

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

DIDIER SILVEIRA CASTELLANO FILHO

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA E SUA RELAÇÃO COM A
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL, COM O GANHO DE PESO
GESTACIONAL E COM O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL DE
GESTANTES DO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL, USUÁRIAS DO
SUS, ATENDIDAS EM UMA MATERNIDADE DE JUIZ DE FORA, MG.**

Juiz de Fora

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Didier Silveira Castellano Filho

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA E SUA RELAÇÃO COM A
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL, COM O GANHO DE PESO
GESTACIONAL E COM O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL DE
GESTANTES DO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL, USUÁRIAS DO
SUS, ATENDIDAS EM UMA MATERNIDADE DE JUIZ DE FORA, MG.**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde - Área de concentração Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

Co-Orientador: Prof. Dr. José Otávio do Amaral Corrêa

Juiz de Fora

2012

DIDIER SILVEIRA CASTELLANO FILHO

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA E SUA RELAÇÃO COM A
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL, COM O GANHO DE PESO
GESTACIONAL E COM O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL DE
GESTANTES DO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL, USUÁRIAS DO
SUS, ATENDIDAS EM UMA MATERNIDADE DE JUIZ DE FORA, MG.**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde - Área de concentração Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Saúde.

Tese aprovada em: 29 de outubro de 2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Fernanda Polisseni
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Alberto Aloysio Larcher de Almeida
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de JF – SUPREMA

Profa. Dra. Edelweiss Fonseca Tavares
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de JF – SUPREMA

Prof. Dr. Tadeu Coutinho
Universidade Federal de Juiz de Fora

***“Não existe milagre; existe trabalho e progresso.
Felicidade é consequência”.***

Isabel Salomão de Campos

Dedicatórias

A Deus, nosso Pai, infinitamente Bom e Justo, pela benção da vida e pela sublime oportunidade desta reencarnação.

A Jesus, nosso Mestre e Amigo Maior, pelo amparo e assistência espiritual, percebidos em cada momento desta existência.

À D. Isabel Salomão de Campos, pela amizade sempre presente em minha vida, pela assistência espiritual que me renova as energias e pela orientação espírita que ilumina meu caminho. Minha eterna gratidão.

À minha esposa Adriana, amor da minha vida, por compartilhar comigo cada passo dessa trajetória. Sem sua dedicação, compreensão, carinho e apoio constantes, eu não chegaria ao término deste trabalho.

Às minhas queridas filhas, Isabelle e Anne, almas amigas que alegram minha existência, renovando diariamente as minhas forças. Amo vocês pela eternidade.

Aos meus queridos pais, Didier e Marita, pela educação recebida, pelos exemplos, e pelo amor incondicional. Devo tudo a vocês, eternamente.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup, pelos ensinamentos recebidos e por ter me conduzido neste árduo caminho com competência e dedicação, mas, sobretudo, com amizade. Seus exemplos de pesquisador ético, dedicado e responsável marcaram para sempre minha vida.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. José Otávio do Amaral Correa, pela atenção, pelo aprendizado e pela importante colaboração percebida em muitas fases desta pesquisa, especialmente, nos experimentos de laboratório.

À Profa. Dra. Beatriz Julião Vieira Aarestrup, pelos exemplos como pesquisadora e pelo incentivo sempre presente em suas palavras.

Ao Prof. MSc. Plínio dos Santos Ramos pela amizade, pela disponibilidade e pela colaboração na análise estatística e revisão dos artigos. Sua ajuda foi fundamental para que eu chegasse com êxito ao final deste trabalho. Muito obrigado.

Aos diretores da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA, pelo apoio, pela amizade e pelo estímulo que foram fundamentais para o êxito deste projeto.

À amiga e colega de plantão de obstetrícia no Hospital Regional Dr. João Penido, Nathália Cristina Mezzonato Machado, pela colaboração e amizade que me ajudaram nesta conquista.

Ao Dr. Marcos Brigatto e funcionários do laboratório de análises clínicas do Hospital Therezinha de Jesus, pela importante colaboração nas coletas e análises laboratoriais.

Aos colegas do Núcleo de Pesquisa em Imunopatologia e Imunologia Clínica e aos professores, pesquisadores e funcionários do Centro de Biologia da Reprodução da UFJF, pelo estímulo à pesquisa, pelos exemplos de profissionalismo e ética, pela agradável convivência e pelo aprendizado constante.

Resumo

A obesidade na gravidez está relacionada com resultados adversos e com risco gestacional aumentado. A leptina é uma adipocitocina sintetizada no tecido adiposo, principalmente no visceral, que, na gestação, é também produzida pela placenta, desempenhando um importante papel na regulação do metabolismo energético e na instalação da resistência fisiológica à insulina. Níveis séricos de leptina mais elevados do que os encontrados na gestação normal, têm sido relacionados com diversas complicações obstétricas. Considerando-se a hipótese de que a obesidade abdominal (OA) na gestação implicaria, provavelmente, em uma liberação mais elevada de adipocitocinas na circulação materna, aumentando o risco gestacional, elaboramos este trabalho que teve como objetivos: avaliar a correlação entre a circunferência abdominal (CA) materna medida antes da 12ª semana de gestação e os níveis séricos de leptina durante a gravidez; comparar os níveis séricos de leptina entre gestantes com e sem OA diagnosticada no início da gestação; avaliar o comportamento do peso materno e dos níveis séricos de leptina durante a gestação, em pacientes sem sobrepeso e com sobrepeso/obesidade; e avaliar o ganho de peso total e percentual durante a gravidez como possíveis fatores que influenciam os níveis séricos de leptina. Foi conduzido um estudo prospectivo que incluiu 40 gestantes atendidas no pré-natal de risco habitual. A CA foi medida antes da 12ª semana, e os níveis séricos de leptina dosados, pelo método de ELISA, entre a 9ª e a 12ª, a 25ª e a 28ª e entre a 34ª e a 37ª semanas de gestação. Considerando a CA, a coorte foi dividida em dois grupos: com OA (CA \geq 88 cm) e sem OA (CA $<$ 88 cm). De acordo com o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional, a amostra foi dividida em dois grupos: sem sobrepeso (IMC $<$ 25 kg/m²) e com sobrepeso/obesidade (IMC \geq 25 kg/m²). Considerou-se o valor de $p < 0,05$. Verificou-se uma correlação positiva entre a medida da CA avaliada antes da 12ª semana de gestação e a média dos níveis séricos de leptina ($r=0,7$; $p < 0,0001$). A média dos níveis séricos de leptina no grupo das gestantes com OA ($41,9 \pm 3,5$ ng/mL) foi superior comparado ao grupo das pacientes sem OA ($23,6 \pm 2,7$ ng/mL) ($p < 0,0002$). Houve aumento progressivo de ganho de peso materno durante a gravidez, em ambos os grupos. Encontramos um aumento progressivo, estatisticamente significativo, dos níveis de leptina no grupo de gestantes sem sobrepeso ($p < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o ganho de peso gestacional total nos dois grupos. O ganho percentual de peso durante a gravidez foi significativamente maior ($p < 0,001$) no grupo de pacientes sem sobrepeso. Concluindo, existe uma correlação positiva entre a medida da CA aferida antes da 12ª semana de gestação e a média dos níveis séricos de leptina durante a gravidez; pacientes com diagnóstico de OA antes da 12ª semana de gestação apresentam, durante a gravidez, níveis séricos médios de leptina superiores àquelas que não apresentaram OA antes da 12ª semana de gestação; a CA medida antes da 12ª semana de gestação demonstra ser um método válido e simples para se prever os

níveis séricos de leptina durante todo o período gestacional; o peso materno aumenta, progressivamente, durante a gestação, tanto nas pacientes sem sobrepeso quanto naquelas com sobrepeso/obesidade; os níveis séricos de leptina aumentam, progressivamente, durante a gravidez, nas pacientes sem sobrepeso; as pacientes sem sobrepeso apresentam maior ganho de peso percentual na gestação do que aquelas com sobrepeso/obesidade; o aumento dos níveis séricos de leptina durante a gravidez no grupo de gestantes sem sobrepeso parece ser explicado pelo maior ganho de peso percentual destas pacientes, quando comparadas àquelas com sobrepeso/obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Leptina. Gravidez. Obesidade. Obesidade abdominal. Circunferência da cintura. Antropometria. Ganho de peso corporal.

Abstract

Obesity is associated with adverse pregnancy outcomes and increased gestational risk. Leptin is an adipocytokine synthesized in adipose tissue, particularly in visceral that, during pregnancy, is also produced by the placenta and plays an important role in the regulating of energy metabolism and physiological insulin resistance. Serum leptin levels higher than those found in normal pregnancy have been related with several obstetric complications. Considering the hypothesis that abdominal obesity (AO) in pregnancy could possibly result in a higher release of proinflammatory cytokines in the maternal circulation, increasing gestational risk, we elaborated this work that aimed to: to evaluate the correlation between maternal waist circumference (WC) measured before the 12th week of gestation and serum leptin levels during pregnancy; to compare the leptin levels of women with and without abdominal obesity (AO) diagnosed in early pregnancy; to evaluate the behavior of maternal weight and serum leptin levels during the pregnancy in overweight/obese and non-obese pregnant women; and to assess total and percent weight gain during pregnancy as possible factors that influence leptin levels. We perform a prospective study including 40 pregnant women receiving low-risk prenatal care. WC was measured before the 12th week and serum leptin levels were measured, by ELISA, between the 9th and 12th, 25th and 28th and 34th and 37th weeks pregnancy. According to WC measurement, the cohort was divided into two groups: with AO (WC \geq 88 cm) and without AO (WC < 88 cm). Based on their pre-pregnancy body mass indices (BMIs), the sample was divided in: non-overweight weight (BMI of < 25 kg/m²) and overweight/obese (BMI of \geq 25 kg/m²). The level of significance was set at $p < 0.05$. A positive correlation was obtained between the WC measured during the same period and the mean serum leptin levels ($r=0.7$; $p<0.0001$). The mean leptin levels in pregnant patients with AO (41.9 ± 3.5 ng/mL) were higher than in patients without AO (23.6 ± 2.7 ng/mL) ($p<0.0002$). There was an increased progressive maternal weight gain during pregnancy in both groups. There was an increased progressive in leptin levels in both groups, however, the increase was significantly higher in the patients without overweight ($p < 0.001$). There was no difference between gestational total weight gain in both groups. The percent weight gain during pregnancy was significantly higher ($p < 0.001$) in the group without overweight. In conclusion, there is a positive correlation between WC measured before the 12th week of pregnancy and the mean serum leptin levels during pregnancy; pregnant women with AO evaluated before the 12th week present higher levels of serum leptin during pregnancy, than those without AO; WC measure before the 12th week of pregnancy is a valid and simple method to predict serum leptin levels throughout pregnancy; maternal weight increase during pregnancy in both, non-overweight and overweight/obese patients; the serum leptin levels increase during pregnancy in non-overweight patients; the percent weight gain in pregnancy is higher in non-overweight pregnant women compared to overweight/obese; the increase in serum leptin levels

during pregnancy in non-overweight patients seems to be explained by the greater percent weight gain of these women, compared to overweight/obese.

KEY-WORDS: Leptin. Pregnancy. Obesity. Obesity, abdominal. Waist circumference. Anthropometry. Body Weight Gain.

Lista de figuras

- Figura 1 Comportamento e participação da leptina, da adiponectina e da resistina na sensibilidade à insulina durante a gravidez. À esquerda mostra as mudanças no tecido adiposo, ao centro as mudanças na sensibilidade à insulina e à direita as mudanças nas adipocitocinas durante o curso da gravidez. As linhas pontilhadas separam a gravidez em trimestres. O tamanho da seta descreve o nível sérico de leptina, de adiponectina e de resistina em conformidade com o trimestre correspondente. Na parte inferior, o esquema compreende o período pós-natal e início da lactação e a hipótese de que esses parâmetros possam retornar aos níveis normais. (*Adaptado de ZAVALZA-GOMEZ et al. Diabetes Res Clin Pract, v. 80, n. 1, p. 8-15, Apr 2008*). 42

Artigo: *Circunferência abdominal avaliada antes da 12^a semana de gestação: Correlação com níveis séricos de leptina. (Waist circumference measured before the 12th week of pregnancy: correlation with serum leptin levels)*

- Figura 1 Correlação entre a média dos níveis séricos maternos de leptina dosados entre a 9^a e a 12^a, a 25^a e a 28^a e entre a 34^a e a 37^a semana de gestação e a CA medida antes da 12^a semana de gestação..... 80
- Figura 2 Média dos níveis séricos de leptina em gestantes com e sem obesidade abdominal diagnosticada pela medida da CA aferida antes da 12^a semana de gestação, Grupo com OA (CA ≥ 88 cm) e Grupo sem OA (CA < 88cm)..... 80

Artigo: *Body Weight Gain and Serum Leptin Levels of Non-Overweight and Overweight/Obese Pregnant Women.*

- Figura 1 Relação entre o aumento de peso materno durante a gestação e idade gestacional (semanas). Grupo 1: IMC pré-gestacional < 25 kg/m² (sem sobrepeso) é mostrado em preto, Grupo 2: IMC pré-gestacional ≥ 25 kg/m² (com sobrepeso/obesidade) é mostrado em cinza..... 106
- Figura 2 Relação entre os níveis séricos de leptina durante a gestação e idade gestacional (semanas). Grupo 1: IMC pré-gestacional < 25 kg/m² (sem sobrepeso) é mostrado em preto, Grupo 2: IMC pré-gestacional ≥ 25 kg/m² (com sobrepeso/obesidade) é mostrado em cinza..... 107
- Figura 3 Comparação entre as concentrações séricas maternas de leptina (ng/mL), durante o primeiro (T1), segundo (T2), e terceiro (T3) trimestres da gestação nos dois grupos de pacientes caracterizados por IMC pré-gestacional. Grupo 1: IMC < 25 kg/m² (sem sobrepeso) é mostrado em branco; Grupo 2: pré-gestacional IMC ≥ 25 kg/m² (com sobrepeso/obesidade) é mostrado em cinza..... 108
- Figura 4 Ganho de peso total e percentual durante a gestação, de acordo com o IMC pré-gestacional. (A) Ganho de peso total na gestação de acordo com IMC pré-gestacional para os dois grupos de mulheres grávidas. Grupo 1 (G1) sem sobrepeso (IMC < 25 kg/m²) e Grupo 2 (G2) com sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²), (B) Ganho de peso percentual de acordo com IMC pré-gestacional, durante a gravidez, no Grupo 1 e no Grupo 2..... 109

Lista de tabelas

Tabela 1	Etiologia da Obesidade.....	25
Tabela 2	Principais órgãos e sistemas afetados e respectivas doenças associadas à obesidade.....	26
Tabela 3	Classificação de peso pelo IMC e o risco de comorbidades.....	27
Tabela 4	Combinação da CA e do IMC na avaliação da obesidade e do risco cardiovascular e do desenvolvimento de DM2 em mulheres.....	30

Artigo: *Circunferência abdominal avaliada antes da 12^a semana de gestação: Correlação com níveis séricos de leptina. (Waist circumference measured before the 12th week of pregnancy: correlation with serum leptin levels)*

Tabela 1	Descrição das características demográficas e clínico-obstétricas de 40 gestantes com e sem OA de acordo com a medida da CA antes da 12 ^a semana de gestação	80
----------	--	----

Artigo: *Body Weight Gain and Serum Leptin Levels of Non-Overweight and Overweight/Obese Pregnant Women.*

Tabela 1	Descrição das características demográficas e clínico-obstétricas da amostra, de acordo com o IMC pré-gestacional.	103
----------	---	-----

Lista de abreviaturas e siglas

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
AGL	Ácidos Graxos Livres
CA	Circunferência Abdominal
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIUR	Crescimento Intra-uterino Restrito
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> Gestacional
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
HAS	Hipertensão arterial Sistêmica
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HTJ	Hospital Therezinha de Jesus
IL-1	Interleucina - 1
IL-6	Interleucina – 6
IL-12	Interleucina - 12
IMC	Índice de Massa Corporal
NCEP- ATP-III	<i>Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Avaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults</i>
OA	Obesidade Abdominal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PE	Pré-Eclâmpsia

RI	Resistência à Insulina
RNAM	<i>Ribonucleic Acid Messenger</i>
SM	Síndrome Metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TAV	Tecido Adiposo Visceral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

Sumário

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
2.1	A obesidade.....	24
2.1.1	O diagnóstico da obesidade.....	27
2.1.1.1	O índice de massa corporal.....	27
2.1.1.2	A medida da circunferência abdominal.....	28
2.1.2	A resistência à insulina.....	31
2.2	A síndrome metabólica.....	32
2.2.1	Definição.....	32
2.2.2	Fisiopatologia.....	35
2.3	A leptina.....	36
2.4	Obesidade e gravidez.....	38
2.4.1	A resistência à insulina na gravidez.....	39
2.4.2	O papel da leptina na gravidez.....	40
3	OBJETIVOS	44
3.1	Objetivo geral.....	44
3.2	Objetivos específicos.....	44
4	MATERIAL E MÉTODOS	46
4.1	Amostra e protocolo de estudo.....	46
4.2	Variáveis sócio-demográficas e clínico-obstétricas.....	48
4.3	Avaliação antropométrica.....	50

4.4	Avaliação dos níveis séricos de leptina.....	52
4.5	Análise estatística.....	53
	REFERÊNCIAS.....	55
	ARTIGO 01 (ARTIGO DE REVISÃO).....	68
	ARTIGO 02 (1ª PARTE DOS RESULTADOS E DA DISCUSSÃO).....	76
	2ª PARTE DOS RESULTADOS E DA DISCUSSÃO.....	83
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	101
	ANEXOS.....	103

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o sobrepeso e a obesidade são definidos como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo no organismo, que pode levar a prejuízos para a saúde (WHO, 2000), sendo considerados, hoje, dos maiores, porém mais negligenciados, problemas de saúde pública em todo o mundo (HURT et al., 2011). Existe, atualmente, 1,5 bilhão de pessoas adultas acima do peso em todo o mundo, das quais cerca de 500 milhões são consideradas obesas (VILAR et al., 2009; NISHIDA et al., 2010). A obesidade é caracterizada pelo IMC igual ou superior a 30 kg/m^2 e sua prevalência vem aumentando significativamente nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, como o Brasil (WHO, 2010). Sua etiologia é complexa e multifatorial, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais. É uma condição clínica que implica em elevada morbimortalidade e favorece o aparecimento de co-morbidades como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dentre outras (ABESO, 2009).

A distribuição da gordura corporal, mais do que a quantidade total de gordura, é determinante para o surgimento e o desenvolvimento das doenças relacionadas com a obesidade (MORI et al., 2010). A deposição excessiva de tecido adiposo na região abdominal denominada OA, está associada a risco aumentado de eventos coronarianos, DM2 e HAS, em ambos os sexos e em diferentes etnias (SALAZAR et al., 2011). O acúmulo de tecido adiposo visceral (TAV) tem uma significativa participação no desenvolvimento da resistência à insulina (RI) (VILAR et al., 2009).

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela associação da OA com alterações do metabolismo da glicose, das concentrações plasmáticas de colesterol e triglicérides, dos níveis pressóricos, e, em alguns casos, da função renal (GRASSI et al., 2009). Esta síndrome parece decorrer diretamente de um excesso de TAV e de uma diminuição de tecido adiposo subcutâneo, o que levaria a alterações significativas no metabolismo de ácidos graxos livres, hiperinsulinemia, inflamação, dentre outros achados (CORNIER et al., 2008; GRASSI et al., 2009). O excesso de citocinas pró-inflamatórias como a leptina, dentre outras, produzidas pelos adipócitos, sobretudo do TAV, são também importantes na instalação e manutenção da RI na SM, interferindo diretamente na cascata de sinalização do receptor de insulina, contribuindo, assim, para a alteração do transporte intracelular da glicose (STEFAN et al., 2008).

A avaliação da OA pode ser realizada através de medida antropométrica de simples aferição, como a CA que demonstrou ser adequada para estimar a quantidade de gordura visceral e avaliar o risco cardiovascular (PICON et al., 2007; GRASSI et al., 2009).

A leptina é uma adipocitocina produzida pelo tecido adiposo, sobretudo pelo TAV, e por outros tecidos como placenta, medula óssea, estômago, músculo e trato gastrointestinal (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; IIKUNI et al., 2008). Atua no sistema nervoso central participando do controle da ingestão alimentar, da regulação do tecido adiposo, do peso corporal e do apetite (BENATTI et al., 2007; D'IPPOLITO et al., 2012). Além disso, a leptina possui efeitos pró-inflamatórios (FANTUZZI, 2005) no sistema imune, aumentando a produção de citocinas, a adesão e fagocitose em macrófagos, além de estimular a proliferação das células T (TILG et al., 2006; KONSTANTINIDIS et al., 2009; MAURY et al., 2010).

A gestação normal tem sido caracterizada como um estado "diabetogênico", onde alterações no metabolismo dos carboidratos e dos lipídios ocorrem com a finalidade de garantir um fornecimento contínuo e crescente de nutrientes para o feto em desenvolvimento, mesmo considerando a ingestão de alimentos de forma intermitente pela gestante. Estas alterações promovem, de maneira fisiológica, a instalação de um estado de RI a partir da segunda metade da gestação (KIRWAN et al., 2002; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008).

Apesar dos hormônios placentários serem considerados os fatores mais importantes na reprogramação da fisiologia materna para atingir um estado de RI, algumas citocinas pró-inflamatórias, as chamadas adipocitocinas (leptina, resistina, adiponectina, dentre outras), secretadas pela placenta em grande quantidade e, também, por células do tecido adiposo, sobretudo pelo TAV, desempenham um papel fundamental na RI na gravidez (ARNER, 2005; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). O aumento exagerado do nível sérico das adipocitocinas têm sido relacionado com complicações na gravidez como o diabetes *mellitus* gestacional (DMG), a pré-eclâmpsia (PE) e o crescimento intra-uterino restrito (CIUR) (BRIANA et al., 2009).

