



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO
CURSO DE MESTRADO

FLÁVIA NUNES DE LIMA BARROSO

IMPACTO DA INFLAMAÇÃO PLACENTÁRIA NA ANTROPOMETRIA DO
RECÉM-NASCIDO

João Pessoa

2024

FLÁVIA NUNES DE LIMA BARROSO

**IMPACTO DA INFLAMAÇÃO PLACENTÁRIA NA ANTROPOMETRIA DO
RECÉM-NASCIDO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Nutrição.

Linha de pesquisa: Intervenção e diagnóstico nutricional.

Orientadora: Prof.^a Dra. Naiara Naiana Dejani

João Pessoa

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

B277i Barroso, Flávia Nunes de Lima.
Impacto da inflamação placentária na antropometria
do recém-nascido / Flávia Nunes de Lima Barroso. - João
Pessoa, 2024.
60 f. : il.

Orientação: Naiara Naiana Dejani.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Inflamação placentária. 2. Gestação. 3. Placenta.
4. Obesidade. 5. Citocinas. 6. Recém-nascido. I.
Dejani, Naiara Naiana. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616-002:618.36(043)

FLÁVIA NUNES DE LIMA BARROSO

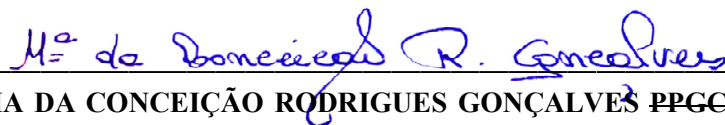
**IMPACTO DA INFLAMAÇÃO PLACENTÁRIA NA ANTROPOMETRIA DO
RECÉM-NASCIDO**

Dissertação APROVADA em 29/02/2024

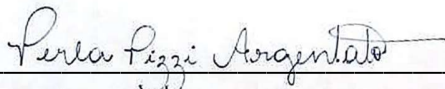
BANCA EXAMINADORA



DRA NAIARA NAIANA DEJANI PPGCN-CCS-UFPB (ORIENTADORA)



**DRA MARIA DA CONCEIÇÃO RODRIGUES GONÇALVES PPGCN-CCS-UFPB
(MEMBRO INTERNO TITULAR)**



**DRA PERLA PIZZI ARGENATO
(MEMBRO EXTERNO TITULAR)**

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me capacitar para seguir firme no sonho de me tornar Mestre e não permitir fraquejar na FÉ. À Nossa Senhora Aparecida por me cobrir com seu manto de amor e proteção em todos os desafios da minha vida.

À minha família por toda confiança, amor, incentivo, respeito, parceria e todos os pilares que sustentam as nossas vidas.

À minha querida orientadora Dra Naiara Naiana Dejani pelos ensinamentos, respeito, motivação e por ter me guiado nesses dois anos.

À Universidade Federal da Paraíba (UFPB) pela oportunidade de aprendizado e por ser o berço da minha formação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição (PPGCN), à Coordenação e todos os professores do Programa pela troca de conhecimentos, pelos ensinamentos e motivação.

Ao Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), pelo incentivo à pesquisa e estar sempre de portas abertas para abraçar meus projetos.

A todos os meus amigos que fazem parte do Serviço de Nutrição, vinculada à Unidade Multiprofissional do HULW, pelo incentivo, parceria e trabalho em equipe.

Aos amigos que o Laboratório de Biologia Molecular (LabiMol) me presenteou ao longo dessa jornada, essenciais nas sugestões, críticas e ajuda na condução desse trabalho. À minha querida amiga Erika, Bolsista de Iniciação Científica pelo HULW/EBSERH, pela amizade, comprometimento e dedicação à pesquisa.

A minha querida turma de caminhada no PPGCN, pela amizade e apoio ao longo de todo o processo.

Aos membros da Banca Examinadora Dra Maria da Conceição e Dra Perla, excelentes profissionais que aceitaram fazer parte desse trabalho e contribuir com os seus conhecimentos.

Por fim, às pacientes tão especiais que doaram meios de conhecimento pelo aceite em participar desse estudo, em especial num momento tão singular de suas vidas. Que seus filhos sejam sempre bênçãos e trilhem o caminho do bem.

RESUMO

A gestação é um processo fisiológico no qual diversas alterações metabólicas e imunológicas ocorrem desde a implantação até o parto. O estado nutricional materno pré-gestacional e o ganho de peso excessivo durante a gestação estão ligados a elevados níveis de marcadores inflamatórios, o que pode prejudicar a saúde materna e do recém-nascido. O presente estudo possui como objetivo determinar o impacto da inflamação placentária em gestantes com eutrofia, sobrepeso e obesidade pré-gestacional na antropometria do recém-nascido. A população estudada foi de 64 gestantes recrutadas no momento do parto no Hospital Universitário da Paraíba, no período de fevereiro a setembro de 2023. Foram incluídas no estudo as gestantes submetidas a parto vaginal e cesáreo, com idade maior que 18 anos, gestação a termo. Foram excluídas as participantes com índice de massa corporal pré-gestacional classificado como desnutrição, alterações fetais, natimorto, tabagistas e etilistas, doença infecciosa ativa, autoimune, hepática, renal, oncológica e psiquiátrica. Foi coletado sangue do cordão umbilical e tecido do vilo placentário. O plasma e o sobrenadante do homogenato do vilo placentário foram usados para a quantificação das citocinas Interleucina (IL) -8, IL-1 β e proteína quimioatrante de monócitos (CCL2) por ensaio imunoenzimático (Elisa). Os dados foram analisados por meio de modelos de regressão linear múltipla, considerando $p \leq 0,05$, para avaliar associações entre as concentrações de citocinas no sangue do cordão umbilical, vilo placentário e antropometria do recém-nascido. A idade materna média foi semelhante entre os grupos (28 anos), com a maioria recebendo mensalmente até um salário mínimo, com idade gestacional média de 39 semanas. O peso da placenta das mães com eutrofia pré-gestacional foi em média de 549,2g, no grupo com sobrepeso pré-gestacional 615,1g e com obesidade 575,7g. A maioria dos recém-nascidos foi do sexo masculino (N=37). O ganho de peso foi excessivo em todos os grupos (N= 58%), especialmente no grupo de mulheres com sobrepeso pré-gestacional, visto que 74% das gestantes pertencentes a este grupo ganharam peso além do recomendado para a gestação. No que se refere aos resultados obtidos por meio dos modelos de regressão linear múltipla, das citocinas avaliadas, IL-8, IL-1 β e CCL2, houve associação significativa entre a IL-8 no plasma ($p=0,04$) e no vilo placentário ($p=0,03$) com a circunferência cefálica do recém-nascido após o controle de fatores de confusão. Houve também associação significativa entre IL-8 no vilo placentário ($p=0,03$) e circunferência abdominal do recém-nascido. Os resultados sugerem que o estado inflamatório alterado pode afetar a antropometria do recém-nascido, sendo a citocina IL-8 uma mediadora chave na regulação do ambiente inflamatório no útero, uma vez que está envolvida nos processos de modulação da resposta imune, angiogênicos e vasculares essenciais para o desenvolvimento fetal saudável.

Palavras chave: Gestação; Obesidade; Citocinas; Placenta; Recém-nascido

ABSTRACT

Pregnancy is a physiological process in which various metabolic and immunological changes occur from implantation to delivery. Maternal pre-gestational nutritional status and excessive weight gain during pregnancy are linked to elevated levels of inflammatory markers, which can adversely affect both maternal and newborn health. This study aims to determine the impact of placental inflammation on newborn anthropometry in pregnant women with normal weight, overweight, and pre-gestational obesity. The study population consisted of 64 pregnant women recruited at the time of delivery at the University Hospital of Paraíba, from February to September 2023. Pregnant women undergoing vaginal and cesarean delivery, aged over 18 years, and with full-term pregnancies were included in the study. Participants with pre-gestational body mass index classified as malnutrition, fetal abnormalities, stillbirth, smokers, alcohol drinkers, active infectious, autoimmune, hepatic, renal, oncological, and psychiatric diseases were excluded. Umbilical cord blood and placental villous tissue were collected. Plasma and supernatant from placental villous homogenate were used for quantification of cytokines Interleukin (IL)-8, IL-1 β , and Monocyte Chemoattractant Protein-1 (CCL2) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Data were analyzed using multiple linear regression models, considering $p \leq 0.05$, to assess associations between cytokine concentrations in umbilical cord blood, placental villi, and newborn anthropometry. The mean maternal age was similar across groups (28 years), with the majority receiving up to one minimum wage monthly, and a mean gestational age of 39 weeks. The mean placental weight for mothers with pre-gestational normal weight was 549.2g, for overweight pre-gestational mothers it was 615.1g, and for obese mothers it was 575.7g. Most newborns were male (N=37). Excessive weight gain was observed in all groups (N=58%), especially in the overweight pre-gestational group, where 74% of pregnant women gained weight beyond the recommended amount for pregnancy. Regarding the results obtained through multiple linear regression models, of the cytokines evaluated, IL-8, IL-1 β , and CCL2, there was a significant association between IL-8 in plasma ($p=0.04$) and in placental villi ($p=0.03$) with newborn head circumference after controlling for confounding factors. There was also a significant association between IL-8 in placental villi ($p=0.03$) and newborn abdominal circumference. The results suggest that altered inflammatory status may affect newborn anthropometry, with IL-8 cytokine being a key mediator in regulating the intrauterine inflammatory environment, as it is involved in immune modulation, angiogenic, and vascular processes essential for healthy fetal development.

Keywords: Pregnancy; Obesity; Cytokines; Placenta; Newborn

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Células envolvidas no processo de regulação da gestação.....	17
Figura 2. Fluxograma do desenho do estudo.....	25

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1- Classificação do estado nutricional pré-gestacional de adultas, segundo os pontos de corte recomendados pelo Ministério da Saúde.....	26
Tabela 2 - Ganho de peso (kg) recomendado durante a gestação de feto único, segundo o estado nutricional inicial.....	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AGL - Ácidos graxos livres
CB - Circunferência do braço
CCL2 - Ligante 2 do motivo CC
CXCR2 - Receptor de quimiocina CXC 2
DCNTs - Doenças Crônicas não Transmissíveis
DMG - Diabetes mellitus gestacional
dNK - Natural killer decidual
DOHaD - Developmental Origins of Health and Disease - Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença
EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EVTs - Trofoblastos extravilosos
HULW - Hospital Universitário Lauro Wanderley
IL - Interleucina
IMC - Índice de Massa Corporal
LabiMol - Laboratório de Biologia Molecular
MCP-1 Proteína quimioatraente de monócito 1
M1 - Macrófagos pró-inflamatórios
M2 - Macrófagos anti-inflamatórios
NK - Natural killer
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCR Proteína C reativa
PA - Ácido palmítico
PE - Pré-eclâmpsia
SUS - Sistema Único de Saúde
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
TGF- β - Fator de crescimento transformador beta
Treg - Célula T reguladora
uNK - Natural killer uterina
VAT - Tecido adiposo visceral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 SOBREPESO, OBESIDADE E GESTAÇÃO	14
3.2 RESPOSTA IMUNE E GESTAÇÃO.....	16
3.3 PROGRAMAÇÃO FETAL.....	21
4 MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	24
4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	24
4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	24
4.4 COLETA DE DADOS	25
4.4.1 Recrutamento.....	25
4.4.2 Avaliação da composição corporal materna e neonatal	25
4.4.3 Coleta de sangue do cordão umbilical.....	26
4.4.4 Separação do plasma do sangue do cordão umbilical	27
4.4.5 Coleta e armazenamento do tecido placentário	27
4.4.6 Quantificação de citocinas no tecido placentário e plasma	27
4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	28
5 RESULTADOS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO	37
APÊNDICE B - NÍVEIS DE INTERLEUCINA-8 NA PLACENTA E NO CORDÃO UMBILICAL IMPATAM A ANTROPOMETRIA DO RECÉM-NASCIDO.....	40
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	53
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)....	57

1 INTRODUÇÃO

A obesidade caracteriza-se como epidêmica a caminho de um cenário pandêmico devido a abrangência global, afetando diversos grupos etários e gêneros em diferentes países sem distinção socioeconômica (Brombach, Tong e Giussani, 2022). Atualmente essa doença caracteriza-se como o maior desafio mundial na área de saúde pública, considerando-se que em nenhum país nos últimos 33 anos observou-se melhora deste quadro, apesar das inúmeras ações de conscientização e programas implantados (Ng *et al.*, 2014; Rees *et al.*, 2022).

