento? a.( ) sim b.( ) não

Qual? _____ Qual dosagem? _____

Você está em jejum no momento? a. ( ) sim b. ( ) não

( ) APTA

( ) NÃO APTA

1. **Encaminhar para coleta de sangue + Anexar papel do estudo ao Pedido de Exame**
2. **Na sala da Nutrição: Explicação maior do estudo + Assinatura do TCLE (02 vias)**
3. **Fornecer Kit lanche/imã + Terminar entrevista do Protocolo 1**
4. **Sortear os grupos. Se for GOOP ou GOPro, explicar esquema de suplementação, fornecer as cápsulas e dar formulário de controle da suplementação**
5. **Anotar número do prontuário e código/nome da gestante nos protocolos e no mapa de divisão das participantes do estudo + Colocar logo do estudo no cartão e prontuário**

6. **Após acolhimento, anotar na agenda do estudo dia do PN e médico responsável no protocolo 1**

I- Dados pessoais e condições socioeconômica:

Qual seu telefone de casa?_____

Celular e whatsapp?_____

Você tem e-mail? _____

Qual o melhor dia da semana e horário para entrar em contato com você?_____.

Tem algum outro contato? **(Incluir nome e parentesco)** _____.

1. A senhora é **(ler as opções)**

a.( ) solteira b.( ) casada/ juntada c.( ) viúva

2. Como a senhora se considera? **(Ler as opções)**

a.( ) branca b.( ) preta c.( ) parda d.( ) amarela e.( ) indígena

3. A senhora estuda atualmente?

a.( ) sim **(siga para questão 3.1.)** b.( ) não **(siga para questão 4)**

3.1. **(Ler as opções e, depois, siga para questão 5)**

a.( ) ensino fundamental b.( ) ensino médio c.( ) curso técnico d.( ) universidade e.( ) pós-graduação

4. Já estudou?

a.( ) sim **(siga para questão 4.1)** b.( ) não **(siga para questão 5)**

4.1. Em que série parou de estudar?_____

5. **(Se responder casada/juntada na pergunta 1)** E seu companheiro (a)? Já estudou?

a.( ) sim **(siga para questão 5.1)** b.( ) não **(siga para questão 6)**

5.1. Em que série parou de estudar?_____

6. A senhora trabalha atualmente?

a.( ) sim **(siga para questão 6.1)**b.( ) não **(siga para questão 7)**

6.1. Em que?: _____

7. Juntando todas as pessoas que moram com você, qual a renda do mês? _____

8. Quantas pessoas moram na casa, inclusive crianças? _____

9. Você desejou ficar grávida? a.( ) sim b.( ) não

10. As pessoas da sua casa apoiam a sua gestação? a.( ) sim b.( ) não c. ( ) em parte

II - Hábitos de vida

11. Você faz alguma atividade física? a.( ) sim **(siga para questão 11.1)** b.( ) não **(siga para questão 12)**

11.1. Qual? _____. 11.2. Em qual freqüência? _____.

12. Quantos copos de água você consome por dia, em média? _____.

13. Você tem tido diarréia, sente prisão de ventre ou vai ao banheiro normalmente?

a. ( ) diarréia b. ( ) constipação c. ( ) regular

III - Amamentação

17. Você já amamentou? a.( ) sim b.( ) não

18. Pretende amamentar exclusivamente? a.( ) sim b.( ) não **(siga para questão 18.1.)**

18.1. Por que? **_____.**

<u>Dados Coletados em Prontuário</u>

Naturalidade: _____ Menarca:_____

Sexarca:_____

Idade ginecológica: _____ anos Intervalo interpartal: _____

Histórico de intercorrências maternas em gestações anteriores:

a.( ) Pré-eclâmpsia ou DHEG b.( ) Intolerância à glicose c.( ) Diabetes *Mellitus*