Assim, considerando a hipótese de que o sobrepeso e a obesidade, sobretudo a OA, na gestação, implicariam, provavelmente, em uma liberação ainda maior de leptina na circulação materna, tornando esta gestante mais exposta ao risco de eventos adversos na gravidez, este trabalho foi elaborado visando identificar através do IMC, do ganho de peso gestacional e da medida da CA realizada antes da 12^a semana de gravidez, a presença de sobrepeso/obesidade e de obesidade abdominal em gestantes atendidas no pré-natal de risco habitual, além de verificar o

comportamento dos níveis séricos de leptina durante a gestação e sua possível correlação com os parâmetros antropométricos avaliados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Obesidade

O sobrepeso e a obesidade, definidos como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo no organismo, que pode levar a prejuízos para a saúde, vêm aumentando sua prevalência, significativamente, nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento (DAVIES et al., 2010). Como parte natural desta epidemia mundial, o número de mulheres em idade reprodutiva com excesso de peso também vem aumentando em todo o mundo (DAVIES et al., 2010), e o Brasil não é exceção (MATAR et al., 2009). Dados recentes da OMS informam que, no Brasil, 60,3% das mulheres acima de 15 anos estão acima do peso ($IMC \geq 25$) e 24,5% são consideradas obesas ($IMC \geq 30$) (WHO, 2010). Essas tendências de excesso de peso e obesidade na população adulta brasileira vêm comprovar a gravidade e a magnitude que o problema assumiu no Brasil, fundamentando a urgência de intervenções que façam retroceder o avanço da obesidade em nosso país (OLIVEIRA et al., 2010; WHO, 2010).

A etiologia da obesidade é complexa e multifatorial, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais (Tabela 1) (ABESO, 2009)

A presença de sobrepeso e, sobretudo, de obesidade implica em aumento da morbimortalidade, uma vez que favorece a ocorrência de várias doenças como a HAS, a dislipidemia, o DM2, a SM, dentre outras (Tabela 2), e, geralmente, quanto mais grave a obesidade, maior o risco das co-morbidades (GALLAGHER et al., 2011; ZALESIN et al., 2011).

Tabela 1. Etiologia da Obesidade (ABESO, 2009)

Genética: doenças monogênicas (ex.: síndromes de Prader-Willi, de Bardet-Biedl e de Alstrom) e poligênicas (influência de um ambiente que predispõe à obesidade sobre um indivíduo com perfil genético susceptível).

Neuroendócrina: alterações na modulação de neurotransmissores e peptídeos.

Familiar

Comportamental: hábito alimentar, nível social, tabagismo, atividade física, casamento e falências sucessivas de tratamento para perda de peso.

Fisiológica: puberdade, gestação e menopausa.

Psicopatológica: depressão, ansiedade e transtornos alimentares.

Tabela 2. Principais órgãos e sistemas afetados e respectivas doenças associadas à obesidade (ABESO, 2009)

Alterações metabólicas	Diabetes mellitus tipo 2 Síndrome metabólica Dislipidemia
Aparelho cardiovascular	Hipertensão arterial sistêmica Miocardiopatia Insuficiência cardíaca congestiva Arritmias Insuficiência venosa Trombose venosa profunda Tromboembolismo pulmonar Doença arterial coronariana Acidente vascular cerebral
Aparelho respiratório	Síndrome da hipoventilação Apnéia obstrutiva do sono
Aparelho gastrointestinal	Doença do refluxo gastroesofágico Colelitíase Doença hepática gordurosa não alcoólica Adenocarcinoma esofágico
Aparelho músculo-esquelético	Osteoartrite degenerativa Gota
Aparelho urinário	Nefrolitíase Proteinúria
Aparelho reprodutor	Síndrome dos ovários policísticos Infertilidade
Pele	Acantose nigricans Estrias
Neoplasias	Homens: próstata, cólon e reto Mulheres: mama, endométrio

2.1.1 O diagnóstico da obesidade

2.1.1.1 O índice de massa corporal

O diagnóstico do sobrepeso e da obesidade tem sido feito através do IMC que representa o peso total, em kilogramas, dividido pela altura, em metros, ao quadrado (Kg/m^2) (WHO, 2000).

Na classificação de peso pelo IMC proposta pela OMS, o ponto de corte é identificado com base na associação entre o IMC e o risco de co-morbidades (Tabela 3) (WHO, 2000).

Tabela 3. Classificação de peso pelo IMC e o risco de co-morbidades (WHO, 2000)

Classificação	IMC (Kg/m^2)	Risco de co-morbidades
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5 a 24,9	Médio
Sobrepeso	25,0 a 29,9	Aumentado
Obesidade Grau I	30,0 a 34,9	Moderado
Obesidade Grau II	35,0 a 39,9	Grave
Obesidade Grau III	≥ 40	Muito Grave

O IMC é um bom indicador, mas não reflete, necessariamente, a distribuição da gordura corporal. A combinação de massa corporal e distribuição de gordura é, provavelmente, a melhor opção para preencher a necessidade de avaliação clínica (NISHIDA et al., 2010).

2.1.1.2 A medida da circunferência abdominal

Estudos clínicos demonstraram que a distribuição da gordura corporal, mais do que a quantidade total de gordura, é determinante para o surgimento e o desenvolvimento das doenças relacionadas com a obesidade, independentemente da gordura corporal total (NISHIDA et al., 2010; GALLAGHER et al., 2011; ZALESIN et al., 2011).

A deposição excessiva de gordura visceral na região abdominal, chamada de obesidade abdominal, androgênica, visceral, ou central está associada a um risco aumentado de eventos coronarianos, DM2, HAS e SM em ambos os sexos e em diferentes etnias (NISHIDA et al., 2010; ZALESIN et al., 2011).

A avaliação da quantidade de TAV pode ser realizada através de técnicas de imagem como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (GARG, 2004; PICON et al., 2007). Entretanto, essas técnicas são onerosas e complexas, sendo impraticável sua utilização na rotina clínica. Já uma medida antropométrica de simples aferição, como a CA demonstrou ser adequada para diagnosticar a OA e avaliar risco cardiovascular (GRUNDY et al., 2005; PICON et al., 2007).

Muitas publicações consideram que a medida da CA é o melhor parâmetro antropométrico para avaliação da OA (NCEP, 2001; GRUNDY et al., 2005; ALBERTI et al., 2006; ALBERTI et al., 2009; NISHIDA et al., 2010).

A OMS estabelece como ponto de corte para risco cardiovascular aumentado a medida de CA ≥ 94 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres caucasianas (NISHIDA et al., 2010). No entanto, um dos critérios mais adotados internacionalmente é o do *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Avaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP-III)* (NCEP, 2001), modificado em 2005 (GRUNDY et al., 2005), que estabelece como ponto de corte para risco cardiovascular aumentado, a medida da CA ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres.

Para o acompanhamento do tratamento da obesidade a medida da CA pode ser utilizada em conjunto com o IMC para a estratificação do risco cardiovascular e das complicações metabólicas associadas à obesidade (Tabela 4) (GRUNDY et al., 2005; ALBERTI et al., 2009; NISHIDA et al., 2010).

Tabela 4. Combinação da CA e do IMC na avaliação da obesidade, do risco cardiovascular e de desenvolvimento de DM2 em mulheres (GRUNDY et al., 2005; ALBERTI et al., 2009; NISHIDA et al., 2010).

CLASSIFICAÇÃO	IMC (Kg/m ²)	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (cm) / RISCO	
		80 a 88	> 88
Baixo peso	< 18,5	-	-
Peso normal	18,5 – 24,9	-	Aumentado
Sobrepeso	25 – 29,9	Aumentado	Alto
Obesidade	≥ 30	Alto	Muito Alto

2.1.2 A resistência à insulina

A insulina é um hormônio anabólico essencial para a manutenção da homeostase da glicose e para o crescimento e diferenciação celular. É secretada pelas células beta das ilhotas pancreáticas, em resposta à elevação da concentração plasmática de glicose ou de outros substratos energéticos como os aminoácidos. Esta secreção é continuamente ajustada de acordo com a variação das concentrações sanguíneas de glicose, e modulada direta ou indiretamente por hormônios, neurotransmissores e íons (SALAZAR et al., 2011).

A insulina possui uma ampla variedade de ações, como o transporte de glicose nos músculos e adipócitos, a inibição da lipólise, o aumento da lipogênese no tecido adiposo, a síntese de glicogênio, a inibição da glicogenólise no fígado, a inibição da secreção de glucagon, o aumento da síntese e diminuição da degradação protéica (BREMER et al., 2011; GUYTON et al., 2011).

As ações da insulina se iniciam após sua ligação à porção extracelular do seu receptor, localizado nos tecidos-alvo. Trata-se de uma proteína transmembrana composta de duas subunidades alfa e duas subunidades beta, com atividade tirosino-quinase intrínseca, ou seja, capaz de se autofosforilar. Esta atividade tirosino-quinase da subunidade beta se inicia após a ligação da insulina à subunidade alfa do receptor, o que leva a uma mudança de conformação e autofosforilação do receptor em múltiplas tirosinas. Depois de ativado, o receptor passa a fosforilar em tirosina vários substratos intracelulares. Existem mais de dez substratos identificados. Dentre os mais conhecidos estão as proteínas conhecidas como substratos do receptor de insulina (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4) (GALLAGHER et al., 2011; GUYTON et al., 2011).

Em situações em que a resposta biológica aos níveis insulinêmicos normais ou elevados encontra-se atenuada ou prejudicada, ocorre a resistência à insulina (RI). Este termo é convencionalmente utilizado para designar uma menor captação de glicose pelos tecidos periféricos que dele dependem, como o músculo e o tecido adiposo. A obesidade, sobretudo a abdominal, é um reconhecido fator de risco para o desenvolvimento de RI. (CAMERON et al., 2009; GALLAGHER et al., 2011; GUYTON et al., 2011).

2.2 A síndrome metabólica

2.2.1 Definição

Estudos demonstraram que o acúmulo de TAV tem uma significativa função no desenvolvimento da SM, também denominada síndrome X ou síndrome da RI (CORNIER et al., 2008; CAMERON et al., 2009; SALAZAR et al., 2011).

A SM é caracterizada pela associação da OA com alterações do metabolismo da glicose, das concentrações plasmáticas de colesterol e triglicérides, dos níveis pressóricos, e, em alguns casos, da função renal (CAMERON et al., 2009; GRASSI et al., 2009).

Existem, atualmente, três critérios mais utilizados para o diagnóstico da SM: o da OMS (ALBERTI et al., 1998), o da *International Diabetes Federation* (ALBERTI et al., 2006) e o do NCEP - ATP-III modificado (GRUNDY et al., 2005) (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica

CRITÉRIO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (ALBERTI et al., 1998)

Presença de *diabetes mellitus*, de intolerância à glicose ou resistência insulínica associada a 2 ou mais dos seguintes critérios:

1. Pressão arterial elevada: $\geq 140/90$ mmHg
2. Hiperlipidemia: triglicérides ≥ 150 mg/dL e/ou colesterol HDL < 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres
3. Obesidade Abdominal: relação cintura/quadril $> 0,90$ em homens e $> 0,85$ em mulheres e/ou IMC $> 30\text{kg/m}^2$
4. Microalbuminúria: excreção urinária de albumina ≥ 20 $\mu\text{g/min}$ ou relação albumina/creatinina ≥ 20 mg/g

CRITÉRIO DA INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (ALBERTI et al., 2006)

Obesidade central aferida pela cintura abdominal, conforme aspectos étnicos * associados a, pelo menos, 2 dos seguintes critérios:

1. Triglicérides: ≥ 150 mg/dL (ou tratamento específico para dislipidemia)
2. Colesterol HDL baixo: ≤ 40 mg/dL em homens e ≤ 50 mg/dL em mulheres
3. Pressão arterial elevada: $\geq 130/85$ mmHg (ou tratamento específico para hipertensão)
4. Glicemia de jejum elevada: ≥ 100 mg/dL

CRITÉRIO DO NCEP/ATP-III modificado (GRUNDY et al., 2005)

Presença de 3 ou mais dos seguintes critérios:

1. Circunferência abdominal: ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres.
2. hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL
3. Colesterol HDL baixo: < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres
4. Pressão arterial elevada: $\geq 130/85$ mmHg
5. Glicemia de jejum elevada: ≥ 100 mg/dL

* Em homens: ≥ 94 cm em europeus; ≥ 90 cm em sul-americanos, sul-asiáticos e japoneses. Em mulheres: ≥ 80 cm em europeias, sul-americanas, sul-asiáticas e japonesas.

2.2.2 Fisiopatologia

A SM está diretamente relacionada não apenas com o excesso de peso propriamente dito, mas com a distribuição da gordura corporal (GRASSI et al., 2009). Esta síndrome parece decorrer diretamente do excesso de TAV e da diminuição de tecido adiposo subcutâneo, o que levaria a alterações significativas no metabolismo de ácidos graxos livres (AGL), hiperinsulinemia, inflamação, dentre outros achados (CORNIER et al., 2008; GRASSI et al., 2009).

Parecem existir dois tipos principais de adipócitos no corpo humano: o adipócito visceral, que apresenta baixa capacidade de armazenamento de AGL e alta capacidade de secretar citocinas pró-inflamatórias (VILAR et al., 2009), e o adipócito subcutâneo, que secreta grandes concentrações de AGL sob a forma de triacilglicerol e tem menor produção de adipocitocinas (VILAR et al., 2009). Primariamente, a SM parece decorrer de uma desproporção na distribuição desses dois tipos de adipócitos (GONZALEZ et al., 2006; CAMERON et al., 2009; VILAR et al., 2009).

De uma maneira geral, a lipólise aumentada no adipócito visceral levaria a um aumento do aporte de AGL para o fígado, inibindo a ação da insulina nesse órgão (MCGARRY, 2002). A RI no fígado levaria, então, a um aumento da gliconeogênese hepática provocando hiperglicemia, aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos, sobretudo do TAV, e, também, a uma produção exagerada de VLDL colesterol com conseqüente hipertrigliceridemia e redução dos níveis de HDL colesterol (STEFAN et al., 2008).

Não apenas o excesso de AGL parece determinar a RI. O excesso de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos adipócitos, denominadas adipocitocinas,

como a leptina, dentre outras, também participam ativamente do processo, inibindo diretamente a cascata de ativação do receptor de insulina, contribuindo, assim, para a alteração do transporte intracelular da glicose (CORNIER et al., 2008; STEFAN et al., 2008; LI et al., 2011; SHAH et al., 2011).

2.3 A leptina

Conhecida, atualmente como “hormônio da saciedade”, a leptina tem seu nome derivado do grego *leptos*, que significa magro (BENATTI et al., 2007). É um hormônio peptídico formado por 167 aminoácidos e peso molecular de 16 kDa, transcrito a partir do *gene Ob* em camundongos, que pode circular em sua forma livre ou como complexo estável com a alfa 2-macroglobulina. (D'IPPOLITO et al., 2012). É secretada pelo tecido adiposo de forma pulsátil, normalmente 2-3 h após as refeições com uma frequência dependente da massa de tecido adiposo (D'IPPOLITO et al., 2012).

Os níveis circulantes de leptina refletem diretamente a quantidade de energia armazenada no tecido adiposo e são proporcionais à massa adiposa corporal tanto em camundongos como em humanos. Assim, indivíduos obesos tipicamente produzem maior quantidade de leptina do que indivíduos magros (IIKUNI et al., 2008; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008).

Além do tecido adiposo, sobretudo o TAV, a leptina é produzida, também, por outros tecidos como a placenta, a medula óssea, o estômago, o músculo, e o trato gastrointestinal. (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; IIKUNI et al., 2008).

Uma das funções mais conhecidas da leptina é a sua capacidade de emitir um sinal aferente para o sistema nervoso central, através de uma retroalimentação

negativa, promovendo o controle do balanço de energia e da ingestão alimentar, a regulação da gordura corporal, do metabolismo ósseo, do peso corporal e do apetite, além da participação na manutenção da função reprodutiva e nas alterações fisiológicas do organismo materno na gravidez (BENATTI et al., 2007; D'IPPOLITO et al., 2012).

A leptina pode funcionar, também, como uma citocina pró-inflamatória sendo capaz de estimular diretamente a proliferação e ativação de monócitos (KONSTANTINIDIS et al., 2009) e linfócitos T circulantes (TILG et al., 2006). Em monócitos e macrófagos, a leptina aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-12, e estimula a ativação de neutrófilos (LAM et al., 2007). Isto ocorre, provavelmente, por causa das semelhanças estruturais da leptina com outras citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-11 e IL-12 (TILG et al., 2006; IIKUNI et al., 2008). Além disso, esta adipocitocina possui um papel modulador da resposta imune, atuando em processos inflamatórios e doenças imuno-mediadas e, em outros tecidos, participa de funções metabólicas importantes como a secreção de insulina pelo pâncreas, a produção de glicose hepática e a captação de glicose pelo músculo (LAM et al., 2007).

Algumas evidências sugerem a hipótese de que o aumento da leptina encontrada em indivíduos obesos causaria um comprometimento na resposta imunológica, fazendo com que esses se tornem mais suscetíveis a doenças infecciosas e inflamatórias do que os indivíduos não obesos (LAM et al., 2007; SILVEIRA et al., 2009; MAURY et al., 2010).

2.4 Obesidade e gravidez

A gestação pode atuar como desencadeante ou como agravante da obesidade quando esta for pré-existente (MATAR et al., 2009). Não existe ainda um consenso quanto ao conceito de obesidade na gestação. A definição mais utilizada atualmente é a que considera o IMC ≥ 30 kg/m² no período pré-gestacional ou calculado na primeira consulta de pré-natal quando realizada no primeiro trimestre da gravidez (HALL et al., 2005; ABESO, 2009; MATAR et al., 2009; RCOG, 2010).

A obesidade na gravidez está relacionada com resultados adversos e com risco gestacional aumentado para PE, DMG, cesariana, macrosomia, defeitos do tubo neural, tromboembolismo, hemorragia pós-parto e infecção puerperal (RASMUSSEN et al., 2008; DAVIES et al., 2010; BAGARIA et al., 2011; BLOMBERG, 2011; NORMAN et al., 2011). Atualmente, cerca de 20% das gestantes iniciam a gravidez com um IMC que as define como obesas (NORMAN et al., 2011).

A associação entre a obesidade e a PE está bem documentada (O'BRIEN et al., 2003; WENDLAND et al., 2007; MORI et al., 2010; SAMOLIS et al., 2010; MANDAL et al., 2011; NORMAN et al., 2011). A patogênese da PE parece ser semelhante à da SM, e é razoável se especular que o acúmulo de TAV durante a gravidez possa induzir a desregulação das adipocitocinas, contribuindo de forma significativa para o desenvolvimento da PE (WENDLAND et al., 2007; NORMAN et al., 2011). Por outro lado, a obesidade está, também, associada ao aumento da RI, que, sabidamente, desempenha um papel fundamental na predisposição para a PE e para o DMG, estando também associada ao aumento de secreção de

adipocitocinas (HENDLER et al., 2005; NAKHJAVANI et al., 2011; SALAZAR et al., 2011; SHAH et al., 2011).

2.4.1 A resistência à insulina na gravidez

A gestação normal tem sido caracterizada como um estado "diabetogênico" (MAGHBOOLI et al., 2007; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). Alterações no metabolismo dos carboidratos e dos lipídios ocorrem durante o estado gravídico normal com a finalidade de garantir um fornecimento contínuo de nutrientes para feto em crescimento, mesmo considerando a ingestão de alimentos de forma intermitente pela gestante. Estas alterações são progressivas e promovem o acréscimo de tecido adiposo materno no início do período gestacional, seguido da instalação da RI a partir da segunda metade da gestação e da facilitação da lipólise no final da gravidez (ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008; BRIANA et al., 2009).

Os hormônios placentários, principalmente, o hormônio lactogênico placentário, o estrogênio, a progesterona e a prolactina, são considerados como os principais fatores relacionados à reprogramação da fisiologia materna para atingir um estado de RI fisiológica na gravidez (KIRWAN et al., 2002; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). A diminuição da tolerância à glicose e o hiperinsulinismo que se instalam a partir da segunda metade da gestação, caracterizando a RI, levam o pâncreas a aumentar de 1,5 a 2,5 vezes a produção de insulina, para conseguir manter a homeostase glicêmica. Quando a capacidade funcional das células beta pancreáticas estiver comprometida, surgirá, então, o DMG (VILAR et al., 2009).

2.4.2 O papel da leptina na gravidez

É importante observar que as alterações nos hormônios placentários durante a gravidez não se correlacionam diretamente com as mudanças na RI materna (KIRWAN et al., 2002). Portanto, uma associação sinérgica com outros fatores relacionados com a RI, pode ser a chave para a compreensão de como ela se desenvolve durante a gravidez (COPPACK, 2001; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008).

Nos últimos anos, inúmeros estudos demonstraram que algumas adipocitocinas, sendo uma das principais a leptina, desempenham um papel significativo na instalação e manutenção da RI na gravidez (FERNANDEZ-REAL et al., 2001; BOWEN et al., 2002; ARNER, 2005; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008; CASTELLANO FILHO et al., 2009). Durante a gestação, a leptina é secretada, também, pela placenta (KIRWAN et al., 2002; ARNER, 2005; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008; BRIANA et al., 2009). Além de regular o metabolismo energético materno e a sensibilidade à insulina na gravidez normal, esta adipocitocina têm sido relacionada com complicações obstétricas (ATEGBO et al., 2006; HAUGEN et al., 2006; BRIANA et al., 2007; MALAMITSI-PUCHNER et al., 2007; BRIANA et al., 2008).