A prevalência da obesidade materna aumenta a um ritmo alarmante e constitui um grande desafio para a prática obstétrica (Zelinka-Khobzey *et al.*, 2021; Brombach, Tong e Giussani, 2022). A obesidade no grupo obstétrico é preocupante, por apresentar risco em curto e longo prazo para a saúde materna e dos descendentes expostos, representando custo adicional para o sistema público de saúde (Bravo-Flores *et al.*, 2018; Rogers *et al.*, 2020; Sacco *et al.*, 2013). Ainda, a obesidade materna pré-gestacional é um fator de risco para sobrepeso e obesidade no início da vida na prole e aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional (DMG) (Rogers *et al.*, 2020)

Este cenário preocupante mostra a necessidade de se investigar os fatores envolvidos na instalação precoce dessa doença. De acordo com a Teoria da DOHaD - *Developmental Origins of Health and Disease* ou “Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença” alterações que ocorrem no período intrauterino podem programar a fisiologia, estrutura e funções do organismo fetal, predispondo o feto à doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), incluindo a obesidade. Atualmente os estudos têm se concentrado em entender como o ambiente materno durante a gestação pode influenciar no perfil epigenético da sua prole, especialmente em relação à dieta da mãe. Tem-se investigado nos últimos anos a influência que as mudanças ambientais vivenciadas pelas mães exercem sobre os indivíduos durante o período mais crítico do desenvolvimento humano. Nesse sentido, observa-se que uma série de fatores no início da vida intrauterina podem influenciar o epigenoma dos descendentes, modificando os padrões de metilação do DNA (DNAm), tornando a relação entre a gestação e a ingestão alimentar materna um fator crítico determinante para o crescimento e desenvolvimento da prole, repercutindo inclusive, até a vida adulta (Geraghty *et al.*, 2020).

Adicionalmente, o processo inflamatório presente em diferentes doenças tem sido um importante alvo de estudo devido à associação à câncer, diabetes e obesidade. Durante a gestação, a obesidade materna está associada a inflamação metabólica, caracterizada por elevação de citocinas pró-inflamatórias no soro e tecido adiposo, ligadas a algumas

complicações como infecção de ferida operatória, corioamnionite e sepse neonatal (Segovia *et al.*, 2014; Eastman *et al.*, 2021). Além disso, estas alterações estendem-se à placenta, sugerindo que a obesidade expõe o feto a um ambiente inflamatório durante o desenvolvimento (Dimasuay *et al.*, 2016; Monaco-Brown e Lawrence, 2022). A própria placenta também torna-se uma fonte significativa de uma variedade de citocinas e adipocitocinas, como IL-1 β , IL-8, proteína quimioatraente de monócitos (MCP)-1 e receptor de quimiocina CXC 2 (CXCR2), cuja expressão é desregulada pelo diabetes materno e obesidade (Monaco-Brown e Lawrence, 2022).

Nas últimas décadas a prevalência da obesidade tem se elevado em todo o mundo, sendo que em gestantes pode representar um risco a curto e longo prazo para o binômio mãe-conceito. Embora a obesidade materna tenha sido associada a várias doenças na prole, pouco se sabe sobre quais seriam os fatores e mecanismos placentários envolvidos nessa programação fetal (Barker *et al.*, 2002; Zelinka-Khobzey *et al.*, 2021).

Mulheres com obesidade na fase gestacional apresentam níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), possuem perfis lipídicos anormais, com níveis mais elevados de ácidos graxos livres (AGL), em especial o ácido palmítico, em comparação com mulheres grávidas com peso normal (Sano *et al.*, 2020).

Em modelos animais, é descrito que a obesidade materna induz inflamação placentária, podendo resultar em indução da adipogênese e aumento da adiposidade na prole, além de alterações de células como os macrófagos; essa indução será observada também na fase adulta, com o aumento no risco de desenvolver doenças ao longo da vida (Lecoutre e Breton, 2015; Rees *et al.*, 2022).

A expressão de genes relacionados ao perfil de macrófagos na placenta humana desempenha um papel fundamental na saúde materno-fetal. A obesidade materna pode alterar essa expressão, causando mudanças no equilíbrio entre subtipos de macrófagos e influenciando a resposta inflamatória na placenta. Porém, ainda não foi definido como estressores metabólicos como obesidade modulam a expressão gênica na placenta (Kanda *et al.*, 2006; Thiele, Diao e Arck, 2018; Monaco-Brown e Lawrence, 2022).

Desta forma, considerando que a obesidade materna pode ter um impacto profundo na saúde do conceito, determinar a relação entre inflamação placentária e parâmetros antropométricos na prole poderá contribuir para a descoberta de mecanismos imunológicos na interface materno-fetal relacionados a adipogênese do recém-nascido. Compreender esses mecanismos é fundamental para buscar estratégias preventivas que possam melhorar os

desfechos da gravidez em mulheres obesas, minimizando os riscos para a saúde tanto da mãe quanto do feto.

Nesse sentido, para buscar um melhor entendimento dos fatores envolvidos no aumento da adiposidade do recém-nascido, ainda na vida intrauterina, frente a hipótese que a obesidade materna expõe o feto a um ambiente placentário inflamatório durante seu desenvolvimento. E que desta forma, a exposição a este ambiente materno-fetal, obesogênico e pró-inflamatório, levaria a uma maior predisposição à adiposidade no recém-nascido, este estudo visa determinar o impacto da inflamação placentária na antropometria do recém-nascido.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o impacto da inflamação placentária em gestantes com eutrofia, sobrepeso e obesidade pré-gestacional na antropometria do recém-nascido.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar citocinas, como IL-1 β , CCL-2, IL-18 e IL-12 no vilo placentário de gestantes com eutrofia, sobrepeso e obesidade pré-gestacional e no sangue do cordão umbilical.
- Avaliar os dados antropométricos maternos e dos seus respectivos recém-nascidos.
- Avaliar por modelos estatísticos o impacto dos achados imunes com as medidas antropométricas maternas e do recém-nascido.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SOBREPESO, OBESIDADE E GESTAÇÃO

A prevalência de sobrepeso e obesidade tem aumentado em todo o mundo (Souza Lima, De *et al.*, 2024). A obesidade é um distúrbio nutricional presente em populações de todas as faixas etárias (Asghar e Sheikh, 2017). Desde 1975 a prevalência de obesos quase triplicou no mundo. Em 2016, 13% da população mundial foi diagnosticada com este distúrbio, sendo a população feminina a mais atingida, com aproximadamente 15% das mulheres classificadas como obesas (Who, 2018). Estima-se que até 2025, aproximadamente 167 milhões de pessoas serão classificadas como com sobrepeso ou obesidade (Souza Lima, De *et al.*, 2024)

A obesidade é um problema crescente na população mundial, afetando aproximadamente 29% das mulheres na idade reprodutiva, estando presente em 1 em cada 4 gestações (Eastman *et al.*, 2021). Tanto o sobrepeso como a obesidade são condições que associam-se ao aumento do risco de desenvolver múltiplas complicações na gravidez, como o aumento do risco de aborto espontâneo, diabetes mellitus gestacional (DMG), pré-eclâmpsia, aumento do risco de mortalidade fetal, obesidade infantil, macrossomia e síndromes metabólicas tanto para a mãe quanto para o feto (St-Germain *et al.*, 2020; Eastman *et al.*, 2021; Monaco-Brown e Lawrence, 2022; Rees *et al.*, 2022).

Considerada uma doença metabólica, a obesidade provoca uma inflamação de baixo grau no organismo, caracterizada pela elevada produção de mediadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), a interleucina-6 (IL-6) e o TNF- α (Hotamisligil *et al.*, 1995; Wilson e Messaoudi, 2015; Asghar e Sheikh, 2017; Sano *et al.*, 2020). O excesso de tecido adiposo também está associado a diversas comorbidades, incluindo: diabetes, doenças cardiovasculares, complicações pulmonares e câncer (Hotamisligil *et al.*, 1995; Dandona, Aljada e Bandyopadhyay, 2004; Bastard *et al.*, 2006; Lee e Lee, 2014; Macdougall *et al.*, 2018).

Os adipócitos, principais componentes do tecido adiposo, possuem a capacidade de armazenar e metabolizar lipídeos sem que isso acarrete em danos às suas funcionalidades. Tais células são capazes de secretar quimiocinas, como a proteína quimiotática de monócito 1 CCL-2/MCP-1, assim como proteínas chamadas adipocinas que possuem funções distintas na regulação da metabolização de lipídeos e glicose, podendo atuar de forma autócrina, parácrina ou endócrina (Fantuzzi, 2005; Makki, Froguel e Wolowczuk, 2013; Lee e Lee, 2014). Estas proteínas têm ação em diversos processos do organismo e são reguladas por estímulos

inflamatórios, bem como por situações de expansão de adipócitos (hipertrofia) e adipogênese (hiperplasia), que ocorrem em quadros de obesidade (DiSpirito e Mathis, 2015; Maurizi *et al.*, 2018).

No tecido adiposo, ocorre uma interação entre as células do sistema imune e os adipócitos, para manter o metabolismo e a homeostase tecidual (Macdougall *et al.*, 2018). Há também um aumento no recrutamento de células pró-inflamatórias, como macrófagos, células NK e células T, aumento nos níveis de IL-6, TNF- α , IL-1 e IFN- γ . Esses eventos ocorrem por desregulação nas funções tanto das células imunes residentes, como dos adipócitos (Asghar e Sheikh, 2017; Nicholas *et al.*, 2017). Em estudo coorte prospectivo envolvendo 240 gestantes, a adiposidade materna foi associada significativamente com os marcadores de inflamação PCR, CCL-2/MCP-1 e IL-6 (Friis *et al.*, 2013).

A placenta humana é capaz de transportar ácidos graxos livres (AGLs) por difusão, e seletivamente aumenta o transporte de AGLs e seus derivados de cadeia longa, ácidos graxos livres poli-insaturados, levando a uma maior porcentagem no feto que na mãe (Koletzko, Larqué e Demmelmair, 2007). Tem sido observado que altas concentrações de triglicérides na circulação materna podem ocasionar um gradiente de difusão através da placenta que acelera a difusão e o transporte para o feto (Shafir e Khassis, 1982). Portanto, a hipertrigliceridemia facilitada pela resistência à insulina de mulheres obesas e diabéticas, sendo fatores potenciais para aumentar a disponibilidade de nutrientes para o feto. Em mulheres diabéticas bem controladas, os AGLs no terceiro trimestre e os triglicerídeos foram melhores preditores de massa de gordura neonatal que a glicose (Schaefer-Graf *et al.*, 2008). Isso corresponde a dados que mostram que 67% das mudanças na expressão de citocinas placentárias em mulheres com diabetes tipo 1 ou gestacional, se relacionam com as vias do transporte lipídico e somente 9% as vias do transporte de glicose (Radaelli *et al.*, 2009).

A atividade da lipase lipoproteica placentária estimula condições hiperglicêmicas e hiperinsulinêmicas, aumentando a hidrólise das lipoproteínas maternas para transporte através da placenta (Magnusson-Olsson *et al.*, 2006). Um estudo realizado com recém nascidos a termo investigou o papel da insulina e dos ácidos graxos na regulação da expressão da proteína adipofilina (*adipocyte differentiation-related protein*) associada a trofoblastos humanos, onde tal associação implicou na captação de ácidos graxos e armazenamento de lipídeos neutros (Elchalal *et al.*, 2005). Além disso, as maiores concentrações circulantes de insulina podem regular as proteínas placentárias envolvidas no transporte de gorduras, aumentando a disponibilidade para ambos placenta e feto (Elchalal *et al.*, 2005).

Observa-se que a obesidade materna parece afetar a placenta de forma semelhante ao tecido adiposo, no sentido do aparente aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias com acumulação de uma população heterogênea de macrófagos, na placenta de mulheres obesas (Challier *et al.*, 2008). Adicionalmente, a placenta de neonatos obesos, com percentual de gordura superior a 16%, apresenta um aumento significativo na expressão de genes relacionados à fosfolipase A2 (as principais fosfolipases na placenta), leptina e TNF- α , em comparação com neonatos eutróficos, com percentual de gordura inferior a 8% (Varastehpour *et al.*, 2006).

Evidências recentes destacaram o papel determinante do estado nutricional e da dieta materna nos resultados da gravidez e no risco a longo prazo de doenças crônicas, por meio de um fluxo transgeracional, conceituado pela teoria da “Origem do Desenvolvimento da Saúde e Doenças” (Dohad) (Parrettini, Caroli e Torlone, 2020a). O suprimento de nutrientes, entre eles a gordura para o feto é regulada pelas concentrações circulantes maternas e pela forma com que elas são transportadas pela placenta. A capacidade dos lipídeos de ativar vias de sinalização celular e de servir de ligação para receptores nucleares sugere que a exposição gordurosa excessiva na fase intrauterina pode levar a regulação alternativa de expressão de múltiplos mediadores inflamatórios e obesogênicos. Nesse sentido, a inflamação crônica associada à obesidade pode ter um impacto no metabolismo materno, influenciando o crescimento e desenvolvimento do feto, e provavelmente a adiposidade do concepto em curto e longo prazo.