Outras:_____

Histórico de gestações anteriores:

a. Natimortos:_____ b. Neomortos:_____ c. Abortos provocados: _____ d. Abortos espontâneos: _____

Histórico de intercorrências fetais em gestações anteriores:

a.( ) malformação b.( ) nasceu com menos de 2500g c.( ) hipoglicemia d.( ) nasceu com menos de 37 semanas e.( ) icterícia f.( ) problemas de coração g.( ) nenhum filho teve intercorrência ao nascer h.( ) Outras:_____

Antecedentes familiares:

a. ( ) sífilis b. ( ) câncer ginecológico c. ( ) diabetes d. ( ) tuberculose e. ( ) hipertensão

f. ( ) anomalias congênitas g. ( ) doença tromboembólica h. ( ) macrossomia i. ( ) prematuridade

j. ( ) aborto habitual l. ( ) morte fetal m. ( ) pré-eclâmpsia/eclâmpsia

n. ( ) outros: _____.

ANEXO D

PROTOCOLO DE INFORMAÇÕES DURANTE A GESTAÇÃO

Participante:

<u>Obesidade materna e biomarcadores moleculares e inflamatórios placentários: estudos de intervenção com óleo de peixe e probióticos</u>

PROTOCOLO DE PESQUISA 2: Informações coletadas em cada reencontro com a gestante

Nome:_____ Data: _____/_____/_____

Entrevistador:_____Prontuário^{o}:_____

1. Idade gestacional atual: _____ (USG/DUM)

2. Peso atual:_____ Kg

3.1. Ganho de peso _____ 3.2. Classificação do ganho de peso:_____

4. IMC atual:_____Kg/m^2

5. Intercorrências na gestação atual:

_____

_____

_____

_____

6. Medicamentos administrados durante a gestação:

Medicamento:_____Dose:_____ Frequência de uso:_____ Período:_____

Medicamento:_____Dose:_____ Frequência de uso:_____ Período:_____

7. Suplementos (que não fazem parte do estudo) administrados durante a gestação:

Suplemento:_____Dose:_____ Frequência de uso:_____ Período:_____

Suplemento:_____Dose:_____ Frequência de uso:_____ Período:_____

8. Alterações metabólicas e funcionais na atual gestação

8.1. Enjôo ou náusea? a.( ) sim Frequência:_____ b.( ) não

8.2. Vômitos? a.( ) sim Frequência:_____ b.( ) não

8.3. Azia? a.( ) sim Frequência:_____ b.( ) não

8.4. Gases? a.( ) sim Frequência:_____ b.( ) não

8.5. Cãibras? a.( ) sim Frequência:_____ b.( ) não

8.6. Prisão de ventre? a.( ) sim Frequência:_____ b.( ) não

9. Controle da suplementação

9.1. Tempo total de intervenção: _____

9.2. Tempo desde o último encontro: _____

9.3. Dias que não tomou o suplemento: _____9.4. Motivos: _____

9.5. Queixas em relação ao suplemento: _____
_____
_____

9.6. Adesão à intervenção proposta: a. () excelente b. ( ) boa c.( )regular d.( )ruim

ANEXO E

PROTOCOLO DE INFORMAÇÕES PÓS PARTO

Participante:

Obesidade materna e biomarcadores moleculares e inflamatórios placentários: estudos de intervenção com óleo de peixe e probióticos

PROTOCOLO DE PESQUISA 3: Informações coletadas após o parto

Nome:_____ Data: _____/_____/_____

Entrevistador:_____Prontuário^{o}:_____

Dados do parto atual e do recém-nascido

1. Data de nascimento: _____/_____/_____

2. Sexo: a.( ) masculino b.( ) feminino

3. Tipo de parto: a.( ) vaginal b.( ) cirúrgico

4.1. Idade gestacional ao nascer: _____ 4.2. Classificação:_____

5.1. Peso ao nascer: _____ g 5.2. Classificação:a.( ) PIG b.( ) AIG c.( ) GIG

6. Comprimento ao nascer: _____cm

7. Perímetro cefálico: _____cm

8. Apgar: _____/_____

9. Peso da placenta: _____ g

10. Número de consultas no PN: _____

Observações:

_____

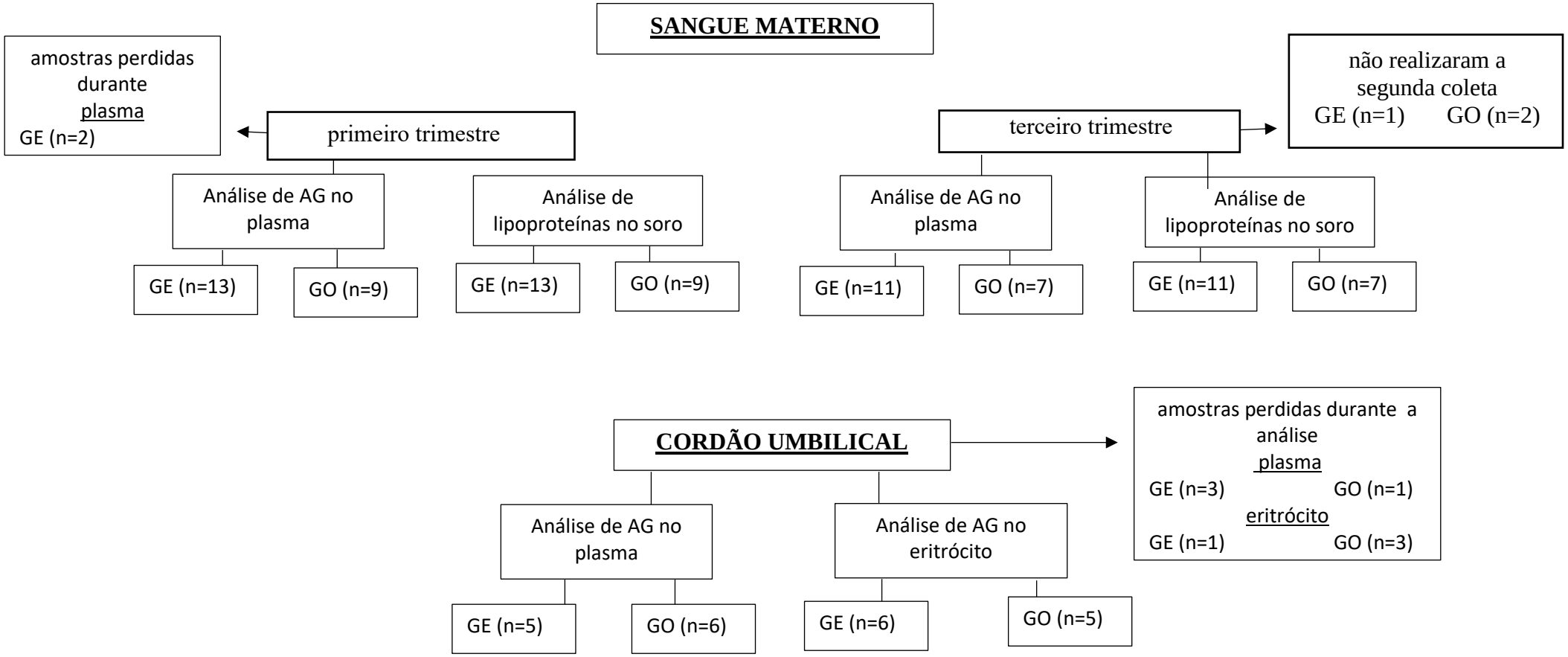
_____

_____

_____

APÊNDICE A

ESQUEMA DAS AMOSTRAS COLETADAS/PERDIDAS DURANTE O PERIODO DE ACOMPANHAMENTO



AG : ácidos graxos; GE: gestante eutrófica; GO: gestante obesa