Na gravidez, as concentrações de leptina aumentam durante o terceiro trimestre de gestação e diminuem para concentrações pré-gestacionais no pós-parto. A origem e o potencial papel do aumento das concentrações desta adipocitocina durante a gestação ainda não foram totalmente esclarecidos (BRIANA et al., 2009). Aproximadamente 95% da leptina produzida pela placenta é liberada na circulação materna, onde modula o gasto energético e o metabolismo. Além disso, atua regulando o crescimento placentário, a transferência de nutrientes, a

angiogênese e a invasão trofoblástica . Níveis elevados de leptina circulante no organismo da gestante têm sido relacionados diretamente com a RI fisiológica da gravidez (HAUGUEL-DE MOUZON et al., 2006). O aumento da síntese de leptina em níveis acima do que ocorre na gestação normal, pode ser identificado no DMG, na PE e no crescimento intra-uterino restrito (CIUR), estando esse aumento relacionado com o grau de severidade da doença (LEPERCQ et al., 2003; HAUGEN et al., 2006; BRIANA et al., 2009)

A Figura 1 mostra uma adaptação do esquema do comportamento e da participação da leptina, da adiponectina e da resistina na sensibilidade à insulina durante a gravidez normal (ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008).

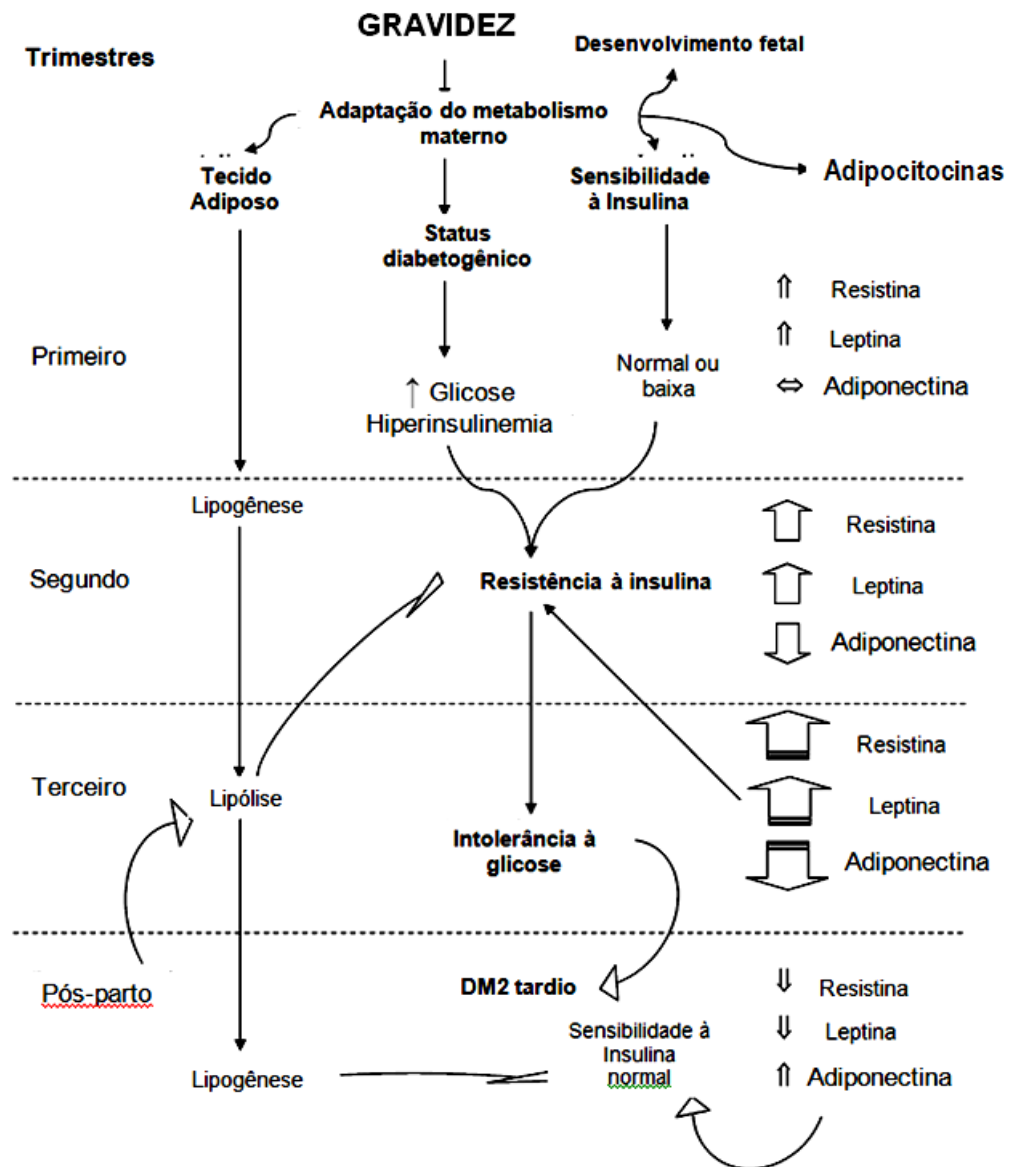


Fig. 1 – Comportamento e participação da leptina, da adiponectina e da resistina na sensibilidade à insulina durante a gravidez. À esquerda mostra as mudanças no tecido adiposo, ao centro as mudanças na sensibilidade à insulina e à direita as mudanças nas adipocitocinas durante o curso da gravidez. As linhas pontilhadas separam a gravidez em trimestres. O tamanho da seta descreve o nível sérico de leptina, de adiponectina e de resistina em conformidade com o trimestre correspondente. Na parte inferior, o esquema compreende o período pós-natal e início da lactação e a hipótese de que esses parâmetros possam retornar aos níveis normais. (Adaptado de ZAVALZA-GOMEZ et al. *Diabetes Res Clin Pract*, v. 80, n. 1, p. 8-15, Apr 2008).

Desta forma, considerando a hipótese de que o sobrepeso e a obesidade, sobretudo a OA, na gestação, implicariam, provavelmente, em uma liberação ainda maior de leptina na circulação materna, tornando esta gestante mais exposta ao risco de eventos adversos na gravidez, este trabalho foi elaborado visando identificar através do IMC, do ganho de peso gestacional e da medida da CA realizada antes da 12^a semana de gravidez, a presença de sobrepeso/obesidade e de obesidade abdominal em gestantes atendidas em pré-natal de risco habitual. Será verificado, também, o comportamento dos níveis séricos de leptina destas gestantes e sua possível correlação com os parâmetros antropométricos avaliados.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar através do IMC, do ganho de peso gestacional e da medida da CA realizada antes da 12^a semana de gravidez, a presença de sobrepeso/obesidade e de obesidade abdominal em gestantes, usuárias do SUS, atendidas no pré-natal de risco habitual em uma maternidade de Juiz de Fora (MG), além de verificar o comportamento dos níveis séricos de leptina durante a gestação e sua possível correlação com os parâmetros antropométricos avaliados.

3.2 Objetivos específicos

1. Identificar as características sócio-demográficas e clínico-obstétricas do grupo em estudo;
2. Avaliar através do IMC pré-gestacional, a presença de sobrepeso/obesidade;
3. Avaliar através da medida da CA realizada antes da 12^a semana de gestação, a presença de obesidade visceral;
4. Avaliar, no final da gestação, o ganho de peso total e o ganho de peso percentual das pacientes;

5. Verificar a possível correlação entre a medida da CA aferida antes da 12^a semana de gestação e os níveis séricos de leptina durante a gravidez;
6. Comparar a média dos níveis séricos de leptina entre as pacientes com OA e sem OA diagnosticada antes da 12^a semana de gestação;
7. Avaliar o comportamento do peso materno durante a gestação das pacientes com e sem sobrepeso/obesidade;
8. Avaliar o comportamento dos níveis séricos de leptina durante a gestação nas pacientes com e sem sobrepeso/obesidade;
9. Comparar o ganho de peso total e percentual na gestação entre as pacientes com e sem sobrepeso/obesidade;
10. Avaliar a possível associação entre os níveis séricos de leptina e o ganho de peso total e percentual na gestação.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Amostra e protocolo do estudo

Foi realizado um estudo observacional longitudinal prospectivo no Hospital Therezinha de Jesus, em Juiz de Fora, MG, com atendimento voltado 100% para o usuário do Sistema Único de Saúde (100% SUS), entre setembro de 2010 e junho de 2011. Foram recrutadas, inicialmente, 69 gestantes, matriculadas no pré-natal de risco habitual da instituição, sendo que, 40 delas concluíram o pré-natal e 29 foram excluídas durante o estudo por motivos diversos, tais como, abandono voluntário do acompanhamento pré-natal na instituição (n=11), retirada do consentimento para participar da pesquisa conforme Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde (n=3), encaminhamento ao pré-natal de alto risco (n=7), parto pré-termo (n=4) e aborto espontâneo (n=4).

Foram considerados critérios de inclusão: idade superior ou igual a 20 anos; idade gestacional menor que 12 semanas no início do pré-natal, confirmada pela ultrassonografia; gestação única. Foram considerados critérios de exclusão: hipertensão arterial; diabetes tipo 1 ou tipo 2; drogadição; tabagismo e doenças crônicas como reumatopatias, nefropatias, cardiopatias, pneumopatias ou neoplasia maligna. Para se comparar a média dos níveis séricos de leptina com a medida da CA e com as características demográficas e clínico-obstétricas, a amostra foi dividida, segundo os critérios do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* NCEP ATP III modificado (GRUNDY et al., 2005), em dois grupos, de acordo com a medida da CA aferida antes da 12ª semana de gestação: Grupo

sem OA – sem obesidade abdominal (CA < 88 cm) e Grupo com OA – com obesidade abdominal (CA ≥ 88 cm).

Para se avaliar o comportamento dos níveis séricos de leptina durante a gestação a amostra foi dividida, segundo os critérios da OMS (WHO, 2000), em dois grupos, de acordo com o cálculo do IMC pré-gestacional: grupo sem sobrepeso (IMC < 25 kg/m²) e grupo com sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²).

Para se avaliar o percentual de gestantes obesas e não obesas portadoras de OA, a amostra foi dividida, segundo os critérios da OMS (WHO, 2000), em dois grupos, de acordo com o cálculo do IMC pré-gestacional: Grupo Ob (gestantes obesas – IMC ≥ 30) e Grupo NOb (gestantes não obesas – IMC < 30).

Na consulta inicial, todas as voluntárias responderam ao formulário para coleta de dados (ANEXO B) e leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO C) conforme Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, sob Parecer nº 0240/2010.

As gestantes foram acompanhadas no pré-natal de risco habitual, conforme protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006), totalizando, no mínimo, seis consultas ao final do período. Além das consultas, dos exames complementares regulares e das medidas antropométricas de rotina, as 40 gestantes incluídas na pesquisa foram submetidas à medida da CA antes da 12^a semana de gestação e à dosagem dos níveis de leptina em três momentos do estudo: entre a 9^a e a 12^a, a 25^a e a 28^a e entre a 34^a e a 37^a semanas de gestação.

4.2 Variáveis sócio-demográficas e clínico-obstétricas

- **Idade:** diferença entre a data do nascimento e a data da coleta dos dados, calculada em anos completos de vida, segundo consta no prontuário médico.
- **Cor da pele:** tonalidade da pele, conforme consta no prontuário – branca, negra, parda, amarela, outra.
- **Estado civil:** estado civil, conforme consta no prontuário – solteira, casada, outro.
- **Escolaridade:** último grau completado na escola, segundo consta no prontuário – ignorado, nenhum, fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior incompleto e superior completo.
- **Número de gestações (Gesta):** número de vezes que a mulher esteve grávida, independentemente do resultado da gravidez, segundo consta no prontuário.
- **Paridade (Para):** número de partos, segundo consta no prontuário.
- **Aborto espontâneo:** número de abortos espontâneos, segundo consta no prontuário.

- **Aborto provocado:** número de abortos provocados, segundo consta no prontuário.
- **História de pré-eclâmpsia em gestação anterior:** história de pré-eclâmpsia em gestação anterior, segundo consta no prontuário - sim, não.
- **História de diabetes gestacional em gestação anterior:** história de diabetes gestacional em gestação anterior, segundo consta no prontuário - sim, não.
- **História de macrosomia fetal em gestação anterior:** história de fetos pesando 4.000g, ou mais, em gestação anterior, segundo consta no prontuário - sim, não.
- **História de natimorto em gestação anterior:** história de fetos com óbito intra-uterino, pesando mais de 500g ou com mais de 22 semanas, em gestação anterior, segundo consta no prontuário - sim, não.
- **História familiar:** história familiar de patologias em pai, mãe, irmãos e avós. – HAS, PE, Diabetes, Dislipidemia, Obesidade, Nenhuma, segundo consta no prontuário.
- **Tipo de Parto:** tipo de parto a que foi submetida a paciente nesta gestação, segundo consta no prontuário – Vaginal espontâneo, Vaginal a fórcepe, Cesáreo.

- **Peso do RN ao Nascimento:** peso, em gramas, apresentado pelo recém nascido no momento do nascimento, segundo consta no prontuário.
- **Idade gestacional no Parto:** idade gestacional da paciente, em semanas, no momento do parto, segundo consta no prontuário.

4.3 Avaliação antropométrica

- **Peso**

O peso foi medido em quilogramas, com variação de 100 gramas, aferido por balança eletrônica Filizola, modelo Personal Line 200 (Filizola S.A. Pesagem e Automação, São Paulo, SP, Brasil), após a sua calibragem.

- **Altura**

A altura foi medida em metros, usando duas casas decimais após a vírgula, atendendo às seguintes etapas: posicionamento da paciente de costas para o instrumento de medida, recomendando que encostasse os calcanhares na borda da plataforma da balança e permanecesse de pé, olhando para frente, com a cabeça ereta.

- **Peso pré-gestacional**

O peso pré-gestacional foi obtido por meio de informação fornecida pela paciente na primeira consulta de pré-natal.

- **IMC pré-gestacional**

O IMC pré-gestacional foi calculado considerando o peso pré-gestacional informado pela paciente na primeira consulta de pré-natal, em quilogramas, dividido pela altura, em metros, ao quadrado (kg/m^2).

- **Circunferência abdominal**

A medida da CA foi realizada segundo as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (MCDOWELL et al., 2005; CDC, 2007), somente na primeira consulta de pré-natal, sempre antes da 12^a semana de gestação. Com a paciente em posição ereta, a extremidade da última costela foi localizada e marcada com a ponta de uma caneta. A crista ilíaca foi, então, palpada na linha média axilar e também marcada. Uma fita métrica flexível, inextensível, de 200 cm de comprimento, com precisão de uma casa decimal, foi, então, posicionada horizontalmente na linha média entre a extremidade da última costela e a crista ilíaca e mantida de forma que permanecesse na posição ao redor do abdome sobre o nível da cicatriz umbilical, para que fosse procedida a leitura da CA, no milímetro mais próximo. A medida foi realizada durante a expiração.

- **Ganho de peso total**

O ganho de peso total foi calculado subtraindo-se o ganho total de peso da paciente aferido na última consulta de pré-natal, antes do parto, do peso pré-gestacional relatado pela paciente.

- **Ganho de peso percentual**

O ganho de peso percentual foi calculado identificando-se o valor percentual que o ganho de peso total representa em relação ao peso pré-gestacional relatado pela paciente.

4.4 Avaliação dos níveis séricos de leptina

Nas visitas de pré-natal realizadas entre a 9^a e a 12^a, a 25^a e a 28^a e entre a 34^a e a 37^a semanas de gestação, foi obtido soro materno identificado em tubos criogênicos (CRAL, SP, Brasil), em triplicata, com 2 mL cada, e armazenado em *Freezer* Thermo Scientific modelo 902 (Thermo Electric Scientific, Winchester, Ex, USA) a -80° C para análise posterior. A dosagem sérica de leptina em (ng/mL) foi realizada pelo método ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando-se o *Human Leptin Elisa Kit* KAC2281 (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA) seguindo as recomendações do fabricante. O limite de sensibilidade para o ensaio é de 3,5 pg/mL. O coeficiente de variação interensaio é de 3,9% a 150,6 pg/mL e 5,3% a 240,7 pg/mL. As leituras foram feitas em leitor ELISA *Microplate Reader – Expert*

Plus (Asys Hitech, Eugendorf, Áustria) a 450 nm. A média dos níveis séricos de leptina foi obtida por meio da média aritmética das três medidas realizadas entre a 9^a e a 12^a, a 25^a e a 28^a e entre a 34^a e a 37^a semanas de gestação.

4.5 Análise estatística

Inicialmente, foi testada a normalidade dos dados para a determinação da utilização de testes não paramétricos. Os dados descritivos da amostra foram apresentados como média \pm desvio padrão. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney e o teste χ^2 para se verificar as diferenças entre os grupos. Os resultados inferenciais foram apresentados como média \pm erro padrão. Para se verificar a associação entre a medida da CA e a média dos níveis séricos de leptina durante a gestação, foi utilizada a correlação de Pearson. Em adendo, utilizou-se o teste de Mann-Whitney para se comparar a média dos níveis séricos de leptina entre os dois grupos investigados com a medida da CA e com as características demográficas e clínico-obstétricas da amostra.

Considerando-se os dois grupos de gestantes divididos de acordo com o IMC ($<25 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), foi realizada a análise de regressão linear, utilizando o peso materno versus a idade gestacional e os níveis de leptina versus a idade gestacional. Para comparar os níveis de leptina nos três períodos de tempo definidos no presente estudo, foi realizada uma ANOVA one-way em dois grupos, o que foi seguido por um teste *post hoc* de Bonferroni. Subsequentemente, utilizou-se um teste t para comparar o ganho de peso total e ganho de peso percentual entre os dois grupos.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando GraphPad Prism 5.0 (GraphPad *software*, Inc., La Jolla, CA, USA). Foi adotado como nível de significância o valor de $p < 0,05$.

REFERÊNCIAS

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010. 3ª. São Paulo: AC Farmacêutica 2009. ISBN 978-85-60549-15-3

ALBERTI, K. G.; ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z.; CLEEMAN, J. I.; DONATO, K. A.; FRUCHART, J. C.; JAMES, W. P.; LORIA, C. M.; SMITH, S. C., JR. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, Oct 20 2009.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, v. 23, n. 5, p. 469-480, May 2006.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, v. 15, n. 7, p. 539-553, Jul 1998.

ARNER, P. Insulin resistance in type 2 diabetes -- role of the adipokines. *Curr Mol Med*, v. 5, n. 3, p. 333-339, May 2005.

ATEGBO, J. M.; GRISSA, O.; YESSOUFOU, A.; HICHAMI, A.; DRAMANE, K. L.;
MOUTAIROU, K.; MILED, A.; GRISSA, A.; JERBI, M.; TABKA, Z.; KHAN, N. A.

Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, n. 10, p. 4137-4143, Oct 2006.

BAGARIA, S. J.; BAGARIA, V. B. Strategies for Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy. *J Pregnancy*, v. 2011, p. 206858, 2011.

BENATTI, F.B.; JUNIOR, A.H.L. Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina. *Rev Bras Med Esporte*, v. 13, n. 4, p. 263-269, 2007.

BLOMBERG, M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*, v. 118, n. 3, p. 561-568, Sep 2011.

BOWEN, J. M.; CHAMLEY, L.; MITCHELL, M. D.; KEELAN, J. A. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta*, v. 23, n. 4, p. 239-256, Apr 2002.

BRASIL. Manual Técnico - Pré-Natal e Puerpério - Atenção Qualificada e Humanizada. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas.: Brasília, 2006.

BREMER, A. A.; DEVARAJ, S.; AFIFY, A.; JIALAL, I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 96, n. 11, p. E1782-1788, Nov 2011.

BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; BAKA, S.; GOURGIOTIS, D.; MARMARINOS, A.; HASSIAKOS, D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Perinatal changes of plasma resistin concentrations in pregnancies with normal and restricted fetal growth. *Neonatology*, v. 93, n. 3, p. 153-157, 2008.

BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; GOURGIOTIS, D.; KONTARA, L.; BAKA, S.; IACOVIDOU, N.; HASSIAKOS, D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Role of visfatin, insulin-like growth factor-I and insulin in fetal growth. *J Perinat Med*, v. 35, n. 4, p. 326-329, 2007.

BRIANA, D. D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci*, v. 16, n. 10, p. 921-937, Oct 2009.

CAMERON, A. J.; ZIMMET, P. Z.; SHAW, J. E.; ALBERTI, K. G. The metabolic syndrome: in need of a global mission statement. *Diabet Med*, v. 26, n. 3, p. 306-309, Mar 2009.

CASTELLANO FILHO, D.S.; AARESTRUP, F.M. Obesity, Adipocytokines and Pregnancy: An Update of the Literature. *Interdisciplinary Journal of Experimental Studies*, v. 1, n. 2, p. 62-68, 2009.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Antropometry Procedures Manual. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). 2007.

Disponível em: <

http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf. Acessado em: 30/03/2012 >.

COPPACK, S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*, v. 60, n. 3, p. 349-356, Aug 2001.

CORNIER, M. A.; DABELEA, D.; HERNANDEZ, T. L.; LINDSTROM, R. C.; STEIG, A. J.; STOB, N. R.; VAN PELT, R. E.; WANG, H.; ECKEL, R. H. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*, v. 29, n. 7, p. 777-822, Dec 2008.

D'IPPOLITO, S.; TERSIGNI, C.; SCAMBIA, G.; DI SIMONE, N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors*, v. 38, n. 1, p. 14-23, Jan 2012.

DAVIES, G. A.; MAXWELL, C.; MCLEOD, L.; GAGNON, R.; BASSO, M.; BOS, H.; DELISLE, M. F.; FARINE, D.; HUDON, L.; MENTICOGLU, S.; MUNDLE, W.; MURPHY-KAULBECK, L.; OUELLET, A.; PRESSEY, T.; ROGGENSACK, A.; LEDUC, D.; BALLERMAN, C.; BIRINGER, A.; DUPERRON, L.; JONES, D.; LEE, L. S.; SHEPHERD, D.; WILSON, K. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, v. 32, n. 2, p. 165-173, Feb 2010.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 115, n. 5, p. 911-919, 2005.

FERNANDEZ-REAL, J. M.; VAYREDA, M.; RICHART, C.; GUTIERREZ, C.; BROCH, M.; VENDRELL, J.; RICART, W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, n. 3, p. 1154-1159, Mar 2001.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.C.; LIMA, F.B. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D.; KARNIELI, E. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*, v. 95, n. 5, p. 855-873, Sep 2011.

GARG, A. Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 9, p. 4206-4210, Sep 2004.