3.2 RESPOSTA IMUNE E GESTAÇÃO

Durante uma gestação saudável, as células imunes essenciais incluem os linfócitos T reguladores, responsáveis por suprir respostas imunes excessivas, as células natural killer, responsáveis por eliminar células anormais ou infectadas, subdivididas em dNK (decídua) e uNK (uterina), onde esta última encontra-se menos citotóxica durante a gravidez, macrófagos anti-inflamatórios, células T citotóxicas com atividade reduzida para proteger o feto, células dendríticas, responsáveis pela apresentação de antígenos (Spence *et al.*, 2021).

Durante a gravidez ocorrem diversas alterações fisiológicas e metabólicas no organismo feminino, para garantir um ambiente tolerogênico e adequado, para proteger o desenvolvimento do feto, com a oferta de uma janela de oportunidade para programar a saúde futura da mãe e da prole. Tais alterações estão intimamente relacionadas tanto ao estado nutricional pré-gestacional quanto ao ganho de peso gestacional (Parrettini, Caroli e Torlone, 2020a).

A placenta humana desempenha um papel fundamental nesse contexto, uma vez que é o órgão extra-embriônico temporário que está presente na gestação como o limite anatômico entre a mãe e o feto. Além de ser responsável pelo transporte de nutrientes e gases entre a mãe e o feto, ela produz hormônios e é uma barreira física seletiva, a qual protege o feto de patógenos (Than *et al.*, 2019; Hoo, Nakimuli e Vento-Tormo, 2020). Dessa forma, a função placentária está intimamente associada ao controle da inflamação durante a gravidez (Monaco-Brown e Lawrence, 2022).

A gravidez é um processo altamente regulado, para obter um ambiente tolerogênico placentário. Isso inclui o controle da ativação de células NK uterinas (uNK), elevação da produção de progesterona, expressão de moléculas não clássicas de HLA (HLA-G), macrófagos de perfil anti-inflamatório, células T reguladoras, elevação dos níveis de citocinas reguladoras, como o TGF- β e a IL-10, e de moléculas inibidoras do sistema complemento, exposto na figura 1 (Köstlin *et al.*, 2016).

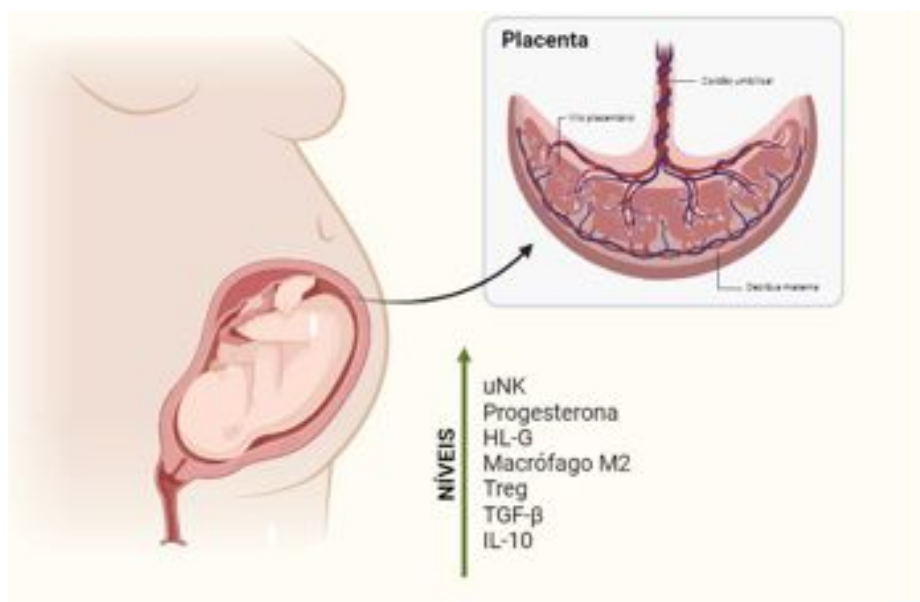


Figura 1. Células envolvidas no processo de regulação da gestação
(Fonte: autoria própria)

Uma das etapas críticas para uma gravidez bem-sucedida é a implantação inicial do embrião. Durante esse processo, os trofoblastos extravilosos (EVTs) invadem a decídua materna, desempenhando um papel fundamental na placentação normal. Os membros da superfamília do TGF- β , como o TGF- β 1, estão envolvidos na regulação dessa invasão dos EVT. Esse equilíbrio relativo das proteínas da superfamília TGF- β na interface materno-fetal durante o primeiro trimestre da gravidez é crucial para o desenvolvimento saudável do feto (Li *et al.*, 2021).

Ainda, durante a gravidez, o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) desempenha um papel essencial na regulação de diversas funções celulares e processos fisiológicos. Sua influência também pode ser significativa nas comorbidades associadas a esse período, estabelecendo uma ligação entre a regulação do TGF- β e as complicações durante a gravidez. Uma vez que se relaciona a diversas atividades, tais como a regulação da pressão arterial, podendo estar envolvido na patogênese da hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. O TGF- β também está implicado na regulação do sistema imunológico, o que pode ser relevante em doenças autoimunes que podem afetar a gestação. Cabe ressaltar que as interações entre o TGF- β e as comorbidades específicas na gestação podem ser complexas e variadas (Li *et al.*, 2021).

Na gravidez saudável, o TGF- β 1 desempenha inúmeras funções importantes, dentre elas, promove a produção de células T reguladoras (Tregs), que têm propriedades imunossupressoras; influencia o equilíbrio entre os subtipos de macrófagos pró e anti-inflamatórios (M1/M2) e regula a função das células NK, contribuindo para a tolerância imunológica entre a mãe e o feto. Alguns achados científicos demonstraram que em casos de aborto espontâneo recorrente o TGF- β 1 estava significativamente diminuído, enquanto que na pré-eclâmpsia apresentou-se aumentado, sugerindo seu possível envolvimento na ocorrência e desenvolvimento dessas complicações (Yang *et al.*, 2021).

A pré-eclâmpsia está associada a disfunções do sistema imunológico em todo o organismo, incluindo a placenta. Estudos demonstraram que, em gestantes que apresentaram pré-eclâmpsia (sem distinção se PE de início precoce ou tardio), o nível de TGF- β 1 na decídua estava aumentado, em comparação com o grupo controle, gestantes saudáveis. Altos níveis de TGF- β 1 podem inibir a ativação de subgrupos específicos de células dNK, pois pode converter células CD56^{dim} CD16⁺ NK em células CD56⁺CD16⁻ NK para completar a diferenciação terminal de células dNK, as células imunológicas mais abundantes na decídua, (Yang *et al.*, 2021). Dessa forma alterando a resposta imune, uma vez que as células NK CD16⁺ estão frequentemente associadas à resposta imune citotóxica, que podem destruir células infectadas e NK CD16⁻ são menos citotóxicas, mas também desempenham um papel importante na regulação da resposta imune e na tolerância durante a gravidez (Yao, Xu e Jin, 2019; Zelinka-Khobzey *et al.*, 2021).

A imunologia da gestação é complexa, porém é fato que a inflamação é uma parte essencial da gravidez saudável, uma vez que está relacionada principalmente aos eventos de implantação e parto (Yao, Xu e Jin, 2019). Por outro lado, a obesidade é uma condição sistêmica caracterizada por inflamação de baixo grau, mediada pela infiltração excessiva de leucócitos

no tecido adiposo contribuindo para a produção de citocinas e adipocinas. A disfunção leucocitária uterina como resultado da obesidade materna pode sustentar o desenvolvimento de distúrbios da gravidez (St-Germain *et al.*, 2020; Rees *et al.*, 2022).

Por exemplo, a obesidade materna tem sido associada também ao aumento da incidência de sepse neonatal e infecções virais do trato respiratório no primeiro ano de vida (Rastogi *et al.*, 2015; Rajappan *et al.*, 2017). Análise das células sanguíneas do cordão umbilical demonstram que neonatos de mães obesas possuem menor número de eosinófilos e linfócitos T CD4⁺, assim como as respostas de monócitos e células dendríticas à ligantes de receptores tipo *Toll* são reduzidas em comparação com neonatos de mães eutróficas (Wilson *et al.*, 2015).

As pesquisas recentes têm se concentrado em entender como a obesidade materna afeta o perfil de macrófagos na placenta contribuindo para a "meta-inflamação". Tal termo é usado para descrever o ambiente pró-inflamatório desencadeado e mantido pelo metabolismo do excesso de lipídios, em oposição a uma resposta inflamatória aguda (Eastman *et al.*, 2021; Monaco-Brown e Lawrence, 2022). Acredita-se que a obesidade pode levar a mudanças na ativação e polarização dos macrófagos, favorecendo uma população de macrófagos pró-inflamatórios que podem secretar citocinas inflamatórias e outros mediadores (Brombach, Tong e Giussani, 2022).

É consenso na literatura que a placenta está no centro dos resultados adversos maternos e fetais na gravidez obesa. A obesidade materna parece estar associada ao aumento no número total e alteração na composição das células imunes. Um estudo realizado com placentas isoladas de mulheres obesas mostrou um acúmulo de macrófagos no estroma viloso da placenta, sem efeitos no sinciotrofoblasto ou no endotélio vascular fetal. Essa elevação da população de macrófagos é proveniente de dois subconjuntos os monócitos ativados da circulação materna e macrófagos fetais primitivos. Em especial destacou-se a proporção aumentada de macrófagos M1 pró-inflamatórios versus macrófagos M2 anti-inflamatórios, justificando o efeito pró-inflamatório na placenta (Brombach, Tong e Giussani, 2022).

Outro estudo com gestantes apresentando diversos estados nutricionais investigou as alterações na população de macrófagos no tecido adiposo visceral (VAT) e os resultados apontaram que o sobrepeso e a obesidade pré-gestacional estão associados à hipertrofia dos adipócitos e a características específicas das populações de macrófagos no VAT, uma vez que as gestantes com sobrepeso e obesidade no período pré-gestacional apresentaram hipertrofia dos adipócitos. O estudo identificou duas populações distintas de macrófagos no VAT: macrófagos recrutados (CD45⁺CD14⁺) e um novo subconjunto de macrófagos residentes sem CD45 (CD45⁻CD14⁺). A quantidade de macrófagos residentes com baixa expressão de

HLA-DR apresentou correlação negativa com o índice de massa corporal (IMC). Ambos os tipos de macrófagos, residentes e recrutados, em mulheres obesas, expressaram níveis elevados de CD206. A expressão de CD11c foi mais pronunciada nos macrófagos residentes HLA-DR⁺ das mulheres obesas. Foi evidenciada uma forte correlação positiva entre os marcadores CD206 e CD11c e o IMC (Bravo-Flores *et al.*, 2018).

Gestantes com obesidade apresentam perfis lipídicos anormais, caracterizados por altos níveis de ácidos graxos livres, em especial ácido palmítico (PA). A literatura supõe que a elevação desses níveis de PA induz a ativação do inflamassoma NLRP3 e a inflamação placentária, resultando em complicações na gravidez. No entanto, os efeitos do PA no inflamassoma NLRP3 durante a gravidez *in vivo* permanecem obscuros. Já em experimentos animais resultados indicam que níveis mais elevados transitórios de exposição ao PA em camundongos prenhes ativam o inflamassoma NLRP3 e induzem inflamação placentária (Sano *et al.*, 2020).

Há um interesse crescente no estudo das citocinas, em especial na interface materno fetal, em busca de conhecer o perfil de citocinas e a suas implicações para a mãe e o feto. Sintetizada por várias células do sistema imunológico, a Interleucina-8 (IL-8), é uma quimiocina pró-inflamatória da família CXC (Matsushima, Yang e Oppenheim, 2022). Suas funções abrangem atração de neutrófilos, estímulo ao crescimento e diferenciação de monócitos-macrófagos, apoio à sobrevivência de células endoteliais, promoção de proliferação e angiogênese, além da possível indução do estresse oxidativo, por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (Vilotić *et al.*, 2022).

A IL-8 possui um possível papel na manutenção da gravidez, uma vez que estimula a secreção de progesterona na linha celular trofoblástica, (Vilotić *et al.*, 2022). As concentrações de IL-8 flutuam ao longo da gravidez, com aumento maior no final da gestação, em especial no seu envolvimento na remodelação cervical e na ruptura das membranas gestacionais, processos essenciais para a promoção do trabalho de parto espontâneo (Matsushima, Yang e Oppenheim, 2022). Dessa forma, o monitoramento dos níveis séricos de IL-8 é sugerido como um marcador para determinar o momento do parto (Ehsani *et al.*, 2019).

No que se refere a interleucina 1 (IL-1), citocina pró-inflamatória que possui duas isoformas, IL-1 alpha (IL-1 α) e IL-1 beta (IL-1 β). Essas isoformas podem ser expressas por diferentes tipos de células, distintas em suas sequências de aminoácidos, compartilham o mesmo receptor e possuem funções similares (Scott *et al.*, 2017). A IL-1 β é uma citocina amplamente encontrada no plasma e os níveis plasmáticos de IL-1 β aumentam

substancialmente em pessoas com sobrepeso e obesidade, sendo o tecido adiposo visceral o principal responsável por esse aumento (Lee *et al.*, 2016).

Algumas condições patológicas durante a gestação são exacerbadas num ambiente inflamatório, dentre elas a pré-eclampsia. O CCL2 atua como um biomarcador confiável para a previsão de tal condição (Salazar Garcia *et al.*, 2018). O ligante 2 do motivo CC (CCL2), também conhecido como proteína quimiotática monocítica 1 (MCP-1), é um fator quimiotático que recruta macrófagos para a resposta imune (Lin *et al.*, 2023). Gestantes com pré-eclampsia apresentaram concentração de CCL2 significativamente elevada, tanto no plasma quanto na placenta (Ma *et al.*, 2019) e os níveis de suas concentrações aumentam com a progressão da gravidade da doença (Cui *et al.*, 2017).

É fato que a placenta desempenha um papel crucial nos resultados adversos associados à gravidez em mulheres obesas. A alteração na composição e no número total de células imunológicas, com destaque para o aumento de macrófagos pró-inflamatórios, aponta para uma relação direta entre obesidade materna e inflamação na placenta. De fato, existe a necessidade de uma compreensão mais profunda dos mecanismos imunológicos subjacentes à relação entre obesidade materna e complicações na gravidez.

3.3 PROGRAMAÇÃO FETAL

A hipótese da “Origem Fetal das Doenças em Adultos” de Barker (2002) é baseada na observação de que recém-nascidos com baixo peso, como resultado de restrição de crescimento em gestantes desnutridas, subsequentemente apresentaram acelerado ganho de peso na infância e maior incidência de doença coronariana, diabetes tipo 2 e hipertensão quando adultos, comparado a recém-nascidos com peso normal (Barker *et al.*, 2002; Calkins e Devaskar, 2011).

A hipótese sugere que mudanças no meio materno têm impacto direto no desenvolvimento e crescimento fetal (Dover, 2009; Calkins e Devaskar, 2011), influenciando a incidência de doenças na vida adulta (Aagaard-Tillery *et al.*, 2008). Atualmente, evidências sugerem que o excesso nutricional também altera a programação fetal *in utero* (Boo, De e Harding, 2006). A hipótese do “Excesso de Nutrição Fetal” foi baseada em evidências epidemiológicas de que o excesso de adiposidade materna aumenta o risco de diabetes tipo 2 e obesidade na prole (Dabelea e Pettitt, 2001; Lawlor *et al.*, 2007). Assim, alterações nutricionais no período fetal podem influenciar o risco de doenças na infância e vida adulta.

O conceito das origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD) pondera sobre as possíveis consequências no desenvolvimento a longo prazo com base em eventos que

aconteceram antes da concepção, durante a gestação ou logo após o nascimento (Iturzaeta e Sáenz Tejeira, 2022). Nos anos 80, David Barker, cujo sobrenome nomeia a “hipótese de Baker”, a qual deu origem ao DOHaD, associou o baixo peso ao nascer com elevadas taxas de morte em adultos por doença cardiovascular em determinados locais da Inglaterra e do País de Gales (Hoffman *et al.*, 2021), sugerindo que, eventos ocorridos durante o desenvolvimento fetal podem determinar o risco de doenças metabólicas no adulto. Mais adiante, outros investigadores confirmaram uma clara relação biológica entre o elevado risco de relação de doenças crônicas com o perfil de mães que passaram por um evento estressante nos primeiros 1000 dias antes da concepção, desde restrição na nutrição materna, ao estresse social severo (Burton, Fowden e Thornburg, 2016). Desde então, muitos estudos demonstram a relação entre condições gestacionais e o desenvolvimento do perfil a longo prazo, em um processo conhecido como “programação fetal”.

In útero, a placenta é responsável pela comunicação materno-fetal, de modo que recebe e entrega nutrientes, oxigênio e sinais endócrinos capazes de guiar o desenvolvimento do feto. Alterações na fisiologia da gestante podem modular o ambiente placentário, o que resulta em uma resposta adaptativa do conceito com possíveis consequências para sua vida pós-parto (Hoffman *et al.*, 2021). A condição normal da placenta está atrelada à nutrição materna adequada, visto que a disponibilidade de nutrientes é um fator importante para que o órgão funcione corretamente. Do mesmo modo, os nutrientes que chegam ao feto também são diretamente moldados de acordo com a disponibilidade nutricional da mãe (Burton, Fowden e Thornburg, 2016). Sabe-se também que a placenta possui funções endócrinas, o que implica em sinalizações que ditam o desenvolvimento e a adaptação fetal, por meio da mobilização de recursos para o feto (Parrettini, Caroli e Torlone, 2020b).

Muitos fatores contribuem para o desequilíbrio das funções placentárias, como o peso materno inadequado, condições crônicas pré-gestacionais e, ainda, a idade materna (Parrettini, Caroli e Torlone, 2020b; Biagioni, May e Broskey, 2021; Souza Lima, De *et al.*, 2024). Tem sido demonstrada uma relação positiva entre a maior idade da mãe e o surgimento de complicações, não apenas *in útero*, mas também consequências na infância e na vida adulta (Hoffman *et al.*, 2021). Uma revisão da literatura mostrou que os efeitos do envelhecimento materno impactam a qualidade dos ovócitos e o funcionamento placentário, com repercussão no ambiente intrauterino e complicações gestacionais, comprometendo a programação fetal (Biagioni, May e Broskey, 2021).

É consenso na literatura a estreita relação entre a nutrição materna e a saúde a longo prazo de seus filhos (Souza Lima, De *et al.*, 2024). O peso pré-gestacional materno e sua

composição corporal, associados ao tamanho da placenta podem predizer a privacidade de condições crônicas no concepto (Burton, Fowden e Thornburg, 2016). Fatores ambientais como a má nutrição materna, estresse oxidativo, inflamação, estresse emocional e alterações na microbiota e a disfunção placentária estavam associadas a maior nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, programação alterada de diferentes órgãos, como vasos sanguíneos e rins, o que pode resultar em doenças na vida adulta, em especial a hipertensão (Guarner-Lans *et al.*, 2020).

Condições datadas de antes da concepção ou durante a gestação, como o diabetes gestacional ou ainda o ganho de peso excessivo no período gestacional podem influenciar negativamente a saúde do concepto na infância, muitas vezes levando à obesidade infantil e ao aparecimento de doenças cardiovasculares na vida adulta (Parrettini, Caroli e Torlone, 2020b). Uma coorte realizada na Tailândia, demonstrou que mães com sobrepeso ou obesidade no início da gravidez geraram filhos com maior probabilidade de desenvolver obesidade na vida adulta (Ounjaijean *et al.*, 2021). Portanto é fato que muitos tipos de desafios nutricionais, incluindo restrição calórica, excesso de macronutrientes e insuficiências de micronutrientes, induzem adaptações no início da vida que produzem disfunção reprodutiva a longo prazo (Jazwiec e Sloboda, 2019).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, de caráter observacional e descritivo.

4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, portando o parecer nº4.452.905 (Anexo A).

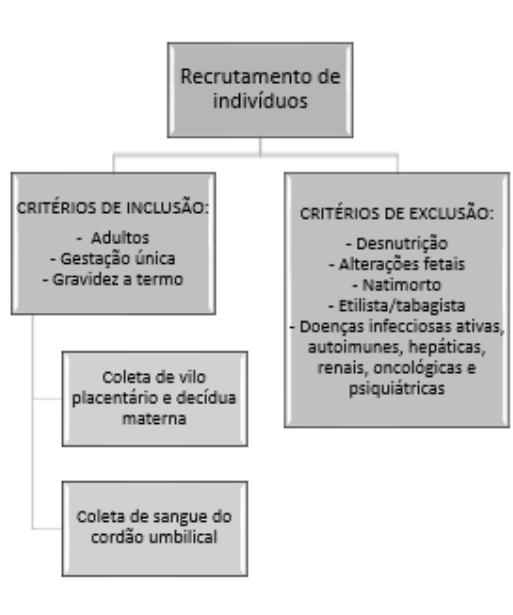
A participação no estudo foi voluntária, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme Apêndice A. Os dados foram utilizados para fins de pesquisa e será assegurado o sigilo das informações individuais, conforme previsto na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por gestantes recrutadas durante o trabalho de parto na Unidade da Mulher do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), localizado em João Pessoa, Paraíba. O HULW é vinculado à Universidade Federal da Paraíba e sua gestão é realizada pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). A eleição desta instituição se deu uma vez que a mesma presta assistência às gestantes de médio/alto risco, vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) e que apoia o desenvolvimento de pesquisa científicas em suas instalações.

Para o estudo foram selecionadas 64 gestantes, por conveniência, dentro do período de tempo definido para coleta de dados deste estudo (8 meses, de fevereiro de 2023 a setembro de 2023).

Foram incluídas no estudo as gestantes em atendimento hospitalar submetidas a parto vaginal e cesáreo na maternidade do HULW, entre os meses de fevereiro de 2023 e setembro de 2023 e que encaixaram-se aos seguintes critérios de elegibilidade: possuir idade maior que 18 anos, gestação a termo, e que consentiram participar do estudo. Foram excluídas da amostra as participantes com: IMC pré-gestacional classificado como desnutrição, alterações fetais, natimorto, tabagistas e etilistas, doença infecciosa ativa, autoimune, hepática, renal, oncológica e psiquiátrica. Segue abaixo fluxograma do desenho do estudo (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma do desenho do estudo.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

4.4 COLETA DE DADOS

4.4.1 Recrutamento

O procedimento inicial consistiu na apresentação da pesquisadora e na explicação acerca do projeto de pesquisa para gestantes na triagem da clínica obstétrica. Após consentimento da gestante foi realizada uma entrevista, guiada por questões especificadas em protocolo previamente elaborado, conforme exposto no questionário (Apêndice A), onde se registrava as informações obtidas, além de outras coletadas diretamente do prontuário da gestante.

4.4.2 Avaliação da composição corporal materna e neonatal

As medidas consideradas para a definição do estado nutricional materno pré-gestacional consistiram em peso (em quilograma) e altura (em metro), coletados no cartão de gestante, material utilizado para registro do pré-natal, ou referidos pela gestante. O peso final da gestação foi coletado com a utilização da balança antropométrica (Modelo W200A Welmy), no momento da admissão da mãe para realização do parto, assim como a medida de circunferência do braço (CB). Tais parâmetros foram utilizados para realização do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), este por sua vez, foi calculado e classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 1993), conforme Tabela 1.

Tabela 1- Classificação do estado nutricional pré-gestacional de adultas, segundo os pontos de corte recomendados pelo Ministério da Saúde

Classificação do estado nutricional	
Baixo peso	< 18,5
Adequado	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidade	≥ 30

Fonte: Brasil, 2011

O ganho de peso foi avaliado conforme recomendações para o ganho de peso durante a gestação, com base no Índice de Massa Corporal (IMC) inicial da gestante, conforme disposto na tabela abaixo.

Tabela 2 - Ganho de peso (kg) recomendado durante a gestação de feto único, segundo o estado nutricional inicial.

Estado Nutricional inicial (IMC)	
Baixo Peso (BP)	9,7 – 12,2
Adequado (A)	8 – 12
Sobrepeso (S)	7,0 -9,0
Obesidade (O)	5,0-7,2

Fonte: (Kac *et al.*, 2021)

O peso da placenta mais o cordão umbilical foi aferido com a utilização da balança digital SF-400 com capacidade para 10 kg, após a retirada da mesma durante o procedimento do parto, tal aferição se deu antes do pesquisador realizar a separação necessária para amostragem e encaminhamento para armazenagem e análises posteriores.

O peso do recém-nascido, comprimento neonatal, assim como medidas do perímetro cefálico, torácico e abdominal foram coletados dos prontuários médicos no hospital, após aferição realizada pelo pediatra na sala de parto. A idade gestacional foi determinada por ultrassonografia, data da última menstruação e pelo método de Capurro (1978). Além de calculado o índice ponderal dos neonatos ($\text{peso (g)} \times 100 / (\text{comprimento (cm)}^3)$).

Dados sobre as condições ao nascimento - Apgar score, sexo e complicações no parto também foram obtidos do prontuário das gestantes no hospital.

4.4.3 Coleta de sangue do cordão umbilical

A coleta de sangue foi realizada no HULW, instituição onde a gestante foi submetida a realização de parto.