GONZALEZ, A. S.; GUERRERO, D. B.; SOTO, M. B.; DIAZ, S. P.; MARTINEZ-OLMOS, M.; VIDAL, O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*, v. 60, n. 6, p. 802-809, Jun 2006.

GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; QUARTI-TREVANO, F.; DELL'ORO, R.; BOMBELLI, M.; MANCIA, G. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk: an update. *Blood Press*, v. 18, n. 1-2, p. 7-16, 2009.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A.; ECKEL, R. H.; FRANKLIN, B. A.; GORDON, D. J.; KRAUSS, R. M.; SAVAGE, P. J.; SMITH, S. C., JR.; SPERTUS, J. A.; COSTA, F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, Oct 25 2005.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica. 12ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HALL, L. F.; NEUBERT, A. G. Obesity and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, v. 60, n. 4, p. 253-260, Apr 2005.

HAUGEN, F.; RANHEIM, T.; HARSEM, N. K.; LIPS, E.; STAFF, A. C.; DREVON, C. A. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 290, n. 2, p. E326-333, Feb 2006.

HAUGUEL-DE MOUZON, S.; LEPERCQ, J.; CATALANO, P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, v. 194, n. 6, p. 1537-1545, Jun 2006.

HENDLER, I.; BLACKWELL, S. C.; MEHTA, S. H.; WHITTY, J. E.; RUSSELL, E.; SOROKIN, Y.; COTTON, D. B. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, v. 193, n. 3 Pt 2, p. 979-983, Sep 2005.

HURT, R. T.; FRAZIER, T. H.; MCCLAVE, S. A.; KAPLAN, L. M. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, v. 35, n. 5 Suppl, p. 4S-13S, Sep 2011.

IIKUNI, N.; LAM, Q. L.; LU, L.; MATARESE, G.; LA CAVA, A. Leptin and Inflammation. *Curr Immunol Rev*, v. 4, n. 2, p. 70-79, 2008.

KIRWAN, J. P.; HAUGUEL-DE MOUZON, S.; LEPERCQ, J.; CHALLIER, J. C.; HUSTON-PRESLEY, L.; FRIEDMAN, J. E.; KALHAN, S. C.; CATALANO, P. M. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*, v. 51, n. 7, p. 2207-2213, Jul 2002.

KONSTANTINIDIS, D.; PALETAS, K.; KOLIAKOS, G.; KALOYIANNI, M. Signaling components involved in leptin-induced amplification of the atherosclerosis-related properties of human monocytes. *J Vasc Res*, v. 46, n. 3, p. 199-208, 2009.

LAM, QL; LU, L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol*, v. 4, n. 1, p. 1-13, 2007.

LEPERCQ, J.; GUERRE-MILLO, M.; ANDRE, J.; CAUZAC, M.; HAUGUEL-DE MOUZON, S. Leptin: a potential marker of placental insufficiency. *Gynecol Obstet Invest*, v. 55, n. 3, p. 151-155, 2003.

LI, W. C.; HSIAO, K. Y.; CHEN, I. C.; CHANG, Y. C.; WANG, S. H.; WU, K. H. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol*, v. 10, p. 36, 2011.

MAGHBOOLI, Z.; HOSSEIN-NEZHAD, A.; RAHMANI, M.; SHAFAEI, A. R.; LARIJANI, B. Relationship between leptin concentration and insulin resistance. *Horm Metab Res*, v. 39, n. 12, p. 903-907, Dec 2007.

MALAMITSI-PUCHNER, A.; BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; KOUSKOUNI, E.; HASSIAKOS, D.; GOURGIOTIS, D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics*, v. 119, n. 6, p. e1314-1318, Jun 2007.

MANDAL, D.; MANDA, S.; RAKSHI, A.; DEY, R. P.; BISWAS, S. C.; BANERJEE, A. Maternal obesity and pregnancy outcome: a prospective analysis. *J Assoc Physicians India*, v. 59, p. 486-489, Aug 2011.

MATAR, R.; TORLONI, M.R.; BETRAN, A.P.; MERIALDI, M. Obesidade e gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 31, n. 3, p. 107-110, 2009.

MAURY, E.; BRICHARD, SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*, v. 314, n. 1, p. 1-16, 2010.

MCDOWELL, M. A.; FRYAR, C. D.; HIRSCH, R.; OGDEN, C. L. Anthropometric reference data for children and adults: U.S. population, 1999-2002. *Adv Data*, v. 2, n. 361, p. 1-5, Jul 7 2005.

MCGARRY, J. D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, v. 51, n. 1, p. 7-18, Jan 2002.

MORI, T.; SHINOHARA, K.; WAKATSUKI, A.; WATANABE, K.; FUJIMAKI, A. Adipocytokines and endothelial function in preeclamptic women. *Hypertens Res*, v. 33, n. 3, p. 250-254, Mar 2010.

NAKHJAVANI, M.; ESTEGHAMATI, A.; TARAFDARI, A. M.; NIKZAMIR, A.; ASHRAF, H.; ABBASI, M. Association of plasma leptin levels and insulin resistance in diabetic women: a cross-sectional analysis in an Iranian population with different results in men and women. *Gynecol Endocrinol*, v. 27, n. 1, p. 14-19, Jan 2011.

NCEP. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, May 16 2001.

NISHIDA, C.; KO, G. T.; KUMANYIKA, S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr*, v. 64, n. 1, p. 2-5, Jan 2010.

NORMAN, J. E.; REYNOLDS, R. M. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc*, v. 70, n. 4, p. 450-456, Nov 2011.

O'BRIEN, T. E.; RAY, J. G.; CHAN, W. S. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*, v. 14, n. 3, p. 368-374, May 2003.

OLIVEIRA, M. A. M.; FAGUNDES, R. L. M.; MOREIRA, E. A. M.; TRINDADE, E. B. S.M.; CARVALHO, T. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 94, p. 478-485, 2010.

PICON, P. X.; LEITAO, C. B.; GERCHMAN, F.; AZEVEDO, M. J.; SILVEIRO, S. P.; GROSS, J. L.; CANANI, L. H. [Waist measure and waist-to-hip ratio and identification of clinical conditions of cardiovascular risk: multicentric study in type 2 diabetes mellitus patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 51, n. 3, p. 443-449, Apr 2007.

RASMUSSEN, S. A.; CHU, S. Y.; KIM, S. Y.; SCHMID, C. H.; LAU, J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, v. 198, n. 6, p. 611-619, Jun 2008.

RCOG, CMACE /. Centre for Maternal and Child Enquiries and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Women with Obesity in Pregnancy - Joint Guideline. London: CMACE / RCOG, 2010.

SALAZAR, M. R.; CARBAJAL, H. A.; ESPECHE, W. G.; DULBECCO, C. A.; AIZPURUA, M.; MARILLET, A. G.; ECHEVERRIA, R. F.; REAVEN, G. M. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk. *Diab Vasc Dis Res*, v. 8, n. 2, p. 109-116, Apr 2011.

SAMOLIS, S.; PAPASTEFANOU, I.; PANAGOPOULOS, P.; GALAZIOS, G.; KOUSKOUKIS, A.; MAROULIS, G. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies-- role of leptin as a marker of pre-eclampsia: a prospective case-control study. *Gynecol Endocrinol*, v. 26, n. 5, p. 338-343, May 2010.

SHAH, A.; HERNANDEZ, A.; MATHUR, D.; BUDOFF, M. J.; KANAYA, A. M. Adipokines and body fat composition in South Asians: results of the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. *Int J Obes (Lond)*, Aug 23 2011.

SILVEIRA, M.R.; FROLLINI, A.B.; VERLENGIA, R.; CAVAGLIERI, C.R. [Correlation Between Obesity, Adipokines and the Imune System]. *Rev Bras Cineantropon Desempenho Hum*, v. 11, p. 466-472, 2009.

STEFAN, N.; KANTARTZIS, K.; HARING, H. U. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*, v. 29, n. 7, p. 939-960, Dec 2008.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, v. 6, n. 10, p. 772-783, Oct 2006.

VILAR, L.; KATER, C.A.; NAVES, L.A.; FREITAS, M.C.; BRUNO, O.D. *Endocrinologia Clínica*. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

WENDLAND, E. M.; DUNCAN, B. B.; MENGUE, S. S.; NUCCI, L. B.; SCHMIDT, M. I. Waist circumference in the prediction of obesity-related adverse pregnancy outcomes. *Cad Saude Publica*, v. 23, n. 2, p. 391-398, Feb 2007.

WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, v. 894, p. i-xii, 1-253, 2000.

WHO. World Health Organization. The WHO Global InfoBase. Prevalence of overweight & obesity map 2010. Disponível em: <
<https://apps.who.int/infobase/Index.aspx> >. Acesso em: 15/09/2011.

ZALESIN, K. C.; FRANKLIN, B. A.; MILLER, W. M.; PETERSON, E. D.; MCCULLOUGH, P. A. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am*, v. 95, n. 5, p. 919-937, Sep 2011.

ZAVALZA-GOMEZ, A. B.; ANAYA-PRADO, R.; RINCON-SANCHEZ, A. R.; MORA-MARTINEZ, J. M. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*, v. 80, n. 1, p. 8-15, Apr 2008.

ARTIGO 1

(ARTIGO DE REVISÃO)

Publicado na Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais,

v. 1, n. 2, p. 62 - 68, 2009

**OBESIDADE, ADIPOCITOCINAS E GRAVIDEZ: UMA
ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA**

*OBESITY, ADIPOCYTOKINES AND PREGNANCY:
AN UPDATE OF THE LITERATURE*

Submetido em fev/2009

Aprovado em mar/2009

ARTIGO DE REVISÃO

OBESIDADE, ADIPOCITOCINAS E GRAVIDEZ: UMA ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA

OBESITY, ADIPOCYTOKINES AND PREGNANCY: AN UPDATE OF THE LITERATURE

Didier Silveira Castellano Filbo*, Fernando Monteiro Aarestrup**

RESUMO

Atualmente, a obesidade é considerada um dos maiores e mais visíveis, porém mais negligenciados, problemas de saúde pública em todo o mundo. A adiposidade visceral, mais do que a subcutânea, é determinante para o aparecimento de doenças como o diabetes mellitus, a hipertensão arterial e a doença vascular coronariana. Fisiologicamente, as alterações no metabolismo dos carboidratos e dos lipídios ocorrem na gravidez para garantir um fornecimento contínuo de nutrientes para feto em crescimento promovendo um estado de resistência à insulina (RI). Além dos hormônios placentários, citocinas pró-inflamatórias, as adipocitocinas, secretadas por células do tecido adiposo e pela placenta, desempenham um papel significativo na instalação e manutenção desta RI na gravidez. Nesta revisão, procuramos atualizar o conhecimento sobre as alterações promovidas pelas adipocitocinas e pela obesidade central no organismo da gestante, ressaltando o diagnóstico da adiposidade visceral na gravidez e o risco que envolve este tipo de obesidade para a gestante.

PALAVRAS-CHAVE

Adipocitocinas. Obesidade. Razão cintura-quadril. Resistência à insulina. Gravidez.

ABSTRACT

Currently, obesity is considered one of the largest and most visible, but most neglected, public health problems worldwide. The visceral adiposity, rather than subcutaneously, is crucial to the emergence of diseases such as diabetes mellitus, hypertension and coronary vascular disease. Physiologically, changes in the metabolism of carbohydrates and lipids occur in pregnancy to ensure a continuous supply of nutrients to the growing fetus by promoting a state of insulin resistance (IR). In addition to the placental hormones, proinflammatory cytokines, the adipocytokines, secreted by fat tissue and the placenta, play a significant role in the installation and maintenance of IR in pregnancy. In this review, we present the knowledge of the changes promoted by adipocytokines and obesity in the central body of the mother, emphasizing the diagnosis of visceral fat in pregnancy and the risks surrounding this type of obesity in pregnant women.

KEYWORDS

Adipocytokines. Obesity. Waist-hip ratio. Insulin resistance. Pregnancy.

1 OBESIDADE E GRAVIDEZ

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o sobrepeso e a obesidade são definidos como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo no organismo, que pode levar a prejuízos para a saúde, sendo considerados, hoje, dos maiores e mais visíveis, porém mais negligenciados, problemas de Saúde Pública em todo o mundo (WHO,

2000). A situação mundial atual é tão grave que, no século 21, se fala em uma epidemia global de obesidade que afetaria cinco dos seis continentes, poupando apenas a África Subsaariana (WHO, 2000). Sua prevalência vem aumentando de maneira progressiva nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento (MARTORELL et al., 2000). Como parte natural da epidemia mundial de obesidade, o número de mulheres em idade reprodutiva com sobrepeso também vem aumentando em todo o mundo (WHO, 2003) e o Brasil não é exceção. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indicam que o excesso de peso e a obesidade entre as mulheres cresceram 50% nos últimos 30 anos, sendo que, atualmente, mais da metade (51,9%) das brasileiras entre 20 e 44 anos estão com um IMC acima de 25 (IBGE, 2004). A obesidade contribui de maneira efetiva para o desenvolvimento de várias doenças crônicas, incluindo a doença arterial coronariana, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia e o diabetes mellitus

Correspondence Author: Prof. Fernando Monteiro. Aarestrup, MD, PhD. Address: Laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental. Centro de Biologia da Reprodução, Caixa Postal: 328, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil. Tel./fax: 55-32-3229-3255. E-mail: fmaarestrup@hotmail.com

* MD. Doutorando. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, MG, Brasil. didiersc@gmail.com

** Ph.D. DDS. MD. Centro de Biologia da reprodução. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, MG, Brasil. fmaarestrup@hotmail.com

Received: 02/09

Accepted: 03/09

tipo 2 (DM2), levando a um maior risco de complicações cardiovasculares e de morte (KARELIS et al., 2004).

A gestação pode atuar como desencadeante da obesidade, ou como agravante, quando aquela for pré-existente (MATAR et al., 2009). Não existe um consenso quanto à definição de obesidade na gestação. Enquanto muitos autores utilizam como parâmetro o índice de massa corporal (IMC) (kg/m²) pré-gravídico ou o IMC >30 no primeiro trimestre, outros utilizam o peso corporal da gestante superior a 150% do peso ideal (ISAACS et al., 1994). Segundo uma revisão sistemática, na gestação, o risco de pré-eclâmpsia dobra a cada aumento de 5 a 7 kg/m², da mesma forma que, quanto maior for o IMC materno inicial, maior será o risco de diabetes mellitus gestacional (DMG) (O'BRIEN et al., 2003). As gestantes obesas também apresentam maior probabilidade de adquirirem infecção urinária e do trato genital inferior (SEBIRE et al., 2001). O sobrepeso e a obesidade materna aumentam ainda os riscos de parto induzido, cesariana, hemorragia maciça pós-parto e infecção puerperal (SEBIRE et al., 2001; MATAR et al., 2009). Comparadas às mulheres de peso normal, as obesas têm maior risco de morte não apenas na vida adulta, mas também no ciclo gravídico-puerperal, mesmo em países desenvolvidos (MATAR et al., 2009).

Além disso, a obesidade materna afeta o conceito desde sua fase embrionária até o parto (MATAR et al., 2009). A taxa de malformações fetais é maior em mulheres obesas do que naquelas com peso normal (ANDERSON et al., 2005). O excesso de tecido adiposo também parece interferir no metabolismo do ácido fólico, o que explicaria a maior incidência de defeitos de fechamento do tubo neural em fetos de mulheres obesas, mesmo naquelas que recebem suplementação de folatos nas doses recomendadas (ANDERSON et al., 2005; RASMUSSEN et al., 2008). A macrosomia fetal é mais frequente entre as obesas, independente da associação com diabetes (ISAACS et al., 1994; KRAMER et al., 2002).

2 ADIPOCITOCINAS E GRAVIDEZ

A gestação normal tem sido caracterizada como um estado "diabetogênico" (KIRWAN et al., 2002; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). Alterações no metabolismo dos carboidratos e dos lipídios ocorrem durante a gravidez normal com a finalidade de garantir um fornecimento contínuo de nutrientes para o feto em crescimento, mesmo considerando a ingestão de alimentos de forma intermitente pela gestante (ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). Estas alterações são progressivas e promovem o acréscimo de tecido adiposo no início da gestação, seguido pela instalação da resistência à insulina (RI) e pela facilitação da lipólise no final da gravidez (ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). Os hormônios placentários são considerados como os fatores mais importantes na reprogramação da fisiologia materna para atingir um estado de RI (KIRWAN et al., 2002; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). É importante observar que as alterações nos hormônios

placentários durante a gravidez não se correlacionam diretamente com as mudanças na RI materna (KIRWAN et al., 2002). Portanto, uma associação sinérgica com outros fatores relacionados com a obesidade na gestação e com a secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo pode ser a chave para a compreensão de como se desenvolve a RI durante a gravidez. Os sinais que regulam a secreção dessas moléculas ainda não estão totalmente elucidados (COPPACK, 2001; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008).

Nos últimos anos, inúmeros estudos demonstraram que algumas citocinas pró-inflamatórias, as chamadas adipocitocinas verdadeiras (adiponectina e leptina), secretadas apenas por células do tecido adiposo, bem como outras adipocitocinas como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) que podem ser secretadas também por outras células, desempenham um papel significativo na RI na gravidez (FERNANDEZ-REAL et al., 2001; BOWEN et al., 2002; ARNER, 2005; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). Durante a gestação, adipocitocinas, incluindo a leptina, a adiponectina, o TNF- α , interleucina 6 (IL-6), além das recém descobertas resistina, visfatina e apelina, também são secretadas pela placenta (KIRWAN et al., 2002; ARNER, 2005; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008; BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). Além de regular o metabolismo energético materno e a sensibilidade à insulina na gravidez normal, as adipocitocinas têm sido relacionadas com complicações na gravidez, incluindo o DMG, a pré-eclâmpsia (PE) e o crescimento intra-uterino restrito (CIUR) (ATEGBO et al., 2006; HAUGEN et al., 2006; BRIANA et al., 2007; MALAMITSI-PUCHNER et al., 2007; BRIANA et al., 2008).

Em seres humanos, a leptina, produto proteico do gene *ob*, é, principalmente, sintetizada no tecido adiposo branco (WAUTERS et al., 2000). É um importante hormônio metabólico, que influencia a secreção de insulina, a utilização de glicose, a síntese de glicogênio, e o metabolismo de ácidos graxos. É liberada na circulação pelo tecido adiposo na proporção da quantidade de depósitos de lipídios e age nos receptores do hipotálamo, diminuindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto de energia (WAUTERS et al., 2000).

Na gravidez, as concentrações de leptina aumentam durante o terceiro trimestre de gestação e diminuem para concentrações pré-gestacionais no pós-parto. A origem e o potencial papel do aumento das concentrações de leptina durante a gestação ainda estão por ser totalmente esclarecidos (BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). Aproximadamente 95% da leptina produzida pela placenta é liberada na circulação materna, onde ela modula o gasto energético e o metabolismo. Além disso, a leptina atua regulando o crescimento placentário, a transferência de nutrientes, a angiogênese e a invasão trofoblástica (HAUGUEL-DE MOUZON et al., 2006). Atua também na mobilização dos depósitos de lipídios maternos, aumentando a disponibilidade da transferência placentária para o feto. Os altos níveis de leptina circulantes no organismo da gestante têm sido relacionados

progressivamente na medida em que a gravidez progride e se instala a resistência à insulina, voltando aos níveis pré-gravídicos no pós-parto (ZAVAZZA-GOMEZ et al., 2008). A diminuição da síntese de adiponectina tem sido identificada no DMG, e no CIUR (ATEGBO et al., 2006; CORTELAZZI et al., 2007; KYRIAKAKOU et al., 2008).

Monócitos e macrófagos do tecido adiposo produzem citocinas inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, e parecem contribuir, de forma significativa, para a instalação do estado de RI (PICKUP et al., 2000). Durante a gravidez, o aumento do TNF- α e da IL-6, principalmente devido à produção placentária, tem sido relacionado à RI (CSEH et al., 2002; KIRWAN et al., 2002). O aumento da síntese de TNF- α e de IL-6 em níveis acima do que ocorre na gestação normal pode ser identificado no DMG, na PE e no CIUR, podendo este aumento também ser relacionado com o grau de severidade da doença (CSEH et al., 2002; BARTHA et al., 2003; ATEGBO et al., 2006; HAUGEN et al., 2006; MONTAGNANA et al., 2008).

A resistina, uma adipocitocina recém descoberta, é também secretada pelo tecido adiposo e, principalmente, pela placenta durante o período gestacional. Se comporta de maneira semelhante à leptina durante a gravidez normal, contribuindo para a resistência à insulina e aumentando o metabolismo energético (NIEN et al., 2007; ZAVAZZA-GOMEZ et al., 2008; BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). Estudos recentes não têm confirmado uma diferença significativa em relação à quantidade de resistina secretada pelo tecido adiposo e pela placenta, quando comparamos gestações normais e aquelas complicadas com DMG ou PE (HENDLER et al., 2005; LAPPAS et al., 2005; BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009).

A Figura 1 mostra uma adaptação do esquema do comportamento e da participação da leptina, da adipocitocina e da resistina na sensibilidade à insulina durante a gravidez normal (ZAVAZZA-GOMEZ et al., 2008).

3 OBESIDADE VISCERAL, SÍNDROME METABÓLICA E GRAVIDEZ

A Síndrome metabólica ou síndrome da resistência à insulina é caracterizada pela associação de fatores de risco para as doenças cardiovasculares, as doenças vasculares periféricas e o diabetes. Os critérios diagnósticos desta síndrome incluem a presença de pelo menos três dos seguintes achados clínico-laboratoriais: medida da circunferência abdominal maior que 102 cm para homens e maior que 89 cm para mulheres, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia (glicemia de jejum maior que 110 mg/dL), elevação dos triglicérides e diminuição dos níveis de HDL colesterol (TORPY et al., 2006).