Coletou-se amostras de sangue, aproximadamente 12 mL do cordão umbilical após a dequitação ou remoção da placenta. Tal coleta foi realizada com a utilização de uma seringa, em seguida o sangue do cordão umbilical foi armazenado em tubos vacutainer (Becton Dickinson and Company, USA) contendo anticoagulante EDTA. Após disposição nos tubos as amostras foram acondicionadas em caixa térmica e destinados ao Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba – Campus I (LabiMol/CCM). As amostras sanguíneas foram centrifugadas para a separação do plasma e demais componentes sanguíneos.

4.4.4 Separação do plasma do sangue do cordão umbilical

As amostras de sangue coletadas e identificadas previamente nos 3 tubos de coleta BD Vacutainer® contendo anticoagulante EDTA, totalizando 12 mL de amostra sanguínea ao chegar no laboratório foram centrifugadas. Ao ser coletadas as amostras foram homogeneizadas por inversão, cerca de 6 vezes, de maneira cautelosa. A centrifugação aconteceu até 06 h após a coleta das amostras, após a centrifugação o plasma foi coletado e armazenado em ultrafreezer a -80°C.

4.4.5 Coleta e armazenamento do tecido placentário

As amostras da placenta (amostras de 3 cotilédones de regiões distintas) foram coletadas e armazenadas em solução salina a 4-8 °C para transporte até o laboratório. As amostras foram lavadas com solução salina, e a parte fetal (vilo placentário) foi separada e armazenada em solução com inibidor de protease, até o posterior processamento do tecido.

4.4.6 Quantificação de citocinas no tecido placentário e plasma

O tecido em solução salina contendo 500 µl de inibidor de protease foi homogeneizado com o dispersor IKA T10 basic ULTRA TURRX e posteriormente centrifugado a 3500 (G) por 10 minutos para a obtenção do sobrenadante. As concentrações das citocinas IL-1β, IL-8, CCL2/MCP-1 e IL-12 em amostras de plasma e homogenato do vilo placentário foram quantificadas por ensaio imunoenzimático (Elisa) seguindo as instruções do fabricante (eBioscience, San Diego, CA, EUA). As concentrações das citocinas no homogenato do vilo placentário foram normalizadas pelo peso dos tecidos, sendo o resultado expresso em pg/mL para cada 100 mg de tecido. Os limites de detecção foram IL-1β: 2 pg/mL, IL-8: 2 pg/mL, CCL2: 7 pg/mL e IL-12: 4 pg/mL.

4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os resultados foram submetidos a testes de normalidade pelo teste de Shapiro- Wilk. Os dados são representados por valores de média, desvio padrão (DP), porcentagem (%) ou mediana com intervalo interquartil. Para variáveis paramétricas foi utilizado o teste estatístico Ordinary one-way ANOVA e para as variáveis não paramétricas foi utilizado Kruskal-Wallis test realizado para comparações entre gestantes com eutrofia, sobrepeso e obesidade. Realizou-se correlação entre as citocinas avaliadas e os achados clínicos, por meio do teste Sperman. Os resultados foram analisados utilizando o programa estatístico Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Ainda, os dados foram analisados por meio de modelos biológicos (modelos de regressão linear múltipla) para avaliar associações entre as concentrações de citocinas no sangue do cordão umbilical, vilo placentários e antropometria do recém-nascido. As medidas de desfecho foram peso ao nascer, comprimento, IMC do recém-nascido, circunferência cefálica, circunferência abdominal, circunferência torácica. As variáveis de confusão incluíram IMC pré-gestacional, ganho de peso gestacional, idade materna, sexo do recém-nascido e idade gestacional. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas se $p \leq 0,05$. Estas análises foram realizadas utilizando o software SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS

Os resultados desta dissertação estão apresentados na forma de um artigo original apresentado no apêndice B.

O artigo apresentado no apêndice B (NÍVEIS DE INTERLEUCINA-8 NA PLACENTA E NO CORDÃO UMBILICAL IMPATAM A ANTROPOMETRIA DO RECÉM-NASCIDO) aborda a quantificação de citocinas inflamatórias no sangue do cordão umbilical e no vilo placentário de mulheres pré-gestacionais magras, com sobrepeso e obesidade

A quantificação de citocinas tanto no plasma do cordão umbilical, como no vilo placentário não apresentou diferença significativa para os níveis de IL-1 β , IL-8 e CCL2 de mulheres magras, com sobrepeso e obesidade pré-gravidez. Entretanto, quando correlacionadas, as citocinas estudadas com os achados clínicos, os resultados apontam para significância estatística em relação as quimiocinas IL-8 e CCL2, uma correlação negativa de IL-8 no plasma do cordão umbilical com a circunferência cefálica do recém-nascido, da mesma forma correlacionando IL-8 no vilo placentário com o peso do neonato ao nascimento. A CCL2 apresentou correlação positiva com o ganho de peso gestacional e correlação negativa com o IMC do neonato. Ao correlacionar IL-1 β , não houve diferença significativa com os achados clínicos. Nas análises de regressão multivariada observam-se associações significativas entre IL-8 no plasma ($p=0,04$), com a circunferência cefálica do recém-nascido e entre IL-8 do vilo placentário ($p=0,03$) com a circunferência cefálica do recém-nascido, após o controle de fatores de confusão. Houve também associação significativa entre IL-8 no vilo placentário ($p=0,03$) com a circunferência abdominal do recém-nascido.

REFERÊNCIAS

AAGAARD-TILLERY, Kjersti M. et al. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. **Journal of Molecular Endocrinology**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 91–102, ago. 2008. ISSN 1479-6813. DOI 10.1677/JME-08-0025.

ASGHAR, Ambreen; e SHEIKH, Nadeem. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. **Cellular Immunology**, [s. l.], v. 315, p. 18–26, maio 2017. ISSN 1090-2163. DOI 10.1016/j.cellimm.2017.03.001.

BARKER, D. J. P.; ERIKSSON, J. G.; FORSÉN, T.; e OSMOND, C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 1235–1239, dez. 2002. ISSN 0300-5771. DOI 10.1093/ije/31.6.1235.

BASTARD, Jean-Philippe et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **European Cytokine Network**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 4–12, mar. 2006. ISSN 1148-5493.

BIAGIONI, Ericka M.; MAY, Linda E.; e BROSKEY, Nicholas T. The impact of advanced maternal age on pregnancy and offspring health: A mechanistic role for placental angiogenic growth mediators. **Placenta**, [s. l.], v. 106, p. 15–21, 1 mar. 2021. ISSN 0143-4004. DOI 10.1016/j.placenta.2021.01.024.

BOO, Hendrina A. DE; e HARDING, Jane E. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. **The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 4–14, fev. 2006. ISSN 0004-8666. DOI 10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x.

BRAVO-FLORES, Eyerahi et al. Macrophage Populations in Visceral Adipose Tissue from Pregnant Women: Potential Role of Obesity in Maternal Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 1074, 4 abr. 2018. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms19041074.

BROMBACH, Carolin; TONG, Wen; e GIUSSANI, Dino A. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. **Trends in Molecular Medicine**, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 823–835, out. 2022. ISSN 14714914. DOI 10.1016/j.molmed.2022.05.013.

BURTON, Graham J.; FOWDEN, Abigail L.; e THORNBURG, Kent L. Placental Origins of Chronic Disease. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 96, n. 4, p. 1509–1565, out. 2016. ISSN 0031-9333. DOI 10.1152/physrev.00029.2015.

CALKINS, Kara; e DEVASKAR, Sherin U. Fetal origins of adult disease. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 158–176, jul. 2011. ISSN 1538-3199. DOI 10.1016/j.cppeds.2011.01.001.

CHALLIER, J. C. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. **Placenta**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 274–281, mar. 2008. ISSN 0143-4004. DOI 10.1016/j.placenta.2007.12.010.

CUI, Shihong et al. Combined use of serum MCP-1/IL-10 ratio and uterine artery Doppler index significantly improves the prediction of preeclampsia. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, [s. l.], v. 473, p. 228–236, out. 2017. ISSN 1873-3492. DOI 10.1016/j.cca.2016.12.025.

DABELEA, D.; e PETTITT, D. J. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 1085–1091, out. 2001. ISSN 0334-018X. DOI 10.1515/jpem-2001-0803.

DANDONA, Paresh; ALJADA, Ahmad; e BANDYOPADHYAY, Arindam. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. **Trends in Immunology**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 4–7, jan. 2004. ISSN 1471-4906. DOI 10.1016/j.it.2003.10.013.

DIMASUAY, Kris Genelyn; BOEUF, Philippe; POWELL, Theresa L.; e JANSSON, Thomas. Placental Responses to Changes in the Maternal Environment Determine Fetal Growth. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 7, p. 12, 2016. ISSN 1664-042X. DOI 10.3389/fphys.2016.00012.

DISPIRITO, Joanna R.; e MATHIS, Diane. Immunological contributions to adipose tissue homeostasis. **Seminars in Immunology**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 315–321, set. 2015. ISSN 1096-3618. DOI 10.1016/j.smim.2015.10.005.

DOVER, George J. The Barker hypothesis: how pediatricians will diagnose and prevent common adult-onset diseases. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, [s. l.], v. 120, p. 199–207, 2009. ISSN 0065-7778.

EASTMAN, Alison J.; MOORE, Rebecca E.; TOWNSEND, Steven D.; GADDY, Jennifer A.; e ARONOFF, David M. The influence of obesity and associated fatty acids on placental inflammation. **Clinical therapeutics**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 265–278, fev. 2021. ISSN 0149-2918. DOI 10.1016/j.clinthera.2020.12.018.

EHSANI, Vahid et al. Role of maternal interleukin-8 (IL-8) in normal-term birth in the human. **Reproduction, Fertility, and Development**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 1049–1056, maio 2019. ISSN 1031-3613. DOI 10.1071/RD18361.

ELCHALAL, Uriel et al. Insulin and fatty acids regulate the expression of the fat droplet-associated protein adipophilin in primary human trophoblasts. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 193, n. 5, p. 1716–1723, nov. 2005. ISSN 1097-6868. DOI 10.1016/j.ajog.2005.04.012.

FANTUZZI, Giamila. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 115, n. 5, p. 911–919; quiz 920, maio 2005. ISSN 0091-6749. DOI 10.1016/j.jaci.2005.02.023.

FRIIS, Camilla M. et al. Adiposity-related inflammation: effects of pregnancy. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. E124–130, jan. 2013. ISSN 1930-739X. DOI 10.1002/oby.20120.

GERAGHTY, Aisling A.; SEXTON-OATES, Alex; O'BRIEN, Eileen C.; SAFFERY, Richard; e MCAULIFFE, Fionnuala M. Epigenetic Patterns in Five-Year-Old Children Exposed to a Low Glycemic Index Dietary Intervention during Pregnancy: Results from the ROLO Kids Study. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 3602, 24 nov. 2020. ISSN 2072-6643. DOI 10.3390/nu12123602.

GUARNER-LANS, Verónica; RAMÍREZ-HIGUERA, Abril; RUBIO-RUIZ, María Esther; CASTREJÓN-TÉLLEZ, Vicente; SOTO, María Elena; e PÉREZ-TORRES, Israel. Early Programming of Adult Systemic Essential Hypertension. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 1203, 11 fev. 2020. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms21041203.

HOFFMAN, Daniel J.; POWELL, Theresa L.; BARRETT, Emily S.; e HARDY, Daniel B. Developmental origins of metabolic diseases. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 101, n. 3, p. 739–795, 1 jul. 2021. ISSN 0031-9333. DOI 10.1152/physrev.00002.2020.

HOO, Regina; NAKIMULI, Annette; e VENTO-TORMO, Roser. Innate Immune Mechanisms to Protect Against Infection at the Human Decidual-Placental Interface. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, p. 2070, 10 set. 2020. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2020.02070.

HOTAMISLIGIL, G. S.; ARNER, P.; CARO, J. F.; ATKINSON, R. L.; e SPIEGELMAN, B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 95, n. 5, p. 2409–2415, maio 1995. ISSN 0021-9738. DOI 10.1172/JCI117936.

ITURZAETA, Adriana; e SÁENZ TEJEIRA, María M. Programación temprana de la hipertensión arterial. **Arch. argent. pediatr**, [s. l.], p. e8–e16, 2022.

JAZWIEC, Patrycja A.; e SLOBODA, Deborah M. Nutritional adversity, sex and reproduction: 30 years of DOHaD and what have we learned? **The Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 242, n. 1, p. T51–T68, 1 jul. 2019. ISSN 1479-6805. DOI 10.1530/JOE-19-0048.

KAC, Gilberto; CARILHO, Thaís R. B.; RASMUSSEN, Kathleen M.; REICHENHEIM, Michael E.; FARIAS, Dayana R.; e HUTCHEON, Jennifer A. Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 113, n. 5, p. 1351–1360, 19 mar. 2021. ISSN 0002-9165. DOI 10.1093/ajcn/nqaa402.

KANDA, Hajime et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 116, n. 6, p. 1494–1505, jun. 2006. ISSN 0021-9738. DOI 10.1172/JCI26498.

KOLETZKO, Berthold; LARQUÉ, Elvira; e DEMMELMAIR, Hans. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). **Journal of Perinatal Medicine**, [s. l.], 35 Suppl 1, p. S5-11, 2007. ISSN 0300-5577. DOI 10.1515/JPM.2007.030.

KÖSTLIN, Natascha et al. Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Accumulate in Human Placenta and Polarize toward a Th2 Phenotype. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, [s. l.], v. 196, n. 3, p. 1132–1145, 1 fev. 2016. ISSN 1550-6606. DOI 10.4049/jimmunol.1500340.

LAWLOR, Debbie A. et al. Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 165, n. 4, p. 418–424, 15 fev. 2007. ISSN 0002-9262. DOI 10.1093/aje/kwk030.

LECOUTRE, Simon; e BRETON, Christophe. Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 6, 2015. ISSN 1664-042X. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2015.00158>. Acesso em: 2 nov. 2022.

LEE, Man K. S.; YVAN-CHARVET, Laurent; MASTERS, Seth L.; e MURPHY, Andrew J. The modern interleukin-1 superfamily: Divergent roles in obesity. **Seminars in Immunology**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 441–449, 1 out. 2016. ISSN 1044-5323. DOI 10.1016/j.smim.2016.10.001.

LEE, Byung-Cheol; e LEE, Jongsoon. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. **Biochimica Et Biophysica Acta**, [s. l.], v. 1842, n. 3, p. 446–462, mar. 2014. ISSN 0006-3002. DOI 10.1016/j.bbadis.2013.05.017.

LI, Yan; YAN, Junhao; CHANG, Hsun-Ming; CHEN, Zi-Jiang; e LEUNG, Peter C. K. Roles of TGF- β Superfamily Proteins in Extravillous Trophoblast Invasion. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 170–189, mar. 2021. ISSN 10432760. DOI 10.1016/j.tem.2020.12.005.

LIN, Zhi; SHI, Jia-Lu; CHEN, Min; ZHENG, Zi-Meng; LI, Ming-Qing; e SHAO, Jun. CCL2: An important cytokine in normal and pathological pregnancies: A review. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, p. 1053457, 6 jan. 2023. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2022.1053457.

MA, Yu; YE, Yao; ZHANG, Jin; RUAN, Cheng-Chao; e GAO, Ping-Jin. Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia. **Medicine**, [s. l.], v. 98, n. 14, p. e15080, abr. 2019. ISSN 1536-5964. DOI 10.1097/MD.00000000000015080.

MACDOUGALL, Claire E. et al. Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 588–601.e4, 6 mar. 2018. ISSN 1932-7420. DOI 10.1016/j.cmet.2018.02.007.

MAGNUSSON-OLSSON, A. L.; HAMARK, B.; ERICSSON, A.; WENNERGREN, M.; JANSSON, T.; e POWELL, T. L. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. **Journal of Lipid Research**, [s. l.], v. 47, n. 11, p. 2551–2561, nov. 2006. ISSN 0022-2275. DOI 10.1194/jlr.M600098-JLR200.

MAKKI, Kassem; FROGUEL, Philippe; e WOLOWCZUK, Isabelle. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. **ISRN inflammation**, [s. l.], v. 2013, p. 139239, 22 dez. 2013. ISSN 2090-8695. DOI 10.1155/2013/139239.

MATSUSHIMA, Kouji; YANG, De; e OPPENHEIM, Joost J. Interleukin-8: An evolving chemokine. **Cytokine**, [s. l.], v. 153, p. 155828, 1 maio 2022. ISSN 1043-4666. DOI 10.1016/j.cyto.2022.155828.

MAURIZI, Giulia; DELLA GUARDIA, Lucio; MAURIZI, Angela; e POLONI, Antonella. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 233, n. 1, p. 88–97, jan. 2018. ISSN 1097-4652. DOI 10.1002/jcp.25855.

MONACO-BROWN, Meredith; e LAWRENCE, David A. Obesity and Maternal-Placental-Fetal Immunology and Health. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 10, p. 859885, 28 abr. 2022. ISSN 2296-2360. DOI 10.3389/fped.2022.859885.

NG, Marie et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 384, n. 9945, p. 766–781, 30 ago. 2014. ISSN 1474-547X. DOI 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

NICHOLAS, Dequina A. et al. Palmitic acid is a toll-like receptor 4 ligand that induces human dendritic cell secretion of IL-1 β . **PloS One**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. e0176793, 2017. ISSN 1932-6203. DOI 10.1371/journal.pone.0176793.

OUNJAJEAN, Sakaewan et al. Higher maternal BMI early in pregnancy is associated with overweight and obesity in young adult offspring in Thailand. **BMC Public Health**, [s. l.], v. 21, p. 724, 14 abr. 2021. ISSN 1471-2458. DOI 10.1186/s12889-021-10678-z.

PARRETTINI, Sara; CAROLI, Antonella; e TORLONE, Elisabetta. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 11, p. 611929, 2020a. ISSN 1664-2392. DOI 10.3389/fendo.2020.611929.

PARRETTINI, Sara; CAROLI, Antonella; e TORLONE, Elisabetta. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 11, p. 611929, 30 nov. 2020b. ISSN 1664-2392. DOI 10.3389/fendo.2020.611929.

RADAELLI, Tatiana; LEPERCQ, Jacques; VARASTEHPOUR, Ali; BASU, Subhabrata; CATALANO, Patrick M.; e HAUGUEL-DE MOUZON, Sylvie. Differential regulation of genes for fetoplacental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes mellitus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 201, n. 2, 209.e1-209.e10, ago. 2009. ISSN 1097-6868. DOI 10.1016/j.ajog.2009.04.019.

RAJAPPAN, Ashley et al. Maternal body mass index: Relation with infant respiratory symptoms and infections. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 52, n. 10, p. 1291–1299, out. 2017. ISSN 1099-0496. DOI 10.1002/ppul.23779.

RASTOGI, Shantanu; ROJAS, Mary; RASTOGI, Deepa; e HABERMAN, Shoshana. Neonatal morbidities among full-term infants born to obese mothers. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 829–835, maio 2015. ISSN 1476-4954. DOI 10.3109/14767058.2014.935324.

REES, April; RICHARDS, Oliver; CHAMBERS, Megan; JENKINS, Benjamin J.; CRONIN, James G.; e THORNTON, Catherine A. Immunometabolic adaptation and immune plasticity in pregnancy and the bi-directional effects of obesity. **Clinical and Experimental Immunology**, [s. l.], v. 208, n. 2, p. 132–146, 11 jun. 2022. ISSN 0009-9104, 1365-2249. DOI 10.1093/cei/uxac003.

ROGERS, Lisa M. et al. Palmitate induces apoptotic cell death and inflammasome activation in human placental macrophages. **Placenta**, [s. l.], v. 90, p. 45–51, jan. 2020. ISSN 01434004. DOI 10.1016/j.placenta.2019.12.009.

SACCO, M. R.; CASTRO, N. P. DE; EUCLYDES, V. L. V.; SOUZA, J. M.; e RONDÓ, P. H. C. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 67, n. 11, p. 1147–1153, nov. 2013. ISSN 1476-5640. DOI 10.1038/ejcn.2013.183.

SALAZAR GARCIA, M. D. et al. Early pregnancy immune biomarkers in peripheral blood may predict preeclampsia. **Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 125, p. 25–31, fev. 2018. ISSN 1872-7603. DOI 10.1016/j.jri.2017.10.048.

SANO, Michiya et al. Palmitic acid activates NLRP3 inflammasome and induces placental inflammation during pregnancy in mice. **Journal of Reproduction and Development**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 241–248, 2020. ISSN 0916-8818, 1348-4400. DOI 10.1262/jrd.2020-007.

SCHAEFER-GRAF, Ute M. et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 1858–1863, set. 2008. ISSN 1935-5548. DOI 10.2337/dc08-0039.

SCOTT, Louis M.; BRYANT, Aled H.; REES, April; DOWN, Billy; JONES, Ruth H.; e THORNTON, Catherine A. Production and regulation of interleukin-1 family cytokines at the materno-fetal interface. **Cytokine**, [s. l.], v. 99, p. 194–202, 1 nov. 2017. ISSN 1043-4666. DOI 10.1016/j.cyto.2017.07.005.

SEGOVIA, Stephanie A.; VICKERS, Mark H.; GRAY, Clint; e REYNOLDS, Clare M. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2014, p. 418975, 2014. ISSN 2314-6141. DOI 10.1155/2014/418975.

SHAFRIR, E.; e KHASSIS, S. Maternal-fetal fat transport versus new fat synthesis in the pregnant diabetic rat. **Diabetologia**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 111–117, fev. 1982. ISSN 0012-186X. DOI 10.1007/BF00254839.

SOUZA LIMA, Bruna DE; SANCHES, Ana Paula Varela; FERREIRA, Máira Schuchter; OLIVEIRA, Josilene Lopes DE; CLEAL, Jane K.; e IGNACIO-SOUZA, Letícia. Maternal-placental axis and its impact on fetal outcomes, metabolism, and development. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], v. 1870, n. 1, p. 166855, 1 jan. 2024. ISSN 0925-4439. DOI 10.1016/j.bbadis.2023.166855.

SPENCE, Toni; ALLSOPP, Philip J.; YEATES, Alison J.; MULHERN, Maria S.; STRAIN, J. J.; e MCSORLEY, Emeir M. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. **Journal of Pregnancy**, [s. l.], v. 2021, p. 6649608, 23 fev. 2021. ISSN 2090-2727. DOI 10.1155/2021/6649608.

ST-GERMAIN, Lauren E.; CASTELLANA, Barbara; BALTAYEVA, Jennet; e BERISTAIN, Alexander G. Maternal Obesity and the Uterine Immune Cell Landscape: The Shaping Role of Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 11, p. 3776, 27 maio 2020. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms21113776.

THAN, Nandor Gabor; HAHN, Sinuhe; ROSSI, Simona W.; e SZEKERES-BARTHO, Julia. Editorial: Fetal-Maternal Immune Interactions in Pregnancy. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 10, p. 2729, 27 nov. 2019. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2019.02729.

THIELE, Kristin; DIAO, Lianghui; e ARCK, Petra Clara. Immunometabolism, pregnancy, and nutrition. **Seminars in Immunopathology**, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 157–174, 1 fev. 2018. ISSN 1863-2300. DOI 10.1007/s00281-017-0660-y.

VARASTEHPOUR, Ali et al. Activation of phospholipase A2 is associated with generation of placental lipid signals and fetal obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 248–255, jan. 2006. ISSN 0021-972X. DOI 10.1210/jc.2005-0873.

VILOTIĆ, Aleksandra; NACKA-ALEKSIĆ, Mirjana; PIRKOVIĆ, Andrea; BOJIĆ-TRBOJEVIĆ, Žanka; DEKANSKI, Dragana; e JOVANOVIĆ KRIVOKUĆA, Milica. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 23, p. 14574, 23 nov. 2022. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms232314574.

WILSON, Randall M.; MARSHALL, Nicole E.; JESKE, Daniel R.; PURNELL, Jonathan Q.; THORNBURG, Kent; e MESSAOUDI, Ilhem. Maternal obesity alters immune cell frequencies and responses in umbilical cord blood samples. **Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 344–351, jun. 2015. ISSN 1399-3038. DOI 10.1111/pai.12387.

WILSON, Randall M.; e MESSAOUDI, Ilhem. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [s. l.], 418 Pt 2, p. 134–142, 15 dez. 2015. ISSN 1872-8057. DOI 10.1016/j.mce.2015.07.028.

YANG, Dongyong et al. Role of Transforming Growth Factor- β 1 in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Normal and Pathological Pregnancy. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 12, p. 689181, 31 ago. 2021. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2021.689181.

YAO, Yongli; XU, Xiang-Hong; e JIN, Liping. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 10, p. 792, 2019. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2019.00792.

ZELINKA-KHOBZEY, Marta M.; TARASENKO, Kostiantyn V.; MAMONTOVA, Tetiana V.; e SHLYKOVA, Oksana A. CHARACTERISTICS OF CD68+ AND CD163+ EXPRESSION IN PLACENTA OF WOMEN WITH PREECLAMPSIA AND OBESITY. **Wiadomości Lekarskie**, [s. l.], v. 74, n. 9, p. 2152–2158, set. 2021. ISSN 00435147. DOI 10.36740/WLek202109122.