Estudos clínicos demonstraram que a distribuição da gordura corporal, mais do que a quantidade total de gordura, é determinante para o surgimento e o desenvolvimento das doenças relacionadas

com a obesidade (FUJIOKA et al., 1987; KANAI et al., 1990). A deposição excessiva de gordura visceral na região abdominal, chamada de obesidade androgênica, obesidade visceral ou obesidade central está associada a um risco aumentado de eventos coronarianos, de DM2 e de HAS, em ambos os sexos e em diferentes etnias (NICKLAS et al., 2004; OLINTO et al., 2004). Vários estudos publicaram que o acúmulo de tecido adiposo visceral tem uma significativa função no desenvolvimento da síndrome metabólica (FUJIOKA et al., 1987; KANAI et al., 1990). A leptina, a resistina, a interleucina 6, o TNF- α , dentre outras, são adipocitocinas produzidas, preferencialmente, pela gordura visceral em comparação com a gordura periférica subcutânea. O aumento destas citocinas pró-inflamatórias leva a um aumento da resistência à insulina (HENDLER et al., 2005).

A associação entre a obesidade e a pré-eclâmpsia está bem documentada (WEISS et al., 2004). A patogênese da pré-eclâmpsia parece ser semelhante à da síndrome metabólica, e é razoável se especular que o acúmulo de gordura visceral durante a gravidez possa induzir a desregulação das adipocitocinas, contribuindo de forma significativa para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Por outro lado, a obesidade está também associada com o aumento da resistência à insulina, que, sabidamente, desempenha um papel fundamental na predisposição para a pré-eclâmpsia e para o DMG, estando também associada ao aumento de secreção de adipocitocinas (SEELY; SOLOMON, 2003; KAAJA et al., 2004; HENDLER et al., 2005).

A avaliação da quantidade de tecido adiposo visceral pode ser realizada através de técnicas de imagem como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (GARG, 2004; PICON et al., 2007). Entretanto, essas técnicas são onerosas e complexas, sendo impraticável sua utilização na rotina clínica. Já as medidas antropométricas de simples aferição, como a circunferência abdominal (CA) e a relação cintura/quadril (RCQ), demonstraram ser adequadas para estimar a quantidade de gordura visceral. Estudos recentes têm sugerido que a RCQ é a medida antropométrica que melhor identifica os indivíduos com risco aumentado para doença cardiovascular, portadores de síndrome metabólica (DALTON et al., 2003; ESMAILLZADEH et al., 2004; KRAGELUND; OMLAND, 2005; AKPINAR et al., 2007).

Pelo anteriormente exposto nesta revisão, consideramos a hipótese de que a obesidade central ou visceral, associada ao período gestacional, implicaria, provavelmente, em uma liberação ainda maior de citocinas pró-inflamatórias na circulação materna, tornando esta gestante mais exposta ao risco de ocorrência de resultados adversos como o diabetes mellitus gestacional, a pré-eclâmpsia ou o crescimento intrauterino na gravidez. Da mesma forma, supomos que, se esta adiposidade central puder ser diagnosticada na gravidez, uma intervenção positiva poderá ser realizada para minimizar este risco. Cremos que a realização de estudos clínico-experimentais será necessária, no futuro, para elucidar melhor esta questão e comprovar, ou não, esta hipótese.

4 REFERÊNCIAS

- AKPINAR, E.; BASHAN, I.; BOZDEMIR, N.; SAATCI, E. Which is the best anthropometric technique to identify obesity: body mass index, waist circumference or waist-hip ratio? **Collegium Antropologicum**, Zagreb, v. 31, n. 2, p. 387-93, 2007.
- ANDERSON, J. L.; WALLER, D. K.; CANFIELD, M. A.; SHAW, G. M.; WATKINS, M. L.; WERLER, M. M. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. **Epidemiology**, Cambridge, v. 16, n. 1, p. 87-92, 2005.
- ARNER, P. Insulin resistance in type 2 diabetes - role of the adipokines. **Current Molecular Medicine**, Hilversum, v. 5, n. 3, p. 333-9, 2005.
- ATEGBO, J. M.; GRISSA, O.; YESSOUFOU, A.; HICHAMI, A.; DRAMANE, K. L.; MOUTAIROU, K.; MILED, A.; GRISSA, A.; JERBI, M.; TABKA, Z.; KHAN, N. A. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 91, n. 10, p. 4137-4143, 2006.
- BARTHA, J. L.; ROMERO-CARMONA, R.; COMINO-DELGADO, R. Inflammatory cytokines in intrauterine growth retardation. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, London, v. 82, n. 12, p. 1099-1102, 2003.
- BOWEN, J. M.; CHAMLEY, L.; MITCHELL, M. D.; KEELAN, J. A. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. **Placenta**, London, v. 23, n. 4, p. 239-256, 2002.
- BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; BAKA, S.; GOURGIOTIS, D.; MARMARINOS, A.; HASSIAKOS, D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Perinatal changes of plasma resistin concentrations in pregnancies with normal and restricted fetal growth. **Neonatology**, Cambridge, v. 93, n. 3, p. 153-157, 2008.
- BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; GOURGIOTIS, D.; KONTARA, L.; BAKA, S.; IACOVIDOU, N.; HASSIAKOS, D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Role of visfatin, insulin-like growth factor-I and insulin in fetal growth. **Journal of Perinatal Medicine**, Berlin, v. 35, n. 4, p. 326-329, 2007.
- BRIANA, D. D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. **Reproduction Science**, Thousand Oaks, v. 16, n. 10, p. 921-937, 2009.
- CHANDRAN, M.; PHILLIPS, S. A.; CIARALDI, T.; HENRY, R. R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? **Diabetes Care**, Oxford, v. 26, n. 8, p. 2442-2450, 2003.
- COPPACK, S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. **The Proceedings of the Nutrition Society**, Wallingford, v. 60, n. 3, p. 349-356, 2001.
- CORTELAZZI, D.; CORBETTA, S.; RONZONI, S.; PELLE, F.; MARCONI, A.; COZZI, V.; CETIN, I.; CORTELAZZI, R.; BECK-PECCOZ, P.; SPADA, A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 66, n. 3, p. 447-453, 2007.
- CSEH, K.; BARANYI, E.; MELCZER, Z.; CSAKANY, G. M.; SPEER, G.; KOVACS, M.; GERO, G.; KARADI, I.; WINKLER, G. The pathophysiological influence of leptin and the tumor necrosis factor system on maternal insulin resistance: negative correlation with anthropometric parameters of neonates in gestational diabetes. **Gynecological Endocrinology**, London, v. 16, n. 6, p. 453-460, 2002.
- DALTON, M.; CAMERON, A. J.; ZIMMET, P. Z.; SHAW, J. E.; JOLLEY, D.; DUNSTAN, D. W.; WELBORN, T. A. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 254, n. 6, p. 555-563, 2003.
- ESMAILZADEH, A.; MIRMIRAN, P.; AZIZI, F. Waist-to-hip ratio is a better screening measure for cardiovascular risk factors than other anthropometric indicators in Tehranian adult men. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, Hampshire, v. 28, n. 10, p. 1325-1332, 2004.
- FERNANDEZ-REAL, J. M.; VAYREDA, M.; RICHART, C.; GUTIERREZ, C.; BROCH, M.; VENDRELL, J.; RICART, W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 86, n. 3, p. 1154-1159, 2001.
- FUJIOKA, S.; MATSUZAWA, Y.; TOKUNAGA, K.; TARUI, S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. **Metabolism**, Osaka, v. 36, n. 1, p. 54-59, 1987.
- GARG, A. Regional adiposity and insulin resistance. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 89, n. 9, p. 4206-4210, 2004.
- HAUGEN, F.; RANHEIM, T.; HARSEM, N. K.; LIPS, E.; STAFF, A. C.; DREVON, C. A. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. **American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism**, Bethesda, v. 290, n. 2, p. 326-333, 2006.
- HAUGUEL-DE MOUZON, S.; LEPERCQ, J.; CATALANO, P. The known and unknown of leptin in pregnancy. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, St. Louis, v. 194, n. 6, p. 1537-1545, 2006.

- HENDLER, I.; BLACKWELL, S. C.; MEHTA, S. H.; WHITTY, J. E.; RUSSELL, E.; SOROKIN, Y.; COTTON, D. B. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, St. Louis, v. 193, n. 3, p. 979-983, 2005.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF 2002-2003**. Rio de Janeiro, 2004.
- ISAACS, J. D.; MAGANN, E. F.; MARTIN, R. W.; CHAUHAN, S. P.; MORRISON, J. C. Obstetric challenges of massive obesity complicating pregnancy. **Journal of Perinatology**, New York, v. 14, n. 1, p. 10-14, 1994.
- KAAJA, R.; LAIVUORI, H.; PULKKI, P.; TIKKANEN, M. J.; HIILESMAA, V.; YLIKORKALA, O. Is there any link between insulin resistance and inflammation in established preeclampsia? **Metabolism**, Osaka, v. 53, n. 11, p. 1433-1435, 2004.
- KANAI, H.; MATSUZAWA, Y.; KOTANI, K.; KENO, Y.; KOBATAKE, T.; NAGAI, Y.; FUJIOKA, S.; TOKUNAGA, K.; TARUI, S. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. **Hypertension**, Dallas, v. 16, n. 5, p. 484-490, 1990.
- KARELIS, A. D.; ST-PIERRE, D. H.; CONUS, F.; RABASA-LHORET, R.; POEHLMAN, E. T. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, London, v. 89, n. 6, p. 2569-2575, 2004.
- KIRWAN, J. P.; HAUGUEL-DE MOUZON, S.; LEPERCQ, J.; CHALLIER, J. C.; HUSTON-PRESLEY, L.; FRIEDMAN, J. E.; KALHAN, S. C.; CATALANO, P. M. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. **Diabetes**, New York, v. 51, n. 7, p. 2207-2213, 2002.
- KRAGELUND, C.; OMLAND, T. A farewell to body-mass index? **Lancet**, London, v. 366, n. 9497, p. 1589-1591, 2005.
- KRAMER, M. S.; MORIN, I.; YANG, H.; PLATT, R. W.; USHER, R.; MCNAMARA, H.; JOSEPH, K. S.; WEN, S. W. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 141, n. 4, p. 538-542, 2002.
- KYRIAKAKOU, M.; MALAMITSI-PUCHNER, A.; MILITSI, H.; BOUTSIKOU, T.; MARGELI, A.; HASSIAKOS, D.; KANAKA-GANTENBEIN, C.; PAPASSOTIRIOU, I.; MASTORAKOS, G. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 158, n. 3, p. 343-348, 2008.
- LAPPAS, M.; YEE, K.; PERMEZEL, M.; RICE, G. E. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. **Journal of Endocrinology**, London, v. 186, n. 3, p. 457-465, 2005.
- LEPERCQ, J.; CAUZAC, M.; LAHLOU, N.; TIMSIT, J.; GIRARD, J.; AUWERX, J.; HAUGUEL-DE MOUZON, S. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. **Diabetes**, New York, v. 47, n. 5, p. 847-850, 1998.
- LEPERCQ, J.; GUERRE-MILLO, M.; ANDRE, J.; CAUZAC, M.; HAUGUEL-DE MOUZON, S. Leptin: a potential marker of placental insufficiency. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, Basel, v. 55, n. 3, p. 151-155, 2003.
- MALAMITSI-PUCHNER, A.; BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; KOUSKOUNI, E.; HASSIAKOS, D.; GOURGIOTIS, D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. **Pediatrics**, Springfield, v. 119, n. 6, p. 1314-1318, 2007.
- MARTORELL, R.; KHAN, L. K.; HUGHES, M. L.; GRUMMER-STRAWN, L. M. Obesity in women from developing countries. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 54, n. 3, p. 247-252, 2000.
- MATAR, R.; TORLONI, M.R.; BETRAN, A.P.; MERIALDI, M. Obesidade e gravidez. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 107-110, 2009.
- MISE, H.; SAGAWA, N.; MATSUMOTO, T.; YURA, S.; NANNO, H.; ITOH, H.; MORI, T.; MASUZAKI, H.; HOSODA, K.; OGAWA, Y.; NAKAO, K. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, London, v. 83, n. 9, p. 3225-3229, 1998.
- MONTAGNANA, M.; LIPPI, G.; ALBIERO, A.; SALVAGNO, G. L.; FRANCHI, M.; GUIDI, G. C. Serum pro-inflammatory cytokines in physiological and pre-eclamptic pregnancies. **Gynecological Endocrinology**, London, v. 24, n. 3, p. 113-116, 2008.
- NICKLAS, B. J.; PENNINX, B. W.; CESARI, M.; KRITCHEVSKY, S. B.; NEWMAN, A. B.; KANAYA, A. M.; PAHOR, M.; JINGZHONG, D.; HARRIS, T. B. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 160, n. 8, p. 741-749, 2004.
- NIEN, J. K.; MAZAKI-TOVI, S.; ROMERO, R.; KUSANOVIC, J. P.; EREZ, O.; GOTSCH, F.; PINELES, B. L.; FRIEL, L. A.; ESPINOZA, J.; GONCALVES, L.; SANTOLAYA, J.; GOMEZ, R.; HONG, J. S.; EDWIN, S.; SOTO, E.; RICHANI, K.; MAZOR, M.; HASSAN, S. S. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. **Journal of Perinatal Medicine**, Berlin, v. 35, n. 6, p. 513-521, 2007.

- O'BRIEN, T. E.; RAY, J. G.; CHAN, W. S. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. **Epidemiology**, Baltimore, v. 14, n. 3, p. 368-374, 2003.
- OLINTO, M. T.; NACUL, L. C.; GIGANTE, D. P.; COSTA, J. S.; MENEZES, A. M.; MACEDO, S. Waist circumference as a determinant of hypertension and diabetes in Brazilian women: a population-based study. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 7, n. 5, p. 629-635, 2004.
- PICKUP, J. C.; CHUSNEY, G. D.; THOMAS, S. M.; BURT, D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. **Life Sciences**, Baltimore, v. 67, n. 3, p. 291-300, 2000.
- PICON, P. X.; LEITAO, C. B.; GERCHMAN, F.; AZEVEDO, M. J.; SILVEIRO, S. P.; GROSS, J. L.; CANANI, L. H. Waist measure and waist-to-hip ratio and identification of clinical conditions of cardiovascular risk: multicentric study in type 2 diabetes mellitus patients. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 3, p. 443-449, 2007.
- RASMUSSEN, S. A.; CHU, S. Y.; KIM, S. Y.; SCHMID, C. H.; LAU, J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, St. Louis, v. 198, n. 6, p. 611-619, 2008.
- SCHONDORF, T.; MAIWORM, A.; EMMISON, N.; FORST, T.; PFUTZNER, A. Biological background and role of adiponectin as marker for insulin resistance and cardiovascular risk. **Clinical Laboratory**, Heidelberg, v. 51, n. 9-10, p. 489-494, 2005.
- SEBIRE, N. J.; JOLLY, M.; HARRIS, J. P.; WADSWORTH, J.; JOFFE, M.; BEARD, R. W.; REGAN, L.; ROBINSON, S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, London, v. 25, n. 8, p. 1175-1182, 2001.
- SEELY, E. W.; SOLOMON, C. G. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, London, v. 88, n. 6, p. 2393-2398, 2003.
- TORPY, J. M.; LYNM, C.; GLASS, R. M. JAMA patient page. The metabolic syndrome. **JAMA**, Chicago, v. 295, n. 7, p. 850, 2006.
- WAUTERS, M.; CONSIDINE, R. V.; VAN GAAL, L. F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 143, n. 3, p. 293-311, 2000.
- WEISS, J. L.; MALONE, F. D.; EMIG, D.; BALL, R. H.; NYBERG, D. A.; COMSTOCK, C. H.; SAADE, G.; EDDLEMAN, K.; CARTER, S. M.; CRAIGO, S. D.; CARR, S. R.; D'ALTON, M. E. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, St. Louis, v. 190, n. 4, p. 1091-1097, 2004.
- WEYER, C.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; HOTTA, K.; MATSUZAWA, Y.; PRATLEY, R. E.; TATARANNI, P. A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, St. Louis, v. 86, n. 5, p. 1930-1935, 2001.
- WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organization technical report series**, Geneva, v. 894, p. i-xii, 1-253, 2000.
- WHO. World Health Organization. **Global strategy on diet, physical activity and health: obesity and overweight**. Geneva, 2003.
- WIECEK, A.; ADAMCZAK, M.; CHUDEK, J. Adiponectin—an adipokine with unique metabolic properties. **Nephrology Dialysis Transplantation**, New York, v. 22, n. 4, p. 981-988, 2007.
- ZAVALZA-GOMEZ, A. B.; ANAYA-PRADO, R.; RINCON-SANCHEZ, A. R.; MORA-MARTINEZ, J. M. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v. 80, n. 1, p. 8-15, 2008.

ARTIGO 2

1ª PARTE DOS RESULTADOS E DA DISCUSSÃO

**(DE ACORDO COM A AMOSTRA DIVIDIDA SEGUNDO A CIRCUNFERÊNCIA
ABDOMINAL AVALIADA ANTES DA 12ª SEMANA DE GESTAÇÃO)**

**Publicado na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia -
RBGO, v. 34, n. 6, p. 62 - 68, 2012**

**CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL AVALIADA ANTES DA 12ª SEMANA DE
GESTAÇÃO: CORRELAÇÃO COM NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA.**

*WAIST CIRCUMFERENCE MEASURED BEFORE THE 12TH WEEK OF PREGNANCY:
CORRELATION WITH SERUM LEPTIN LEVELS.*

Recebido

09/04/2012

Aceito com modificações

18/05/2012

DIDIER SILVEIRA CASTELLANO FILHO¹
 JOSÉ OTÁVIO DO AMARAL CORREA²
 PLÍNIO DOS SANTOS RAMOS³
 PABLO NASCIMENTO OLIVEIRA⁴
 BEATRIZ JULIANO VIEIRA AARESTRUP⁵
 FERNANDO MONTEIRO AARESTRUP⁵

Circunferência abdominal avaliada antes da 12^a semana de gestação: correlação com níveis séricos de leptina

Waist circumference measured before the 12th week of pregnancy: correlation with serum leptin levels

Artigo Original

Palavras-chave

Leptina
 Gravidez
 Obesidade abdominal
 Circunferência da cintura
 Antropometria

Keywords

Leptin
 Pregnancy
 Obesity, abdominal
 Waist circumference
 Anthropometry

Resumo

OBJETIVOS: Avaliar a correlação entre a circunferência abdominal materna, medida antes da 12^a semana de gestação, e os níveis séricos de leptina durante a gravidez, bem como, comparar os níveis médios de leptina entre gestantes com e sem obesidade abdominal, diagnosticada no início da gestação. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo incluindo 40 gestantes atendidas no pré-natal de baixo risco, superiores a 20 anos, não tabagistas, com gestação única, e sem doenças crônicas intercorrentes. A circunferência abdominal foi medida antes da 12^a semana, e os níveis séricos de leptina dosados entre a 9^a e a 12^a, a 25^a e a 28^a e entre a 34^a e a 37^a semanas de gestação. De acordo com a circunferência abdominal, a coorte foi dividida em dois grupos: com e sem obesidade abdominal. Os testes de Mann-Whitney e do χ^2 avaliaram as diferenças entre os grupos. A correlação de Pearson verificou a associação entre a circunferência abdominal e os níveis séricos de leptina durante a gestação. Considerou-se o valor de $p < 0,05$. **RESULTADOS:** A média do peso e do índice de massa corpórea das pacientes com obesidade abdominal ($74,4 \pm 11,0$ kg/ $28,99 \pm 4,1$) foi maior do que naquelas sem obesidade abdominal ($55,6 \pm 5,9$ kg/ $21,1 \pm 2,40$) ($p = 0,001$). A média dos níveis séricos de leptina no grupo das gestantes com obesidade abdominal ($41,9 \pm 3,5$ ng/mL) foi superior ao grupo das pacientes sem obesidade abdominal ($23,6 \pm 2,7$ ng/mL) ($p < 0,0002$). Verificou-se, também, correlação entre a medida da circunferência abdominal e a média dos níveis séricos de leptina ($r = 0,7$; $p < 0,0001$). **CONCLUSÕES:** A circunferência abdominal medida antes da 12^a semana de gestação é um método válido e simples para se prever os níveis séricos de leptina durante todo o período gestacional. Gestantes com obesidade abdominal diagnosticada antes da 12^a semana apresentam níveis médios de leptina sérica, durante a gravidez, superiores àquelas sem obesidade abdominal.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the correlation between maternal waist circumference measured before the 12th week of gestation and serum leptin levels during pregnancy, as well as to compare the leptin levels of women with and without abdominal obesity diagnosed in early pregnancy. **METHODS:** Prospective study including 40 pregnant women receiving low-risk prenatal care, older than 20 years, nonsmokers, with singleton pregnancies and without chronic disease. Waist circumference was measured before the 12th week and serum leptin levels were measured between the 9th and 12th, 25th and 28th and 34th and 37th weeks of gestation. According to waist circumference measurement, the cohort was divided into two groups: with and without abdominal obesity. The Mann-Whitney and χ^2 tests were used to assess the differences between groups. The Pearson correlation coefficient was used to assess the association between waist circumference and serum leptin levels during pregnancy. The level of significance was set at $p < 0.05$. **RESULTS:** The mean weight and body mass index of patients with abdominal obesity (74.4 ± 11.0 kg/ 28.9 ± 4.1) was higher than that of patients without abdominal obesity (55.6 ± 5.9 kg/ 21.1 ± 2.4) ($p = 0.001$). The mean leptin levels in pregnant patients with abdominal obesity (41.9 ± 3.5 ng/mL) was higher than in patients without abdominal obesity (23.6 ± 2.7 ng/mL) ($p < 0.0002$). A positive correlation was obtained between the waist circumference measured during the same period and the mean serum leptin levels ($r = 0.7$; $p < 0.0001$). **CONCLUSIONS:** Waist circumference measured before the 12th week of pregnancy is a valid and simple method to predict the serum leptin levels throughout pregnancy. Pregnant women with abdominal obesity diagnosed before 12th week have higher mean serum leptin levels during pregnancy than those without abdominal obesity.

Correspondência

Didier Silveira Castellano Filho
 Rua Dirceu de Andrade 33 – São Mateus
 CEP: 36025-330
 Juiz de Fora (MG), Brasil

Recebido

09/04/2012

Aceito com modificações

18/05/2012

Trabalho realizado no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Therezinha de Jesus da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema – Juiz de Fora (MG), Brasil.