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO

Nº DO QUESTIONÁRIO:		DATA: ____/____/____
NOME DA MÃE:		PRONT.: ____ ____
NATURALIDADE:	RESIDE EM:	Nº SUS:
DATA DE NASCIMENTO DA GESTANTE: ____/____/____		
COR DA PELE: (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Indígena (5) Parda		SITUAÇÃO CONJUGAL: (1) casada (2) solteira (com companheiro) (3) solteira (sem companheiro) (4) separada/viúva
DADOS FAMILIARES		
01	Local de moradia: (1) Área urbana (2) Área rural	Número de moradores na casa: ____
02	Com quem você mora: (1) Pais (2) avós (3) cônjuge (4) Solo (5) Outros	Bolsa família: (1) Sim (2) Não
03	Renda Familiar (1) até 1 S.M. (2) Entre 1 e 3 S.M. (3) Entre 3e 5 S.M.	Trabalhou durante gravidez? (1) Sim (2) Não
04	Escolaridade: (1) Sem escolaridade (2) Ensino Fundamental (1ª a 9ª série) Incompleto (3) Ensino Fundamental (1ª a 9ª série) Completo (4) Ensino Médio Incompleto (5) Ensino Médio Completo (6) Ensino Superior Incompleto (7) Ensino Superior Completo (8) Pós-graduação Incompleta (9) Pós-graduação Completa	
05	Estilo de vida: Você fumava antes da gestação? (1) Sim (2) Não Consumo de bebida alcoólica antes da gestação? (1) Sim (2) Não Atividade Física. (1) Não (2) 1 vez na semana (3) 2 a 3 vezes na semana (4) Acima de 4 vezes na semana.	
DADOS GESTACIONAIS		
06	Data da última menstruação: ____ ____ ____ ____ ____	DUM: ____ ____ ____ ____ ____ ____
07	Peso pré-gestacional (Kg):	PPG: ____ ____ ____ ____
08	Altura (cm):	ALTMAE: ____ ____ ____
09	IMC pré gestacional	IMCPRÉ
10	Peso atual	PESOATU
11	IMC atual	IMCATU
12	Altura Uterina	ALTUTE
13	Circunferência do braço	CB

14	Idade gestacional do parto (em semanas gestacionais):	IG: ____
15	Total do número de consultas durante o pré-natal: _____	NCONSULT ____
16	Quantas vezes você já engravidou? _____	QGRAVIDEZ
17	Quantos filhos (nascidos vivos) você teve até hoje? _____	QFILHOS
18	Você já teve abortos? ____ Se sim, quantas vezes? ____	QABORTOS
19	Você teve anteriormente natimorto? ____ Se sim, quantas vezes? ____	QNATIMORTO
20	Você já teve algum filho que morreu no período neonatal (primeiros 28 dias de vida)? ____ Se sim, quantos? _____	QMORTENEO
21	Você já teve bebê prematuro? Se sim, quantos? _____	QPREMATURO
22	Você nasceu por meio de qual tipo de parto? (1) Normal (2) Cesária	TIOPARTO
23	Você apresentou hipertensão arterial antes da gestação atual? (1) Sim (2) Não	HIPERTPREGEST
24	Durante a gestação, você apresentou hipertensão arterial? (1) Sim (2) Não	HIPERGEST
25	Antes da gestação, você apresentou diabetes mellitus? (1) Sim (2) Não	DIABETPREGEST
26	O quadro de diabetes mellitus iniciou durante a gestação atual? (1) Sim (2) Não	DIABETGEST
27	Você apresentou infecção urinária antes da gestação atual? (1) Sim (2) Não	INFECURIPRE
28	Atualmente você apresenta infecção urinária? (1) Sim (2) Não	INFECGEST
29	Você utilizou medicações durante a gestação? (1) Sim (2) Não. Se sim, quais? _____	MEDGEST
30	Medicações utilizadas no parto. _____	MEDPARTO
DADOS DO PARTO		
31	Bolsa rota? Se sim, data e horário _____	PARTO: ____
32	Data do parto, horário do nascimento _____	DATAPARTO:
33	Intercorrência no parto? ____ Qual? ____	PNASCER: ____ ____
34	Apresentou corioamnionite? (1) Sim (2) Não	CNASCER: _____
35	Placenta: (1) Normal (2) Anormal	PCNASCER _____
36	Peso da placenta: _____	PESOPLAC
37	Se não pesou, qual o motivo? _____	NPESOMOTIV
38	Se não coletou sangue do cordão umbilical, qual o motivo? _____	NCOLETSANGMO T

DADOS DO RECÉM NASCIDO				
39	Sexo do neonato: (1) Masculino (2) Feminino			SEXORN: _____
40	Nome do recém-nascido _____			NOMRN: _____
41	APGAR 1' _____ 5' _____ 10' _____			APGAR 1' _____ APGAR 5' _____ APGAR 10' _____
42	Capurro _____			CAPURRO: _____
43	Peso ao nascer: _____ Comprimento ao nascer _____			
44	Perímetro cefálico: _____ Perímetro torácico: _____ Perímetro abdominal: _____			
45	Alguma intercorrência com o recém-nascido? Se sim, qual? _____			
46	Peso/Idade: _____ Peso/Comprimento: _____ IMC/idade: _____			
47	Comprimento/Idade: _____ Perímetro cefálico/idade: _____			
48	Índice ponderal: peso (g) × 100/comprimento (cm 3): _____			
49	Classificação de peso/idade gestacional: (1) PIG (2) AIG (3) GIG			
50	Comorbidade da paciente: _____			
DADOS DA COLETA DOS EXAMES BIOQUÍMICOS:				
DATA DA COLETA: ____/____/____				
50	Glicemia de Jejum: _____		51	Segmentados: _____
52	Hemoglobina glicada: _____		53	Linfócitos: _____
54	Hemograma completo: _____		55	Monócitos: _____
66	Hemoglobina (g/dL) _____		57	Plasmócitos: _____
68	Hematócrito (%): _____		59	Blastos: _____
60	(VCM): _____		61	Plaquetas: _____
62	(HCM): _____		63	Colesterol total: _____
64	Leucócitos: _____		65	HDL: _____
66	Basófilos: _____		67	LDL: _____
68	Eusínófilos: _____		69	VLDL: _____
70	Neutrófilos: _____		71	Triglicerídeos: _____
72	Mielócitos: _____		73	PCR: _____
74	Bastonetes: _____			

APÊNDICE B - NÍVEIS DE INTERLEUCINA-8 NA PLACENTA E NO CORDÃO UMBILICAL IMPATAM A ANTROPOMETRIA DO RECÉM-NASCIDO

RESUMO

O estado nutricional materno pré-gestacional e o ganho excessivo de peso durante a gestação estão associados a níveis elevados de marcadores inflamatórios, o que pode afetar adversamente a saúde da mãe e do recém-nascido. Este estudo tem como objetivo avaliar as citocinas inflamatórias IL-8, IL-1 β e CCL2 no vilo placentário e no cordão umbilical, bem como sua associação com a antropometria do recém-nascido. A população consistiu em 64 gestantes recrutadas no momento do parto no Hospital Universitário da Paraíba, no período de fevereiro a setembro de 2023. Foram incluídas no estudo gestantes submetidas a parto vaginal e cesariana, com idade superior a 18 anos e gestação a termo. Foram excluídas as participantes com Índice de Massa Corporal pré-gestacional classificado como desnutrição, alterações fetais, natimorto, tabagistas, etilistas, doença infecciosa ativa, autoimune, hepática, renal, oncológica e psiquiátrica. Foram coletados sangue do cordão umbilical e tecido dos vilos placentários. O plasma e o sobrenadante do homogeneizado dos vilos placentários foram utilizados para a quantificação das citocinas IL-8, IL-1 β e CCL2 por ensaio imunoenzimático (ELISA). Os dados foram analisados por modelos de regressão linear múltipla, considerando $p \leq 0,05$, para avaliar as associações entre as concentrações de citocinas no sangue do cordão umbilical, vilos placentários e a antropometria do recém-nascido. Os resultados obtidos mostram que houve uma influência significativa entre a IL-8 no plasma ($p=0,04$) e a circunferência cefálica do recém-nascido, e entre a IL-8 nos vilos placentários ($p=0,03$) e a circunferência cefálica do recém-nascido após o controle de fatores de confusão. Também houve uma influência significativa entre a IL-8 nos vilos placentários ($p=0,03$) e a circunferência abdominal do recém-nascido. Os resultados sugerem que o estado inflamatório alterado pode afetar a antropometria do recém-nascido, sendo a IL-8 uma mediadora chave na regulação do ambiente inflamatório no útero, pois está envolvida nos processos de modulação da resposta imune, angiogênese e desenvolvimento vascular, essenciais para o desenvolvimento fetal saudável.

Palavras chave: Gestação, Obesidade, Citocinas, Placenta, Recém-nascido

INTRODUÇÃO

O sucesso de uma gravidez depende de vários fatores, como a resposta imune materna, que está vinculada à tolerância imunológica do feto por meio de respostas dos sistemas imunológicos inato e adaptativo (Kac *et al.*, 2021; Spence *et al.*, 2021; Rees *et al.*, 2022). Alguns processos biológicos ao longo da gravidez, desde a implantação até o momento do parto, são regulados por citocinas (Aggarwal *et al.*, 2019). As citocinas são proteínas de mediação de funções celulares, envolvidas nos processos de ovulação, implantação, placentação e parto, desempenhando um papel crucial na invasão placentária, proliferação e angiogênese, com efeitos que podem ser tanto benéficos quanto adversos durante a gravidez (Aggarwal *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2023). Uma variedade de células imunes e não imunes é capaz de produzir citocinas, incluindo células estromais e trofoblásticas da placenta, decídua materna e células endoteliais tanto da mãe quanto do feto (Aggarwal *et al.*, 2019).

Estudos têm observado uma modificação no perfil de citocinas em diversos distúrbios placentários, como hipertensão, pré-eclâmpsia e eclâmpsia. A concentração desequilibrada de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias na placenta pré-eclâmpsica leva a eventos adversos, como aumento da apoptose trofoblástica, retardo no crescimento intrauterino e, em casos extremos, parto prematuro (Aggarwal *et al.*, 2019; St-Germain *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2020). Além disso, a presença de obesidade materna está correlacionada com níveis elevados de marcadores inflamatórios no plasma materno e na placenta, incluindo interleucina (IL) 6, IL-8, IL-1 β e proteína quimioatratante de monócitos-1 (MCP-1/CCL2) (Aggarwal *et al.*, 2019; St-Germain *et al.*, 2020; Rees *et al.*, 2022). Essas descobertas destacam a importância da regulação adequada das citocinas para a manutenção da saúde materna e fetal durante a gravidez.

A homeostase dos parâmetros inflamatórios, não apenas na placenta, mas também no cordão umbilical, é crucial para o desenvolvimento saudável durante a gravidez (Zelinka-Khobzey *et al.*, 2021). O ganho excessivo de peso durante a gestação revela um aumento no risco de macrosomia em recém-nascidos (Goldstein *et al.*, 2017; Saucedo *et al.*, 2023).

O ganho de peso materno, associado à composição corporal do recém-nascido, pode prever efeitos a longo prazo, sugerindo a modulação que essa fase da vida tem sobre o risco de desenvolver doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos a longo prazo (Wierzejska e Wojda, 2019; Saucedo *et al.*, 2023). Há evidências substanciais de que a obesidade materna durante a gravidez aumenta a adiposidade em várias fases da vida da descendência, desde o nascimento até a idade adulta. Recém-nascidos de mulheres obesas têm maior probabilidade de apresentar crescimento excessivo e um aumento no risco de macrosomia (Goldstein *et al.*, 2017). Níveis elevados de glicose, resistência à insulina e estado inflamatório durante a gravidez em mães obesas se estendem ao feto, resultando em maior adiposidade fetal (Catalano e Shankar, 2017).

Dada a importância de compreender como diversos estados nutricionais podem modular parâmetros inflamatórios tanto na placenta quanto no sangue do cordão umbilical, influenciando assim a saúde materna e do recém-nascido, especialmente os parâmetros antropométricos, o presente estudo tem como objetivo avaliar as citocinas inflamatórias IL-8, IL-1 β e CCL2 no vilo placentário e no cordão umbilical, bem como sua associação com a antropometria do recém-nascido.

MATERIAL E MÉTODOS

Recrutamento

Gestantes com mais de trinta e sete semanas de gestação foram convidadas a participar do estudo, no momento da sua admissão hospitalar. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, portando o parecer nº4.452.905. Mulheres com infecção ativa, tabagismo, alcoolismo, com perda fetal/neonatal, gestação gemelar, doenças hepáticas, câncer ou doença autoimune não foram incluídas no estudo. Um total de 67 gestantes foram incluídas no estudo e agrupadas de acordo com o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional. Um total de três participantes foram excluídos do estudo, pois apresentaram desnutrição

Coleta de amostras

No momento do parto, a amostra coletada do sangue do cordão umbilical de oito pacientes, sendo 2 com sobrepeso pré-gestacional e 6 com obesidade pré-gestacional não apresentava o volume adequado para análise laboratorial. Amostras de tecido do vilo placentário foram

coletadas de 23 mulheres magras pré-gestacionais e 19 mulheres pré-gestacionais com sobrepeso e 22 mulheres com obesidade pré-gestacional.