¹ Disciplina de Obstetrícia do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema – Juiz de Fora (MG), Brasil.

² Disciplina de Bioquímica Aplicada às Análises Clínicas e de Imunologia Aplicada às Análises Clínicas do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF – Juiz de Fora (MG), Brasil.

³ Disciplina de Iniciação Científica da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema – Juiz de Fora (MG), Brasil.

⁴ Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema – Juiz de Fora (MG), Brasil.

⁵ Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF – Juiz de Fora (MG), Brasil.

Introdução

A prevalência do sobrepeso e da obesidade vem aumentando significativamente nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, tornando-se um dos grandes problemas de saúde pública na atualidade¹. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem, no mundo, atualmente, cerca de 1,5 bilhão de adultos com idade superior ou igual a 20 anos acima do peso. Destes, mais de 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres são considerados obesos². Como parte natural dessa epidemia mundial, o número de mulheres em idade reprodutiva com excesso de peso também vem aumentando³.

A deposição excessiva de gordura na região abdominal, obesidade abdominal (OA) está associada a um risco aumentado de eventos coronarianos, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica, em ambos os sexos e em diferentes etnias⁴⁻⁵. A medida antropométrica mais utilizada para o diagnóstico da OA é a circunferência abdominal (CA)^{2,6} ou circunferência da cintura.

A obesidade na gravidez está relacionada com resultados adversos e com risco gestacional aumentado para pré-eclâmpsia, diabetes *mellitus* gestacional (DMG), cesariana, macrossomia, defeitos do tubo neural, tromboembolismo, hemorragia pós-parto e infecção puerperal¹⁷. Atualmente, cerca de 20% das gestantes iniciam a gravidez com um índice de massa corpórea (IMC) que as define como obesas⁷. Na obesidade, existe uma correlação entre a quantidade de gordura corporal e os níveis séricos de leptina, uma adipocitocina sintetizada no adipócito, principalmente no visceral⁸.

A leptina, que, na gestação, também é produzida pela placenta⁹, desempenha um importante papel na regulação do metabolismo energético materno e na instalação da resistência à insulina fisiológica¹⁰. Níveis séricos de leptina mais elevados do que os encontrados na gestação normal, têm sido relacionados ao DMG, com a pré-eclâmpsia e com o crescimento intrauterino restrito, sendo essa elevação proporcional ao grau de severidade da doença^{11,12}.

A correlação entre o IMC e os níveis séricos de leptina durante o período gestacional é bem conhecida^{13,14}, entretanto, o mesmo não se dá entre a medida da CA e os níveis de leptina na gestação. A avaliação da OA por meio da medida da CA é, frequentemente, utilizada, fora da gravidez, como um fator de risco para diabetes e doenças cardiovasculares¹⁵. Na gravidez, no entanto, a CA não está, como o IMC e o ganho de peso, incluída na rotina da avaliação antropométrica pré-natal¹⁶ e não tem sido utilizada na prática clínica para prever risco gestacional, provavelmente, pela grande interferência do aumento do volume uterino¹⁷.

Sabendo-se que na gestação normal¹¹ e na obesidade¹⁸ ocorre um aumento dos níveis séricos de leptina e

considerando-se a hipótese de que a OA na gestação implicaria, provavelmente, em uma liberação mais elevada de citocinas pró-inflamatórias na circulação materna e, possivelmente, tornando essa gestante mais exposta ao risco de eventos adversos na gravidez, o presente estudo foi elaborado, o qual avaliou a possível correlação entre a medida da CA materna realizada antes da 12ª semana de gestação e a média dos níveis séricos de leptina durante a gravidez, bem como, comparou os níveis séricos de leptina entre dois grupos de gestantes: com OA (CA > 88 cm) e sem OA (CA ≤ 88 cm), diagnosticada no início da gestação.

Métodos

Amostra

Foi realizado um estudo observacional longitudinal prospectivo em um Hospital e Maternidade de ensino com atendimento voltado 100% para o usuário do Sistema Único de Saúde (100% SUS), entre setembro de 2010 e junho de 2011. Foram recrutadas, inicialmente, 69 gestantes, matriculadas no pré-natal de risco habitual da instituição, sendo que, 40 delas concluíram o pré-natal e 29 foram excluídas durante o estudo por motivos diversos, tais como, abandono voluntário do acompanhamento pré-natal na instituição (n = 11), retirada do consentimento para participar da pesquisa conforme Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde (n = 3), encaminhamento ao pré-natal de alto risco (n = 7), parto pré-termo (n = 4) e aborto espontâneo (n = 4). Foram considerados critérios de inclusão: idade superior ou igual a 20 anos, idade gestacional menor que 12 semanas no início do pré-natal, confirmada pela ultrassonografia, gestação única. Foram considerados critérios de exclusão: hipertensão arterial, diabetes tipo 1 ou 2, drogadição, tabagismo e doenças crônicas como reumatopatias, nefropatias, cardiopatias, pneumopatias ou neoplasia maligna. Para se comparar a média dos níveis séricos de leptina com a medida da CA e com as características demográficas e clínico-obstétricas da amostra, ela foi dividida, segundo os critérios do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel NCEP ATP III*⁶, em dois grupos, de acordo com a medida da CA aferida antes da 12ª semana de gestação: Grupo sem OA – sem obesidade abdominal (CA ≤ 88 cm) e Grupo com OA – com obesidade abdominal (CA > 88 cm).

Todas as voluntárias leram e assinaram, na consulta inicial, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, sob Parecer nº 0240/2010.

■ Protocolo do estudo

As gestantes foram acompanhadas no pré-natal de baixo risco, conforme protocolo do Ministério da Saúde¹⁶, totalizando, no mínimo, seis consultas ao final do período. Além das consultas e dos exames complementares regulares de rotina, as 40 gestantes incluídas na pesquisa foram submetidas à medida da CA antes da 12^a semana de gestação e à dosagem dos níveis de leptina em 3 momentos do estudo: entre a 9^a e a 12^a, a 25^a e a 28^a e entre a 34^a e a 37^a semanas de gestação.

O peso foi medido em quilogramas, com variação de 100 gramas, aferido por balança eletrônica Filizola, modelo Personal Line 200 (Filizola S.A. Pesagem e Automação, São Paulo, SP, Brasil), após a sua calibragem.

A altura foi medida em metros, usando duas casas decimais após a vírgula, atendendo às seguintes etapas: posicionamento da paciente de costas para o instrumento de medida, recomendando que encostasse os calcanhares na borda da plataforma da balança e permanecesse de pé, olhando para a frente, com a cabeça ereta.

O peso pré-gestacional foi obtido por meio de informação fornecida pela paciente na primeira consulta de pré-natal. O IMC pré-gestacional foi calculado considerando o peso pré-gestacional em quilogramas, dividido pela altura em metros (kg/m²). Para se avaliar o percentual de gestantes obesas e não obesas portadoras de OA, a amostra foi dividida, segundo os critérios da OMS¹⁹, em dois grupos, de acordo com o cálculo do IMC pré-gestacional: Grupo Ob (gestantes obesas – IMC > 30) e Grupo NOB (gestantes não obesas – IMC < 30).

A CA foi medida segundo as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention*^{20,21}, somente na primeira consulta de pré-natal, antes da 12^a semana de gestação. Com a paciente em posição ereta, a extremidade da última costela foi localizada e marcada com a ponta de uma caneta. A crista ilíaca foi, então, palpada na linha média axilar e também marcada. Uma fita métrica flexível, inextensível, de 200 cm de comprimento, com precisão de uma casa decimal, foi, então, posicionada horizontalmente na linha média entre a extremidade da última costela e a crista ilíaca e mantida de forma que permanecesse na posição ao redor do abdome sobre o nível da cicatriz umbilical, para que fosse procedida a leitura da CA, no milímetro mais próximo. A medida foi realizada durante a expiração.

■ Avaliação dos níveis séricos de leptina

Nas visitas de pré-natal realizadas entre a 9^a e a 12^a, a 25^a e a 28^a e entre a 34^a e a 37^a semanas de gestação, foi obtido soro materno identificado em tubos criogênicos (CRAL, SP, Brasil), em triplicata, com 2 mL cada, e armazenado em *Freezer* Thermo Scientific modelo 902 (Thermo Electric Scientific, Winchester, Ex, USA) a -80° C

para análise posterior. A dosagem sérica de leptina em (ng/mL) foi realizada pelo método ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando-se o *Human Leptin Elisa Kit* KAC2281 (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA) seguindo as recomendações do fabricante. O limite de sensibilidade para o ensaio é de 3,5 pg/mL. O coeficiente de variação interensaio é de 3,9% a 150,6 pg/mL e 5,3% a 240,7 pg/mL. As leituras foram feitas em leitor ELISA *Microplate Reader – Expert Plus* (Asys Hitech, Eugendorf, Áustria) a 450 nm.

A média dos níveis séricos de leptina foi obtida por meio da média aritmética das três medidas realizadas entre a 9^a e a 12^a, a 25^a e a 28^a e entre a 34^a e a 37^a semanas de gestação.

■ Análise estatística

Inicialmente, foi testada a normalidade dos dados para a determinação da utilização de testes não paramétricos. Os dados descritivos da amostra foram apresentados como média ± desvio padrão. Foram utilizados o teste de Mann-Whitney e o teste χ^2 para se verificar diferenças entre os grupos. Os resultados inferenciais foram apresentados como média ± erro padrão. Para ser verificada a associação entre a medida da CA e a média dos níveis séricos de leptina durante a gestação, foi utilizada a correlação de Pearson. Em adendo, utilizou-se o teste de Mann-Whitney para se comparar a média dos níveis séricos de leptina entre os dois grupos investigados com a medida da CA e com as características demográficas e clínico-obstétricas da amostra. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando GraphPad Prism 5.0 (GraphPad software, Inc., La Jolla, CA, USA). Foi adotado como nível de significância o valor de $p < 0,05$.

Resultados

A descrição das características demográficas e clínico-obstétricas da amostra nos Grupos de pacientes com e sem OA, estão descritas na Tabela 1. Não houve diferença entre os dois grupos em relação à idade, à altura, à paridade e à história prévia de PE e de DMG em gestação anterior. A média do peso (74,4±1,0 kg *versus* 55,6±5,9 kg) e do IMC (28,9±4,1 *versus* 21,1±2,4) das pacientes com OA foi significativamente maior que naquelas sem OA ($p=0,001$) (Tabela 1).

Ao ser estudado o percentual de gestantes obesas e não obesas da amostra, observou-se que 29% das não obesas apresentaram OA (CA > 88 cm) antes da 12^a semana. Na Figura 1, observou-se que a média dos níveis séricos de leptina no Grupo das gestantes com OA (41,9±3,5 ng/mL) identificada antes da 12^a semana de gestação foi significativamente superior ao Grupo das pacientes sem OA (23,6±2,7 ng/mL) ($p < 0,0002$).

Tabela 1. Descrição das características demográficas e clínico-obstétricas de 40 gestantes com e sem obesidade abdominal de acordo com a medida da circunferência abdominal antes da 12ª semana de gestação

Variáveis	Sem OA CA ≤ 88 cm Média ± dp	Com OA CA > 88 cm Média ± dp		Valor p
Idade (anos)	23 ± 5	25 ± 4		ns
Peso (kg)	55,6 ± 5,9	74,4 ± 11	Teste Mann-Whitney	0,001
Altura (m)	1,62	1,6		ns
IMC (kg/m ²)	21,1 ± 2,4	28,9 ± 4,1		0,001
	n (%)	n (%)		
PE gestação anterior				
Sim	1 (8,1)	1 (5,9)		ns
Não	22 (91,9)	16 (94,1)		
DMG gestação anterior				
Sim	0 (-)	0 (-)	Teste do χ^2	ns
Não	23 (100)	17 (100)		
Paridade				
Nulípara	16 (69,5)	10 (58,8)		ns
Múltipara	7 (30,5)	7 (41,2)		

Sem OA: sem obesidade abdominal (CA ≤ 88 cm); com OA: com obesidade abdominal (CA > 88 cm); IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência abdominal; PE: pré-eclâmpsia; DMG: diabetes mellitus gestacional; ns: não significativo.

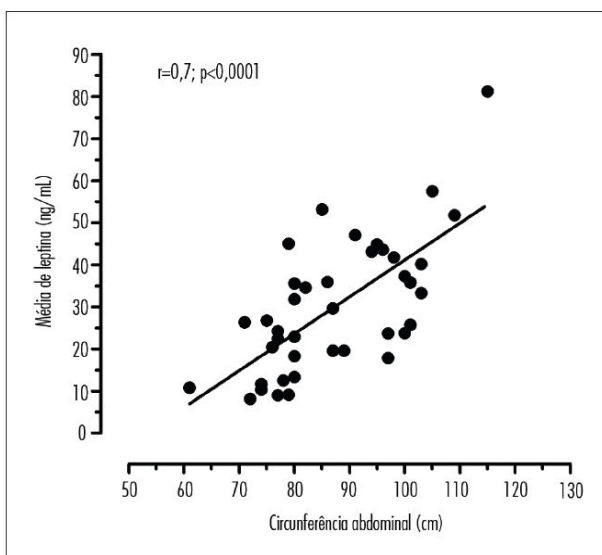
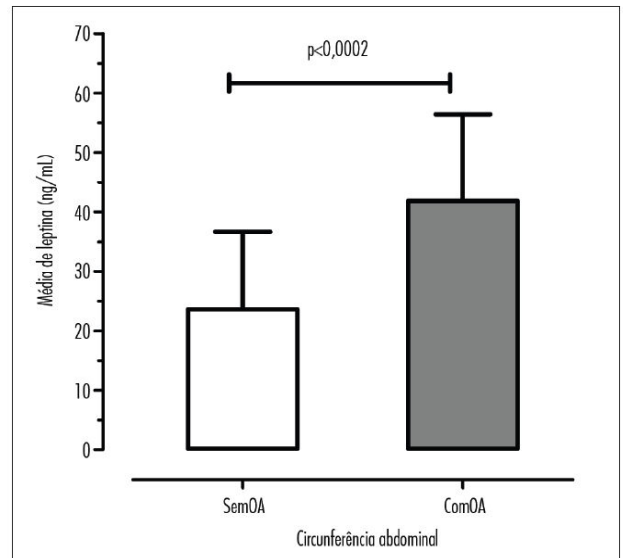


Figura 1. Correlação entre a média dos níveis séricos maternos de leptina dosados entre a 9ª e a 12ª, a 25ª e a 28ª e entre a 34ª e a 37ª semana de gestação e a circunferência abdominal medida antes da 12ª semana de gestação.

Uma correlação positiva foi obtida entre a média dos níveis séricos de leptina durante a gravidez e a medida da CA aferida antes da 12ª semana de gestação ($r=0,7$; $p<0,0001$) (Figura 2).



SemOA: sem obesidade abdominal; ComOA: com obesidade abdominal.

Figura 2. Média dos níveis séricos de leptina em gestantes com e sem obesidade abdominal diagnosticada pela medida da circunferência abdominal aferida antes da 12ª semana de gestação, Grupo com obesidade abdominal (>88 cm) e Grupo sem obesidade abdominal (CA ≤ 88 cm).

Discussão

O presente estudo contribuiu com o corpo de conhecimento disponível no tópico de avaliação da obesidade no início da gravidez e sua associação com níveis séricos de leptina. Ultimamente, os temas obesidade e leptina vêm sendo alvo de muitos estudos²²⁻²⁴, mas ainda existe uma importante lacuna no conhecimento a respeito do comportamento desse hormônio, em mulheres com OA, durante o período gestacional. Do ponto de vista metodológico, este estudo apresenta um controle adequado de muitas das variáveis intervenientes, como, por exemplo, o acompanhamento de todas as voluntárias por um único avaliador, o que minimiza sobremaneira as possíveis variações existentes na coleta de dados.

Os Grupos com e sem OA, comparados neste estudo, são bastante homogêneos em relação às características demográficas e clínico-obstétricas, como é possível observar na Tabela 1, sendo que, as diferenças encontradas estão diretamente relacionadas às características antropométricas dos dois grupos, fato este já esperado.

Neste estudo, verificou-se existir uma importante associação entre os níveis séricos de leptina e a medida da CA avaliada em gestantes antes da 12ª semana de gestação. A maioria dos estudos relacionando os níveis séricos de leptina com a CA, na avaliação da OA, foram realizados para o estudo da síndrome metabólica e da obesidade em populações de crianças, adolescentes e adultos com determinadas características clínicas ou enfermidades

associadas²³⁻²⁵. A associação entre a leptina e a OA, em mulheres grávidas, permanece ainda pouco explorada. Esteghamati et al.²³, estudando a síndrome metabólica em sujeitos obesos e não obesos, encontraram uma correlação positiva entre os níveis séricos de leptina e a medida da CA em homens e mulheres com obesidade visceral, independente do IMC encontrado. Gupta et al.²⁵ encontraram valores significativamente superiores de leptina sérica e de CA em mulheres com síndrome metabólica em relação àquelas sem síndrome metabólica, demonstrando uma associação entre os níveis séricos de leptina e os fatores de risco metabólicos em mulheres adultas. Analisando-se a relação entre a leptina circulante e a SM em um grupo com 269 mulheres e 688 homens, encontraram uma correlação positiva entre os níveis séricos de leptina e a medida da CA e os outros critérios de SM, em ambos os sexos, concluindo, ainda, que os níveis séricos de leptina elevados constituem um fator preditivo para síndrome metabólica em homens e mulheres²⁴.

Outras evidências indicam que a elevação dos níveis séricos de leptina está associada à obesidade na gravidez^{13,26,27}. Sabe-se, também, que níveis séricos mais elevados dessa adipocitocina são relacionados a complicações obstétricas, tais como a pré-eclâmpsia, o crescimento intrauterino restrito e o DMG¹¹. Soma-se a estes fatos que o aumento da CA também tem sido identificado como fator preditivo para desfechos gestacionais desfavoráveis²⁸. A relevância dos presentes achados se deve ao fato de que com uma simples medida da CA realizada no início da gestação, é possível prever os níveis séricos médios de leptina durante todo o período gestacional. A medida da CA na gestação é simples de ser realizada e apresenta baixo custo, todavia, ainda não faz parte da rotina dos exames antropométricos realizados no pré-natal¹⁶. O motivo principal de a CA ainda não ter sido incluída na prope-
deutica pré-natal pode estar relacionada ao aumento do volume uterino, que inclui o miométrio, o feto, a massa placentária e o líquido amniótico, o que pode influenciar na acurácia do método²⁸. No presente estudo, optou-se por realizar a medida da CA antes da 12ª semana de

gestação, momento em que o útero ainda não interfere nos resultados da medida, pois se situa abaixo do púbis, dentro da pelve materna¹⁷.

O presente estudo verificou, ainda, que 29% das gestantes não obesas apresentaram CA > 88 cm, portanto, eram portadoras de OA no início da gestação, mesmo não sendo consideradas obesas pelos critérios da OMS¹⁹. Esses dados demonstram que a OA no início da gestação não acontece somente em mulheres consideradas obesas, destacando ainda mais a importância de se valorizar essa medida na avaliação pré-natal.

Outra informação importante encontrada no resultado é que, ao se dividir a amostra em dois grupos, com e sem OA, de acordo com CA no início da gestação, foram encontrados valores médios séricos de leptina mais elevados no Grupo Com OA. Esses achados confirmam o observado por outros autores, que avaliaram os níveis de leptina e CA em outros grupos populacionais. Os níveis de leptina aumentam de forma linear com o IMC e a CA em cinco grupos divididos de acordo com o IMC, existindo uma correlação positiva entre essas variáveis²⁹. O mesmo fenômeno foi verificado em uma amostra feminina encontrando, também, uma relação positiva direta entre eles, comparando três grupos divididos de acordo com o IMC³⁰.

Uma limitação encontrada no presente estudo é que o IMC pré-gestacional foi calculado utilizando o relato da própria gestante na primeira consulta de pré-natal, sendo essa informação subjetiva, sujeita a erro. Outra limitação deste trabalho se refere ao tamanho da amostra, que pode reduzir a validade externa do presente estudo.

Concluindo, a CA medida antes da 12ª semana de gestação é um método válido e simples para se prever os níveis séricos de leptina durante todo o período gestacional. Gestantes com OA diagnosticadas antes da 12ª semana apresentam níveis médios de leptina sérica, durante a gravidez, superiores àquelas sem OA. Os presentes dados sugerem que essa medida pode ser útil na avaliação antropométrica pré-natal, contribuindo para previsão precoce de risco gestacional.

Referências

1. Davies GA, Maxwell C, McLeod L, Gagnon R, Basso M, Bos H, et al. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(2):165-73.
2. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(1):2-5.
3. Hurt RT, Frazier TH, McClave SA, Kaplan LM. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(5 Suppl):4S-13S.
4. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):855-73.

5. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):919-37.
6. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III. *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
7. Norman JE, Reynolds RM. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc.* 2011;70(4):450-6.
8. Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH. Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(1):73-7.
9. Castro FC, Leite HV, Pereira AK, Reis ZSN, Cabral ACV. Associação entre a antropometria e a leptina circulante nos compartimentos materno, fetal e placentário, na gravidez normal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(9):691-5.
10. Castellano Filho DS, Aarestrup FM. Obesidade, adipocitocinas e gravidez: uma atualização da literatura. *Rev Interdisciplin Estud Exp Anim Hum.* 2009;1(2):62-8.
11. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci.* 2009;16(10):921-37.
12. Duarte AVB, Barroso SG, Francischetti EA, Abreu VG. Leptina, elo adicional na fisiopatologia da pré-eclâmpsia? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(5):283-7.
13. Misra A, Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: south Asians vs white Caucasians. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(2):167-87.
14. Samolis S, Papastefanou I, Panagopoulos P, Galazios G, Kouskoulis A, Maroulis G. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies—role of leptin as a marker of pre-eclampsia: a prospective case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(5):338-43.
15. Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Kanaya AM, et al. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the health, aging and body composition study. *Am J Epidemiol.* 2004;160(8):741-9.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas [Internet]. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada: manual técnico. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006 [citado 2012 Mar 28]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_puerperio_2006.pdf>
17. Zugaib M. Zugaib obstetrícia. 2a ed. São Paulo: Manole; 2011.
18. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):349-56.
19. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [Internet]. Anthropometry procedures manual. Atlanta: CDC; 2007 [cited 2012 Mar 30]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf>
21. McDowell MA, Fryar CD, Hirsch R, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: U.S. population, 1999-2002. *Adv Data.* 2005;(361):1-5.
22. Considine RV. Increased serum leptin indicates leptin resistance in obesity. *Clin Chem.* 2011;57(10):1461-2.
23. Esteghamati A, Noshad S, Khalilzadeh O, Morteza A, Nazeri A, Meysamie A, et al. Contribution of serum leptin to metabolic syndrome in obese and nonobese subjects. *Arch Med Res.* 2011;42(3):244-51.
24. Li WC, Hsiao KY, Chen IC, Chang YC, Wang SH, Wu KH. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:36.
25. Gupta A, Gupta V, Agrawal S, Natu SM, Agrawal CG, Negi MP, et al. Association leptin between circulating and insulin resistance, the lipid profile, and metabolic risk factors in North Indian adult women. *Biosci Trends.* 2010;4(6):325-32.
26. Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R, et al. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine.* 2009;47(1):61-4.
27. King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr.* 2006;26(2):271-91.
28. Wendland EM, Duncan BB, Mengue SS, Nucci LB, Schmidt ML. Waist circumference in the prediction of obesity-related adverse pregnancy outcomes. *Cad Saude Publica.* 2007;23(2):391-8.
29. Monti V, Carlson JJ, Hunt SC, Adams TD. Relationship of ghrelin and leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(6):822-8.
30. Bahathiq AOS. Relationship of leptin hormones with body mass index and waist circumference in Saudi female population of the Makkah Community. *Open Obes J.* 2010;2(1):95-100.

2ª PARTE DOS RESULTADOS E DA DISCUSSÃO

(DE ACORDO COM A AMOSTRA DIVIDIDA SEGUNDO O IMC PRÉ-GESTACIONAL)

RESULTADOS

As características sócio-demográficas e clínico-obstétricas da amostra estão descritas na Tabela 1. Nossa amostra foi bastante homogênea em relação aos dois grupos estudados, não sobrepeso (IMC < 25 kg/m²) e sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²). Destacamos que: 95,2% (40/42) das gestantes tinham entre 20 e 30 anos de idade; 66,7% (28/42) eram nulíparas, 95,2% (40/42) não tinham história de pré-eclâmpsia em gestação anterior e 100% não tinham história prévia de DMG, de macrossomia ou de natimorto em gravidez anterior. Em relação à história familiar (HF) destacamos que: 83,3% (35/42) não tinham HF de pré-eclâmpsia, 76,2% (32/42) não tinham HF de dislipidemia, 78,6% (33/42) não tinham HF de obesidade.

Na Figura 1 nossos resultados mostram que, durante o curso da gestação, houve aumento progressivo do ganho de peso materno tanto no grupo de gestantes sem sobrepeso (IMC < 25 kg/m²) quanto no grupo daquelas com sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²).

Em relação às concentrações séricas maternas de leptina no decorrer da gravidez, os resultados revelam que houve aumento progressivo dos níveis séricos desta adipocitocina nos dois grupos de gestantes: sem sobrepeso e com sobrepeso/obesidade. Entretanto, o aumento foi nitidamente maior no grupo de pacientes sem sobrepeso (IMC < 25 kg/m²) em relação ao outro grupo (Figura 2). Adicionalmente, como observado na Figura 3, ao compararmos a média do nível sérico de leptina, no primeiro (T1), segundo (T2) e terceiro (T3) trimestres de gravidez, nos dois grupos de gestantes, concluímos que houve um aumento significativo ($p < 0,01$ – T1 vs T2; $p < 0,001$ – T1 vs T3) nas concentrações de leptina

no grupo das gestantes do grupo 1 (sem sobrepeso). No entanto, nas pacientes do grupo 2 (sobrepeso/obesidade) não foi observado um aumento significativo nos níveis de leptina ($p>0,05$) nos três trimestres.

Quando analisamos o ganho de peso total na gestação nos dois grupos de gestantes, G1 (IMC < 25 kg/m²) e G2 (IMC ≥ 25 kg/m²), observamos que G1 teve um ganho de peso total maior que G2, apesar de não diferença significativa entre os dois grupos ($p>0,05$) (Figura 4a). Porém, ao compararmos o percentual de ganho de peso na gestação entre G1 e G2 constatamos que houve significativamente mais ganho de peso percentual no Grupo 1 quando comparado ao grupo 2 ($p<0,001$) (Figura 4b).

DISCUSSÃO

A obesidade é considerada, hoje, um dos maiores e mais visíveis problemas de saúde pública em todo o mundo (WHO, 2010), e, conseqüentemente, o número de mulheres que engravidam obesas vêm aumentando a cada ano (MANDAL et al., 2011).

Além de estar relacionada a várias doenças como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus tipo 2, a dislipidemia, a síndrome metabólica, a doença cardiovascular, a esteatose hepática, dentre outras (HURT et al., 2011; KADAKIA et al., 2011; SALAZAR et al., 2011), a obesidade, quando ocorre na gestação, aumenta o risco de pré-eclâmpsia, DMG, cesariana, macrossomia, defeitos do tubo neural, tromboembolismo hemorragia pós-parto e infecção puerperal (RASMUSSEN et al., 2008; DAVIES et al., 2010; MORI et al., 2010; BAGARIA et al., 2011; BLOMBERG, 2011; EINERSON et al., 2011; MURPHY et al., 2011; NORMAN et al., 2011).

Em seres humanos, a leptina, produto protéico do gene *ob*, é, principalmente, sintetizada no tecido adiposo exercendo um sinal aferente no sistema nervoso central atuando no controle da ingestão alimentar, na secreção de insulina, na utilização da glicose, na síntese de glicogênio, no metabolismo de ácidos graxos e na regulação do tecido adiposo, do gasto energético, do peso corporal e do apetite. Vários trabalhos destacam a relação entre a leptina e a obesidade (WAUTERS et al., 2000; SILVEIRA et al., 2009).

Entretanto, a leptina é considerada, também, um importante modulador da resposta inflamatória e imunológica, estando envolvida na fisiopatologia de várias patologias tais como: aterosclerose, acidente vascular encefálico, tromboembolismo,

síndrome metabólica, diabetes, dentre outras (ROCHA et al., 2009; BREMER et al., 2011; SHAH et al., 2011)..

Na gravidez, esta adipocitocina, produzida pelo tecido adiposo e pela placenta, desempenha um papel significativo na instalação e na manutenção do estado fisiológico de resistência à insulina (ZAVAZA-GOMEZ et al., 2008). Além disso, seu aumento excessivo neste período se relaciona diretamente com a incidência e a gravidade da pré-eclampsia, do DMG e do CIUR (ZAVAZA-GOMEZ et al., 2008; BRIANA et al., 2009; a; 2010; MORI et al., 2010). Desse modo, do ponto de vista clínico e preventivo, é importante investigarmos quais os fatores que possam estar relacionados com o aumento dos níveis séricos de leptina durante a gravidez.

A maioria dos estudos envolvendo o ganho de peso materno, incluindo ou não a dosagem de leptina, se propõem a avaliar a associação entre esta medida e os resultados adversos na gravidez, o impacto no recém-nascido ou na infância (FRASER et al, 2010;. FADUPIN et al, 2011;. GIBSON et al, 2012;. RETNAKARAN et al, 2012;. TSAI et al, 2012). Existe uma lacuna de conhecimento científico sobre a associação entre o ganho de peso materno total e percentual com o comportamento dos níveis de leptina durante a gravidez.

No presente estudo demonstramos que as concentrações séricas de leptina em mulheres sem sobrepeso ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) e com sobrepeso/obesidade ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) aumentam progressivamente do decorrer da gravidez. Entretanto, nossos resultados mostram que os níveis de leptina nas mulheres sem sobrepeso tiveram um aumento significativamente maior ($p < 0,001$) no curso da gestação quando comparadas àquelas com sobrepeso/obesidade (Figura 2 e 3). Estes dados foram semelhantes aos observados por Misra (MISRA et al., 2011). Este resultado pode

parecer, inicialmente, paradoxal diante do pressuposto de que os níveis de leptina deveriam ter um aumento maior nas gestantes com sobrepeso/obesidade.

Quando avaliamos o ganho de peso total e o ganho de peso percentual nos dois grupos de gestantes da nossa amostra, verificamos que as mulheres do Grupo 1 (G1), com IMC < 25 kg/m², tiveram um ganho total de peso maior que as do Grupo 2 (G2), com IMC ≥ 25 kg/m², apesar de não diferença significativa entre os dois grupos ($p > 0,05$) (Figura 4a). Além disso, quando analisamos nos dois grupos o ganho percentual de peso durante a gravidez em relação ao peso pré-gestacional, verificamos que o grupo sem sobrepeso teve um ganho de peso percentual significativamente maior ($p < 0,001$) quando comparado ao grupo com sobrepeso/obesidade (Figura 4b). Portanto, podemos sugerir que a massa de tecido adiposo das gestantes com IMC < 25 kg/m² tem um aumento percentualmente maior em relação àquelas com IMC ≥ 25 kg/m² no curso da gravidez, o que pode influenciar diretamente na produção de adipocitocinas e outros mediadores inflamatórios pelos adipócitos.

Os nossos resultados sugerem que o peso materno aumenta progressivamente durante a gravidez tanto nas pacientes sem sobrepeso quanto naquelas com sobrepeso/obesidade; os níveis séricos de leptina aumentam durante a gravidez nas pacientes sem sobrepeso: o ganho de peso percentual na gravidez é maior nas pacientes sem sobrepeso do que naquelas com sobrepeso/obesidade; o aumento nos níveis séricos de leptina durante a nas gestantes sem sobrepeso parece ser explicado pelo maior ganho de peso percentual dessas pacientes em relação àquelas com sobrepeso/obesidade. Enfim, nossos resultados sugerem que para além do controle do ganho de peso total o controle do ganho de peso

percentual na gravidez pode ser, também, uma importante medida preventiva para diminuir o risco gestacional.

Tabela 1. Descrição das características sócio-demográficas e clínico-obstétricas da amostra

	Todas as gestantes	IMC < 25 Kg/m ²	IMC ≥ 25mg/m ²
	n (%)	n (%)	n (%)
Tamanho da Amostra	40	26 (64.2)	14 (35.8)
Idade Materna			
20 - 30	38 (95.2)	24 (92.5)	14 (100)
> 30	2 (4.8)	2 (7.5)	0 (-)
Raça			
Branca	24 (59.5)	14 (55.5)	10 (66.6)
Negra	7 (16.7)	7 (25.9)	0 (-)
Parda	9 (23.8)	4 (18.6)	5 (33.4)
Outra	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Estado Civil			
Solteira	19 (47.6)	15 (59.2)	4 (26.7)
Casada	13 (33.3)	6 (25.9)	7 (46.6)
Outra	8 (19.1)	4 (14.9)	4 (26.7)
Nível de Escolaridade Completo			
Nenhum	5 (11.9)	4 (14.8)	1 (6,7)
Fundamental	18 (45.2)	12 (48.2)	6 (40)
Médio	16 (40.5)	8 (33.3)	8 (53.3)
Superior	1 (2.4)	1 (3.7)	0 (-)
PE Gestação Anterior			
Sim	2 (4.8)	1 (3.7)	1 (6.7)
Não	38 (95.2)	25 (96.3)	13 (93.3)
DMG Gestação Anterior			
Sim	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Não	40 (100)	26 (100)	14 (100)
Macrossomia Gestação Anterior			
Sim	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Não	40 (100)	26 (100)	14 (100)
Natimorto Gestação Anterior			
Sim	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Não	40 (100)	26 (100)	14 (100)
História Familiar HAS			
Sim	18 (45.2)	15 (59.3)	13 (86.7)
Não	22 (54.8)	10 (40.7)	2 (13.3)
História Familiar Pre-eclâmpsia			
Sim	7 (16.7)	3 (11.1)	4 (26.7)
Não	33 (83.3)	22 (88.9)	11 (73.3)

História Familiar Diabetes			
Sim	23 (57.1)	16 (62.9)	7 (46.7)
Não	17 (42.9)	9 (37.1)	8 (53.3)
História Familiar Dislipidemia			
Sim	10 (23.8)	5 (18.5)	5 (33.4)
Não	30 (76.2)	20 (81.5)	10 (66.6)
História Familiar Obesidade			
Sim	9 (21.4)	4 (14.8)	5 (33.4)
Não	31 (78.6)	21 (85.2)	10 (66.6)
Paridade			
Nulípara	26 (66.7)	17 (70.4)	9 (60)
Múltipara	14 (33.3)	8 (29.6)	6 (40)
História Prévia de Abortamento			
Sim	6 (14.3)	3 (11.1)	3 (20)
Não	36 (85.7)	22 (88.9)	12 (80)

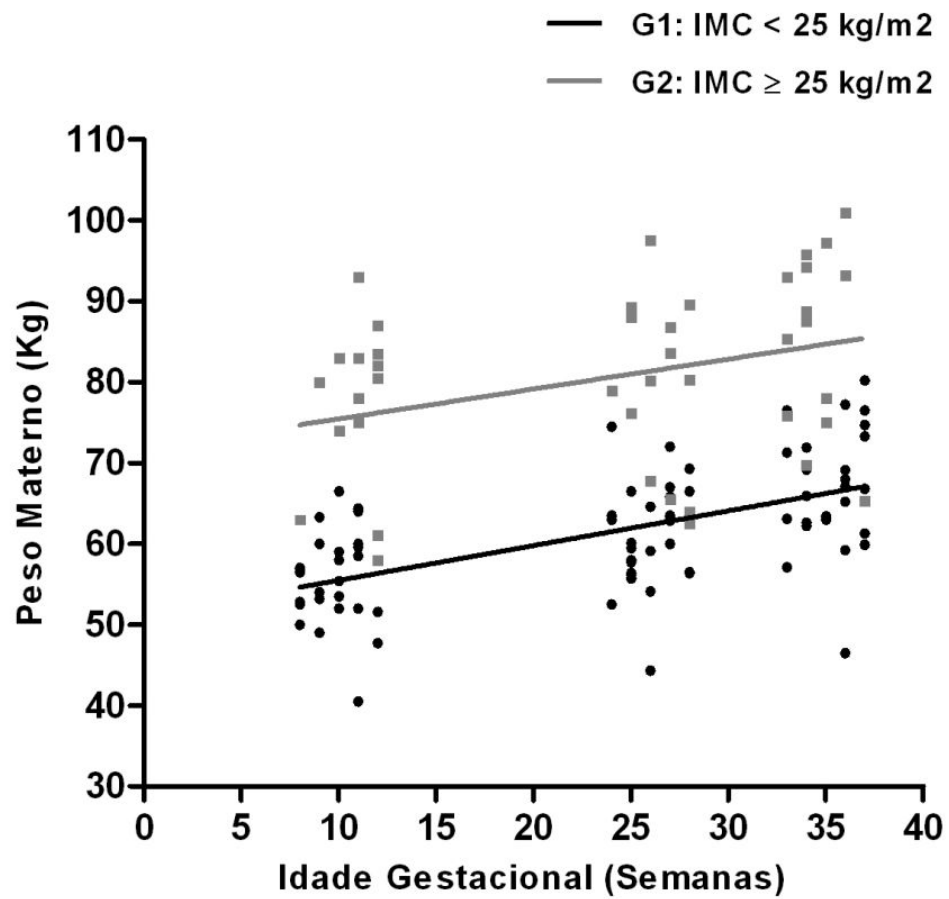


Figura 1. Relação entre o aumento de peso materno (Kg) e a idade gestacional (semanas). Grupo 1: IMC pré-gestacional < 25 kg/m² (não sobrepeso) mostrado em preto; e Grupo 2: IMC pré-gestacional ≥ 25 kg/m² (sobrepeso/obesidade) mostrado em cinza.

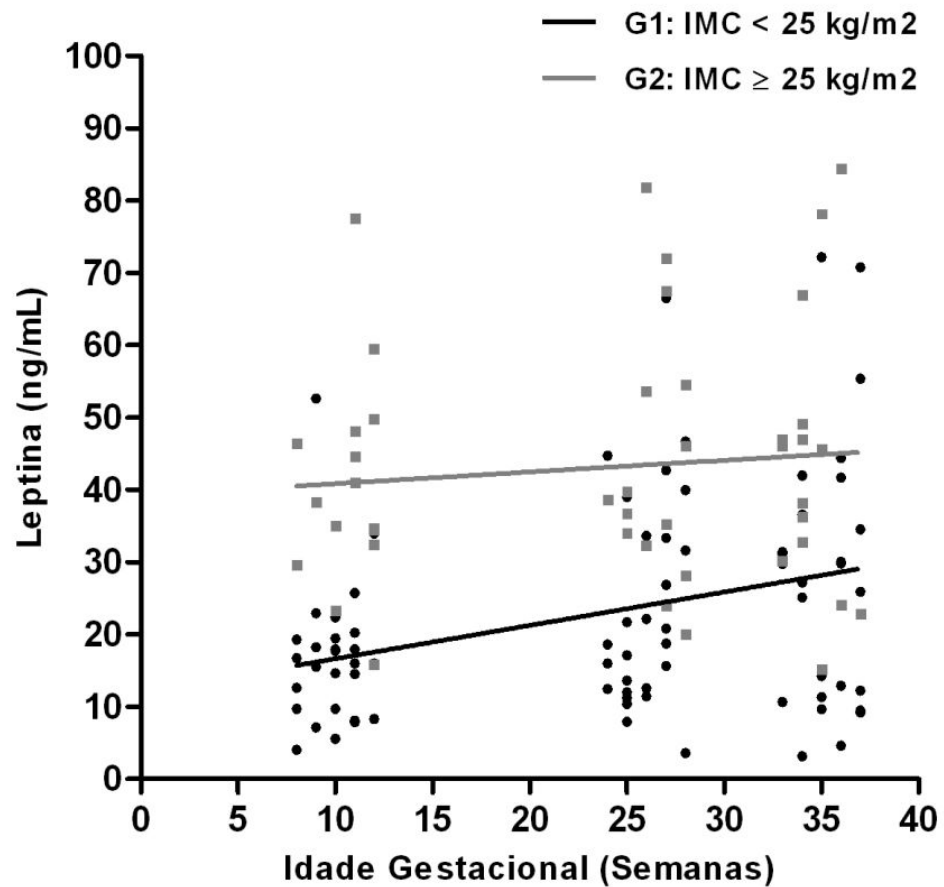


Figura 2. Relação entre as concentrações séricas maternas de leptina (ng/mL) e a idade gestacional (semanas). Grupo 1: IMC pré-gestacional < 25 kg/m² (não sobrepeso) mostrado em preto; e Grupo 2: IMC pré-gestacional ≥ 25 kg/m² (sobrepeso/obesidade) mostrado em cinza.

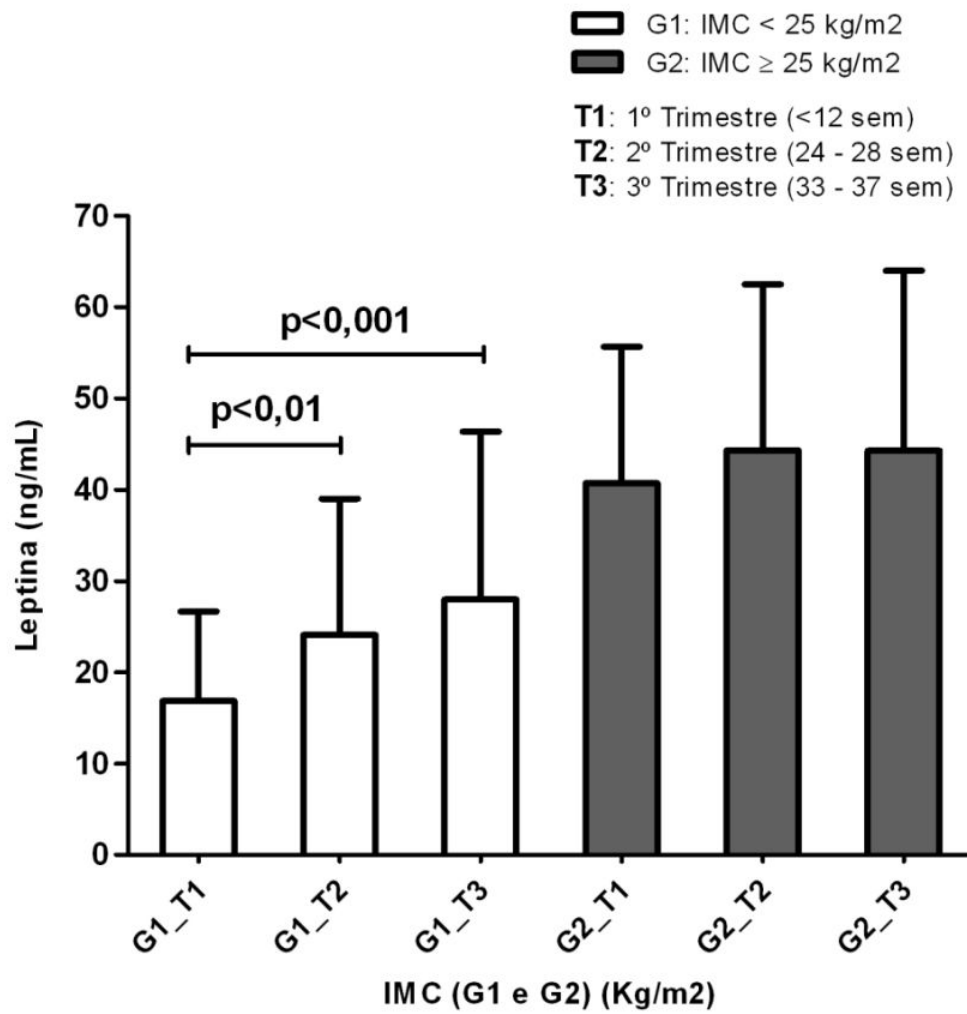


Figura 3. Concentrações séricas maternas de leptina (ng/mL) no 1º, 2º e 3º trimestres de gestação em dois grupos de pacientes caracterizadas de acordo com o IMC pré-gestacional. Grupo 1 (G1): IMC < 25 kg/m² (não sobrepeso) mostrado em branco; e Grupo 2: IMC ≥ 25 kg/m² (sobrepeso/obesidade) mostrado em cinza.

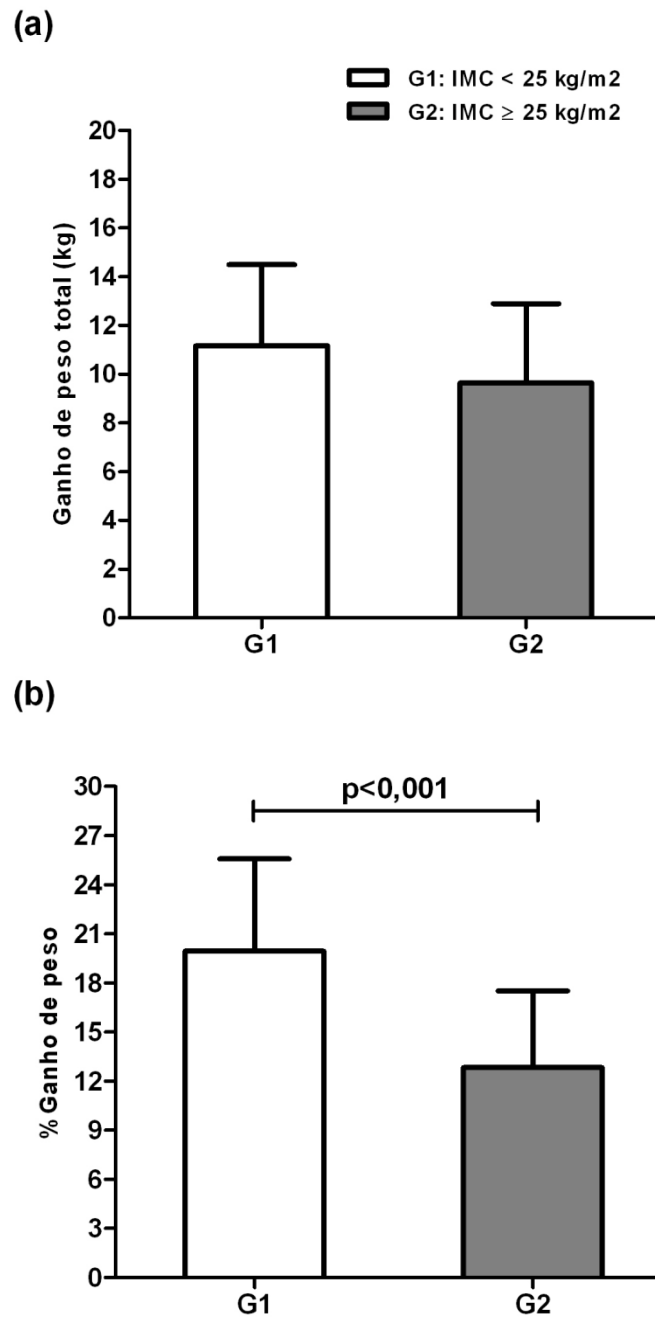


Figura 4. Ganho de peso total e percentual de acordo com o IMC. (a) Ganho de peso total durante a gestação de acordo com o IMC pré-gestacional em dois grupos de gestante: Grupo 1 (G1) - sem sobrepeso (IMC <25Kg/m²) e Grupo 2 (G2) - sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²); (b) Percentual de ganho de peso durante a gestação de acordo com o G1 e G2.

REFERÊNCIAS

BAGARIA, S. J.; BAGARIA, V. B. Strategies for Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy. *J Pregnancy*, v. 2011, p. 206858, 2011.

BLOMBERG, M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*, v. 118, n. 3, p. 561-568, Sep 2011.

BREMER, A. A.; DEVARAJ, S.; AFIFY, A.; JIALAL, I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 96, n. 11, p. E1782-1788, Nov 2011.

BRIANA, D. D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci*, v. 16, n. 10, p. 921-937, Oct 2009.

DAVIES, G. A.; MAXWELL, C.; MCLEOD, L.; GAGNON, R.; BASSO, M.; BOS, H.; DELISLE, M. F.; FARINE, D.; HUDON, L.; MENTICOLOU, S.; MUNDLE, W.; MURPHY-KAULBECK, L.; OUELLET, A.; PRESSEY, T.; ROGGENSACK, A.; LEDUC, D.; BALLERMAN, C.; BIRINGER, A.; DUPERRON, L.; JONES, D.; LEE, L. S.; SHEPHERD, D.; WILSON, K. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, v. 32, n. 2, p. 165-173, Feb 2010.

EINERSON, B. D.; HUFFMAN, J. K.; ISTWAN, N. B.; RHEA, D. J.; JOY, S. D. New gestational weight gain guidelines: an observational study of pregnancy outcomes in obese women. *Obesity (Silver Spring)*, v. 19, n. 12, p. 2361-2364, Dec 2011.

FADUPIN, G. T.; PIKUDA, Y. C. Maternal weight gain and pregnancy outcome in adolescent girls in Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*, v. 40, n. 3, p. 197-205, Sep 2011.

FRASER, A.; TILLING, K.; MACDONALD-WALLIS, C.; SATTAR, N.; BRION, M. J.; BENFIELD, L.; NESS, A.; DEANFIELD, J.; HINGORANI, A.; NELSON, S. M.; SMITH, G. D.; LAWLOR, D. A. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*, v. 121, n. 23, p. 2557-2564, Jun 15 2010.

GIBSON, K. S.; WATERS, T. P.; CATALANO, P. M. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, v. 119, n. 3, p. 560-565, Mar 2012.

HURT, R. T.; FRAZIER, T. H.; MCCLAVE, S. A.; KAPLAN, L. M. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, v. 35, n. 5 Suppl, p. 4S-13S, Sep 2011.

KADAKIA, M. B.; FOX, C. S.; SCIRICA, B. M.; MURPHY, S. A.; BONACA, M. P.; MORROW, D. A. Central obesity and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Heart*, v. 97, n. 21, p. 1782-1787, Nov 2011.

MANDAL, D.; MANDA, S.; RAKSHI, A.; DEY, R. P.; BISWAS, S. C.; BANERJEE, A. Maternal obesity and pregnancy outcome: a prospective analysis. *J Assoc Physicians India*, v. 59, p. 486-489, Aug 2011.

MISRA, V. K.; TRUDEAU, S. The influence of overweight and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*, v. 19, n. 2, p. 416-421, Feb 2011.

MORI, T.; SHINOHARA, K.; WAKATSUKI, A.; WATANABE, K.; FUJIMAKI, A. Adipocytokines and endothelial function in preeclamptic women. *Hypertens Res*, v. 33, n. 3, p. 250-254, Mar 2010.

MURPHY, H. R.; STEEL, S. A.; ROLAND, J. M.; MORRIS, D.; BALL, V.; CAMPBELL, P. J.; RAS TEMPLE, R. C. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med*, v. 28, n. 9, p. 1060-1067, Sep 2011.

NORMAN, J. E.; REYNOLDS, R. M. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc*, v. 70, n. 4, p. 450-456, Nov 2011.

RASMUSSEN, S. A.; CHU, S. Y.; KIM, S. Y.; SCHMID, C. H.; LAU, J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, v. 198, n. 6, p. 611-619, Jun 2008.

RETNAKARAN, R.; YE, C.; HANLEY, A. J.; CONNELLY, P. W.; SERMER, M.; ZINMAN, B.; HAMILTON, J. K. Effect of maternal weight, adipokines, glucose intolerance and lipids on infant birth weight among women without gestational diabetes mellitus. *CMAJ*, v. 184, n. 12, p. 1353-1360, Sep 4 2012.

ROCHA, V. Z.; LIBBY, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, v. 6, n. 6, p. 399-409, Jun 2009.

SALAZAR, M. R.; CARBAJAL, H. A.; ESPECHE, W. G.; DULBECCO, C. A.; AIZPURUA, M.; MARILLET, A. G.; ECHEVERRIA, R. F.; REAVEN, G. M. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk. *Diab Vasc Dis Res*, v. 8, n. 2, p. 109-116, Apr 2011.

SHAH, A.; HERNANDEZ, A.; MATHUR, D.; BUDOFF, M. J.; KANAYA, A. M. Adipokines and body fat composition in South Asians: results of the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. *Int J Obes (Lond)*, Aug 23 2011.

SILVEIRA, M.R.; FROLLINI, A.B.; VERLENGIA, R.; CAVAGLIERI, C.R. [Correlation Between Obesity, Adipokines and the Imune System]. *Rev Bras Cineantropon Desempenho Hum*, v. 11, p. 466-472, 2009.

WAUTERS, M.; CONSIDINE, R. V.; VAN GAAL, L. F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol*, v. 143, n. 3, p. 293-311, Sep 2000.

TSAI, I. H.; CHEN, C. P.; SUN, F. J.; WU, C. H.; YEH, S. L. Associations of the pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in Taiwanese women. *Asia Pac J Clin Nutr*, v. 21, n. 1, p. 82-87, 2012.

WHO. World Health Organization. The WHO Global InfoBase. Prevalence of overweight & obesity map 2010. Disponível em: < <https://apps.who.int/infobase/Index.aspx> >. Acesso em: 15/09/2011.

ZAVALZA-GOMEZ, A. B.; ANAYA-PRADO, R.; RINCON-SANCHEZ, A. R.; MORA-MARTINEZ, J. M. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*, v. 80, n. 1, p. 8-15, Apr 2008.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluindo, nossos resultados sugerem que:

1. Existe uma correlação positiva entre a medida da CA aferida antes da 12^a semana de gestação e a média dos níveis séricos de leptina durante a gravidez;
2. Pacientes com diagnóstico de OA antes da 12^a semana de gestação apresentam, durante a gravidez, níveis séricos médios de leptina superiores àquelas que não apresentaram OA antes da 12^a semana de gestação;
3. A CA medida antes da 12^a semana de gestação demonstra ser um método válido e simples para se predizer os níveis séricos de leptina durante todo o período gestacional;
4. O peso materno aumenta, progressivamente, durante a gestação, tanto nas pacientes sem sobrepeso quanto naquelas com sobrepeso/obesidade;

5. Os níveis séricos de leptina aumentam, progressivamente, durante a gravidez, nas pacientes sem sobrepeso;

6. As pacientes sem sobrepeso apresentam maior ganho de peso percentual na gestação do que aquelas com sobrepeso/obesidade;

7. O aumento dos níveis séricos de leptina durante a gravidez no grupo de gestantes sem sobrepeso parece ser explicado pelo maior ganho de peso percentual destas gestantes, quando comparadas àquelas com sobrepeso/obesidade.

ANEXOS

ANEXO A

Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP UFJF

Parecer nº 240/2010

Protocolo CEP UFJF: 2157.217.2010

FR: 364323

CAAE: 4252.0.000.180-10

Situação: Aprovado

Juiz de Fora, 16 de setembro de 2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº 240/2010

Protocolo CEP-UFJF: 2157.217.2010 **FR:** 364323 **CAAE:** 4252.0.000.180-10

Projeto de Pesquisa: Avaliação de adipocitocinas e sua relação com adiposidade visceral em gestantes do pré-natal de baixo risco, usuárias do SUS, em Juiz de Fora/MG.

Pesquisador Responsável: Didier Silveira Castellano Filho

Pesquisadores Participantes: Fernando Monteiro Aarestrup

Instituição: Maternidade Therezinha de Jesus/Juiz de Fora-MG

Sumário/comentários

- O CEP analisou o Protocolo 2157.217.2010, Grupo III e considerou que:
- O estudo em se justificativa ao propor estudar a hipótese de que a obesidade visceral na gestação implicaria provavelmente em uma maior liberação de adipocitocinas na circulação materna aumentando com isto a resposta inflamatória materna e o risco gestacional.
 - Objetivos: Identificar através do índice de massa corporal (IMC), da medida da circunferência abdominal (CA) e da relação cintura-quadril (RCQ) a presença de sobrepeso/obesidade e adiposidade visceral, em três momentos da gestação e verificar a relação destas medidas com níveis séricos de adipocitocinas ligadas à resistência à insulina, com marcadores inflamatórios, com a tolerância a glicose e com o perfil lipídico; Avaliar em três momentos da gestação, através do IMC, a presença de sobrepeso/obesidade; Avaliar antes da 12ª semana de gestação, através da CA e da RCQ, a presença de obesidade visceral; Identificar as características sócio-demográficas e clínico-obstétricas do grupo em estudo; Estabelecer possíveis correlações entre IMC, a CA e a RCQ com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α ; Estabelecer possíveis correlações entre o IMC, a CA e RCQ com os níveis séricos de PCR Ultra-sensível; Estabelecer possíveis correlações entre IMC, a CA e a RCQ com os níveis séricos de glicemia durante o TOTG 75g 2h e de insulina basal; Estabelecer possíveis correlações entre o IMC, a CA e a RCQ com os níveis séricos do colesterol total, das frações do colesterol (HDL, LDL, VLDL) e dos triglicérides.
 - Metodologia: Trata-se de um estudo observacional longitudinal prospectivo onde a amostra será composta por 50 gestantes que freqüentam o pré-natal de risco habitual, também denominado pré-natal de baixo risco, do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ), instituição hospitalar conveniada com o Sistema Único de Saúde (SUS), localizada em Juiz de Fora, MG. As gestantes serão avaliadas clínica e laboratorialmente no decorrer do período gestacional, entre outubro de 2010 e setembro de 2011.
 - Revisão e referências bibliográficas: de acordo, sustentam os objetivos do estudo.
 - Características da população: 50 sujeitos no centro e no total.
 - Critérios de participação: **Critérios de inclusão:** Serão considerados critérios de inclusão: paciente devidamente matriculada no pré-natal de risco habitual do HMTJ; gestação confirmada por exame clínico e resultado positivo da dosagem da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) na primeira consulta pré-natal; gestante com idade gestacional menor ou igual a 12 semanas; paciente que aceitar participar do estudo, após esclarecimentos sobre os objetivos e os procedimentos a serem realizados, mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
Critérios de exclusão: Serão considerados critérios de exclusão: gestante com idade menor que 20 anos, gestante portadora de gestação múltipla, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, drogadição, tabagismo, etilismo; com relato de ser portadora de doenças crônicas (reumatopatia, nefropatia, cardiopatia, pneumopatia ou neoplasia maligna); e aquelas que não concordarem em participar do estudo.
 - Orçamento: No valor de 20.800,00, deverá ser custeado pelo Centro de Biologia da Reprodução (CBR) da UFJF.
 - Instrumento de coleta de dados: O pesquisador irá utilizar na coleta de dados da pesquisa formulário, o qual não apresenta questões que levem constrangimento para o sujeito da pesquisa, estando pertinente com os objetivos propostos.
 - Cronograma: Início da coleta de dados outubro/2010, conclusão da pesquisa setembro/2011.
 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito, descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e desconfortos esperados, ressarcimento de despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, informa ao sujeito como fazer contatos com o pesquisador e com o CEP/UFJF.
 - Qualificação do pesquisador: possui titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa.
 - Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final da pesquisa.
- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: Projeto Aprovado
Juiz de Fora, 16 de setembro de 2010

Ieda Maria A. Vargas Dias
Prof. Dra. Ieda Maria A. Vargas Dias
Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI
DATA: ___/___/2010
ASS: _____

ANEXO B

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Paciente N° |_|_| Data: ___ / ___ / ___

Nome: _____

Endereço: _____

_____ CEP: _____

Telefones de contato: _____ / _____ / _____

E mail: _____

1. Idade: |_|_| anos
2. Cor: [1] branca [2] negra [3] parda [4] amarela
3. Estado civil [1] solteira [2] casada [3] outro
4. Nível de escolaridade: [1] ignorado [2] nenhum [3] fundamental incompleto
[4] fundamental completo [5] médio incompleto [6] médio completo
[7] superior incompleto [8] superior completo
5. História de pré-eclâmpsia em gestação anterior: Sim [] Não []
6. História de diabetes gestacional em gestação anterior: Sim [] Não []
7. História de macrossomia fetal em gestação anterior: Sim [] Não []
8. História de natimorto em gestação anterior: Sim [] Não []
9. História familiar: [1] H.A.S. [2] Pré- Eclâmpsia [3] Diabetes [4]
Dislipidemia
[5] Obesidade [6] Nenhuma
10. Gesta: |_|_|

11. Para: |_|_|

12. Aborto: espontâneo: |_|_| Aborto provocado: |_|_|

13. Antropometria e Dosagem sérica de Leptina:

SEMANAS DE GESTAÇÃO	LEPTINA (ng/mL)	IMC (Kg/m ²)	Peso (Kg)	CA (cm)	GANHO DE PESO TOTAL (Kg)	GANHO DE PESO PERCENTUAL (%)
9 ^a a 12 ^a				< 12 semanas		
25 ^a a 28 ^a						
34 ^a a 37 ^a						
				Ao final da gestação		

14. Tipo de Parto: [1] vaginal espontâneo. [2] vaginal a fórcepe [3] Cesáreo

15. Peso fetal ao nascimento: _ _ _ _ g

16. Idade Gestacional no Parto: |_|_| semanas

ANEXO C



TCLE

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
CONFORME CAPÍTULO IV DA RESOLUÇÃO Nº. 196 DE 10 DE OUTUBRO 1996
DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE**

AVALIAÇÃO DE ADIPOCITOCINAS E SUA RELAÇÃO COM ADIPOSIDADE
ABDOMINAL EM GESTANTES DO PRÉ-NATAL DE RISCO HABITUAL, USUÁRIAS
DO SUS, EM JUIZ DE FORA/MG.

Introdução: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda a explicação a seguir sobre os procedimentos propostos. Este termo esclarece o objetivo, a justificativa, os procedimentos, benefícios, riscos e desconforto, o direito de sair da pesquisa e cuidados médicos durante o estudo. Nenhuma promessa ou garantia poderá ser feita sobre os resultados da pesquisa. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o

pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos.

Objetivos: A pesquisa tem como objetivo caracterizar a relação do sobrepeso, da obesidade e da gordura abdominal com a dosagem de algumas substâncias no sangue, relacionadas, principalmente, com o risco de desenvolver hipertensão arterial na gravidez e diabetes gestacional.

Justificativa: Existem poucos estudos científicos destes problemas na realidade brasileira. Esta pesquisa contribuirá para ampliar o conhecimento médico e, conseqüentemente, melhorar a qualidade do atendimento pré-natal à nossa população.

Procedimentos: Inicialmente você responderá a algumas perguntas sobre sua saúde pregressa e atual. Em seguida, será submetida às medidas de peso, altura, circunferência abdominal e circunferência do quadril, além de realizar exame de sangue. Todos os resultados de exames que estiverem prontos estarão à sua disposição a qualquer momento da pesquisa. Não haverá nenhum custo para você com a sua inclusão neste estudo. Você não receberá qualquer remuneração pela participação na pesquisa.

Desconforto e risco: Considerando-se os riscos envolvendo pesquisa com seres humanos, de acordo com o preconizado pela legislação vigente, o estudo é classificado como de risco mínimo, isto é, o procedimento não acarretará risco para você maior do que aquele equivalente a qualquer exame pré-natal de rotina, que

inclui exame físico, obstétrico e exames de sangue. Eventuais desconfortos emocionais serão mínimos e atenuados pela presença do seu médico obstetra na consulta. As precauções e medidas de biossegurança serão rigorosamente seguidas.

Benefícios: Sua participação irá contribuir para uma melhor compreensão dos fatores relacionados com o diabetes gestacional e a pré-eclâmpsia em nosso meio.

Assistência médica: Estará garantido o seu atendimento médico, participando ou não desta pesquisa, dentro das normas deste serviço de saúde.

Sigilo: Todas as informações que você forneça ou qualquer resultado de seus exames serão confidenciais. Terão acesso apenas o seu médico assistente, os pesquisadores e o Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF. Após a computação dos dados do estudo, o seu nome não aparecerá, pois haverá um código numérico. Qualquer publicação dos dados não identificará o seu nome.

Desligamento: A qualquer momento você poderá se desligar desta pesquisa, voluntariamente, sem que isto afete a qualidade do seu atendimento médico pré-natal. Solicitamos apenas que nos comunique.

Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Estou participando voluntariamente desta pesquisa, até que eu decida o contrário. Declaro que fui suficientemente informada a respeito dos objetivos da pesquisa e do risco mínimo que a envolve, descrito anteriormente. Declaro que não recebi qualquer tipo

de pressão e não soufrir qualquer tipo de constrangimento para que isso ocorresse e que os custos dos experimentos para pesquisa não serão de minha responsabilidade. Estou ciente de que tenho a liberdade de desistir a qualquer momento de colaborar voluntariamente com a pesquisa em curso, sem prejuízo do meu acompanhamento médico. Não receberei qualquer pagamento pela minha colaboração neste estudo e serei indenizada ou ressarcida, caso ocorram eventuais danos decorrentes da pesquisa. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome da gestante ou responsável: _____

RG: _____ Idade: _____ Tel: _____

Endereço: _____

Assinatura da gestante ou responsável: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Professor Orientador da Pesquisa: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

Juiz de Fora, ____ de _____ de 20____

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

**CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – UFJF PRÓ-REITORIA DE PESQUISA /
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DA UFJF**

JUIZ DE FORA (MG) - CEP: 36036-900 - FONE: (32) 2102-3788 / E-MAIL:

cep.propesq@ufjf.edu.br

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Didier Silveira Castellano Filho

**ENDEREÇO: Rua José Lourenço Kelmer, s/n - Campus Universitário - Bairro São
Pedro - CEP: 36036-900 - Juiz de Fora - MG**

Centro de Biologia da Reprodução. / TELEFONES: (32) 2102-3800/ (32) 21023251/

E-MAIL: didiersc@gmail.com