Características maternas e neonatais

Dados socioeconômicos e demográficos, histórico de saúde, foram coletados por meio de um questionário e dados clínicos foram coletados dos prontuários maternos e neonatais. A estatura foi avaliada pelo estadiômetro Seca 206 (Seca®, Alemanha), o peso pré-gestacional foi obtido a partir do registro no cartão da gestante, ou referido pela mesma e o IMC calculado e classificado de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). O peso final da gestação foi coletado com a utilização da balança antropométrica (Modelo W200A Welmy), no momento da admissão da mãe para realização do parto, assim como a medida de circunferência do braço (CB), foi aferida com uma fita flexível inelástica Seca® modelo 2 201 (Seca®, Hamburgo, Alemanha). As medidas do recém-nascido foram obtidas imediatamente após o parto. O comprimento do recém-nascido foi medido com infantômetro Seca® modelo 416 (Seca®, Hamburgo, Alemanha) e o perímetro cefálico foi medido com fita flexível inelástica Seca® modelo 2 201 (Seca®, Hamburgo, Alemanha).

Coleta de sangue do cordão umbilical

Amostras de sangue de aproximadamente 12 mL foram coletadas do cordão umbilical após a separação da placenta. Posteriormente, o sangue do cordão umbilical foi armazenado em tubos Vacutainer (Becton Dickinson and Company, EUA) contendo anticoagulante EDTA. Amostras de sangue de 56 recém-nascidos foram centrifugadas para separar o plasma para a quantificação das citocinas IL-1 β , IL-8 e CCL2/MCP-1 por Elisa (Thermo, San Diego, CA, Estados Unidos).

Citocinas no tecido placentário

Amostras de tecido da placenta (3 cotilédones de diferentes regiões dos vilos placentários) foram coletadas imediatamente após o parto e armazenadas em solução salina a 4-8°C para transporte ao laboratório, sendo separadas e armazenadas em uma solução com inibidor de protease ou RNAlater em um ultrafreezer. Os sobrenadantes do homogeneizado de vilos coriais foram utilizados para a quantificação das citocinas IL-1 β , IL-8 e CCL2/MCP-1 por técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) (Thermo, San Diego, CA, Estados Unidos). Os limites de detecção foram IL-1 β : 2 pg/mL, IL-8: 2 pg/mL, CCL2: 7 pg/mL e IL-12: 4 pg/mL.

Análise estatística

Os dados são representados por valores de média, desvio padrão (DP), porcentagem (%) ou mediana com intervalo interquartil. A normalidade foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis paramétricas foi utilizado o teste estatístico Ordinary one-way ANOVA e para as variáveis não paramétricas foi utilizado Kruskal-Wallis test realizado para comparações entre gestantes com eutrofia, sobrepeso e obesidade. Realizou-se correlação entre as citocinas avaliadas e os achados clínicos por meio do teste Spearman. As análises estatísticas foram realizadas usando o software Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA). Ainda, os dados foram analisados por meio de modelos biológicos (modelos de regressão linear múltipla) para avaliar associações entre as concentrações de citocinas no sangue do cordão umbilical, vilos placentários e antropometria do recém-nascido. As medidas de desfecho foram peso ao nascer, comprimento, IMC do recém-nascido, circunferência cefálica, circunferência abdominal, circunferência torácica. As variáveis de confusão incluíram IMC pré-gestacional, ganho de peso

gestacional, idade materna, sexo do recém-nascido e idade gestacional. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas se $p \leq 0,05$. Estas análises foram realizadas utilizando o software SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Características maternas e do recém-nascido

A Tabela 1 mostra as características socioeconômicas e demográficas maternas. A idade média foi semelhante entre os grupos, sem diferença significativa. A maioria das mulheres tinha uma renda abaixo do salário mínimo, sem diferenças entre os grupos. A maioria das gestantes deu à luz por cesariana. Em relação à paridade e ao peso da placenta, não foram identificadas diferenças significativas.

Tabela 1 – Características das gestantes eutróficas, com sobrepeso e obesidade.

Variáveis	Eutrófica (n = 23)	Sobrepeso (n = 19)	Obesidade (n = 22)	P Valor
Gestantes				
Idade (anos) Média±DP	27 ± 6,252	27,47 ± 6,222	29,23 ± 7,597	0,52
Renda (n, %)				
Até 1 salário mínimo	17 (74%)	11 (58%)	17 (77%)	0,70
Entre 1 e 3 salários mínimos	5 (22%)	8 (42%)	5 (23%)	
Entre 3 e 5 salários mínimos	1 (4%)	-	-	
Etnia (n, %)				
Branco	4 (17%)	4 (21%)	-	0,89
Preto	2 (9%)	3 (16%)	1 (5%)	
Pardo	17 (74%)	12 (63%)	21 (95%)	
Comorbidade (n, %)				
Preeclampsia	3 (13%)	4 (21%)	10 (45%)	0,6667
Diabetes Mellitus	2 (9%)	3 (16%)	1 (5%)	
Preeclampsia/Diabetes Mellitus	1 (4%)	1 (5%)	3 (14%)	
Tipo de parto (n, %)				
Vaginal	3 (13%)	2 (11%)	-	0,83
Cesárea	20 (87%)	17 (89%)	22 (100%)	
Paridade Média±DP	1,826 ± 1,193	2,684 ± 1,416	2,636 ± 2,172	0,065
Idade gestacional (semanas)	38,6 ± 1,411	39,08 ± 1,364	38,85 ± 1,335	0,43
Peso da placenta (g)	549,2 ± 94,22	615,1 ± 125,4	575,7 ± 132,2	0,20

Média±DP , número ou porcentagem de indivíduos. O Ordinary one-way ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas.

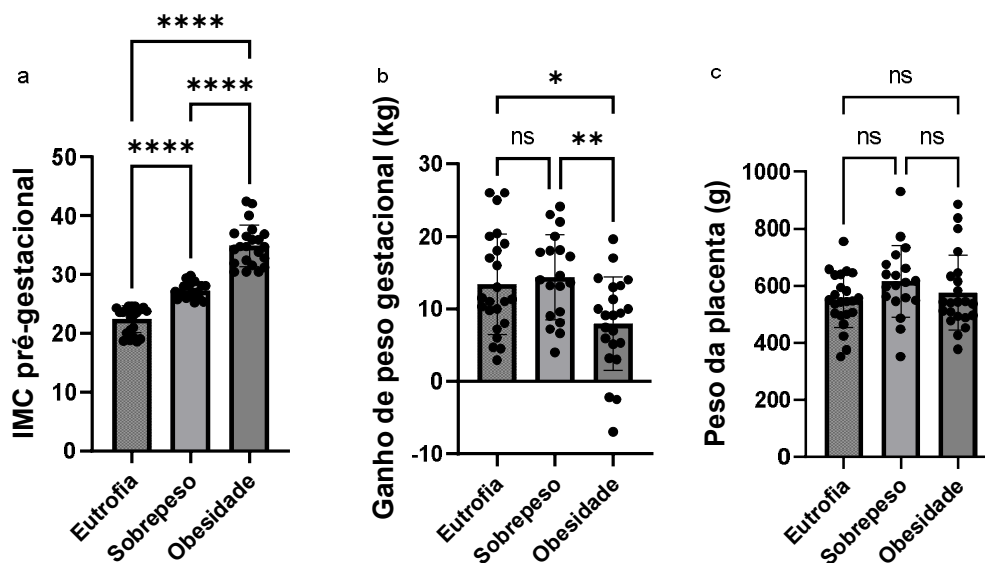


Figura 1 – IMC pré-gestacional, ganho de peso e peso placentário de mulheres com eutrofia, sobrepeso e obesidade. Ordinary one-way ANOVA, valor $p < 0,05$.

Conforme mostrado na Figura 1, há um ganho de peso distinto ao longo da gravidez em mulheres magras e obesas.

O ganho de peso foi superior ao recomendado para todos os grupos, com 58% das mulheres apresentando ganho de peso excessivo. Notavelmente, há uma tendência preocupante entre as mulheres que começaram a gravidez com sobrepeso, pois 74% desse grupo apresentaram aumento no ganho de peso. Aproximadamente 23% das mulheres com obesidade pré-gestacional não apresentaram ganho de peso significativo e, em alguns casos, perderam peso durante a gravidez.

O peso da placenta foi maior em mulheres com sobrepeso e obesidade pré-gestacional em comparação com mulheres magras, mas não houve diferença significativa.

A maioria dos neonatos é do sexo masculino ($N = 37, 55,2\%$). No entanto, ao comparar os grupos estratificados, não houve diferença significativa nas proporções de gênero entre os grupos maternos (magras, com sobrepeso, obesas).

O peso, IMC, circunferência cefálica e circunferência abdominal dos recém-nascidos aumentaram com o aumento do IMC pré-gestacional, mas não foram estatisticamente significativos. O comprimento dos recém-nascidos também não apresentou diferença significativa entre os grupos maternos, conforme figura 2.

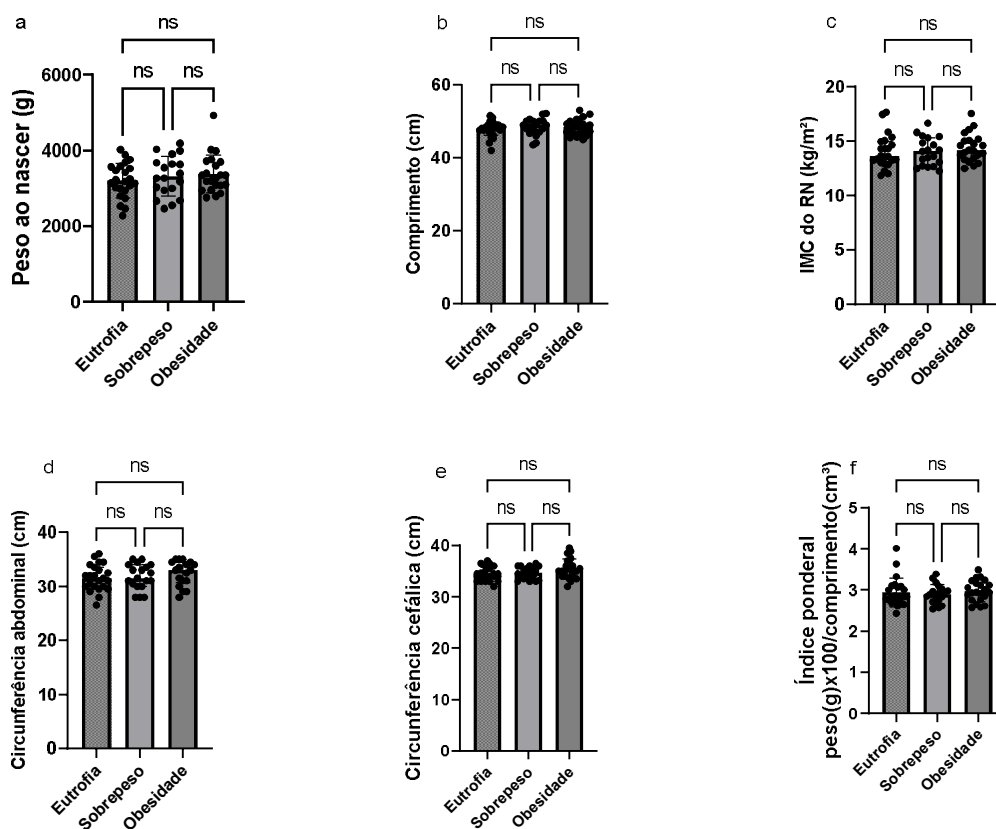


Figura 2 – Peso ao nascer, Comprimento, IMC do recém-nascido, Circunferência abdominal, Circunferência cefálica e Índice ponderal de neonatos de mulheres com peso normal, sobrepeso e obesidade. Peso ao nascer (a), Comprimento (b), IMC do recém-nascido (c), Circunferência abdominal (d), Circunferência cefálica, (e), Índice ponderal (f). Ordinary one-way ANOVA, Média±DP, valor de $p < 0,05$.

Quantificação de citocinas no plasma (cordão umbilical) e tecido placentário (Vilo)

Em relação à quantificação de citocinas no plasma do cordão umbilical e vilo placentário, não houve diferença significativa nos níveis de IL-1 β , IL-8 e CCL2 entre mulheres magras, com sobrepeso e obesas (Figura 3).

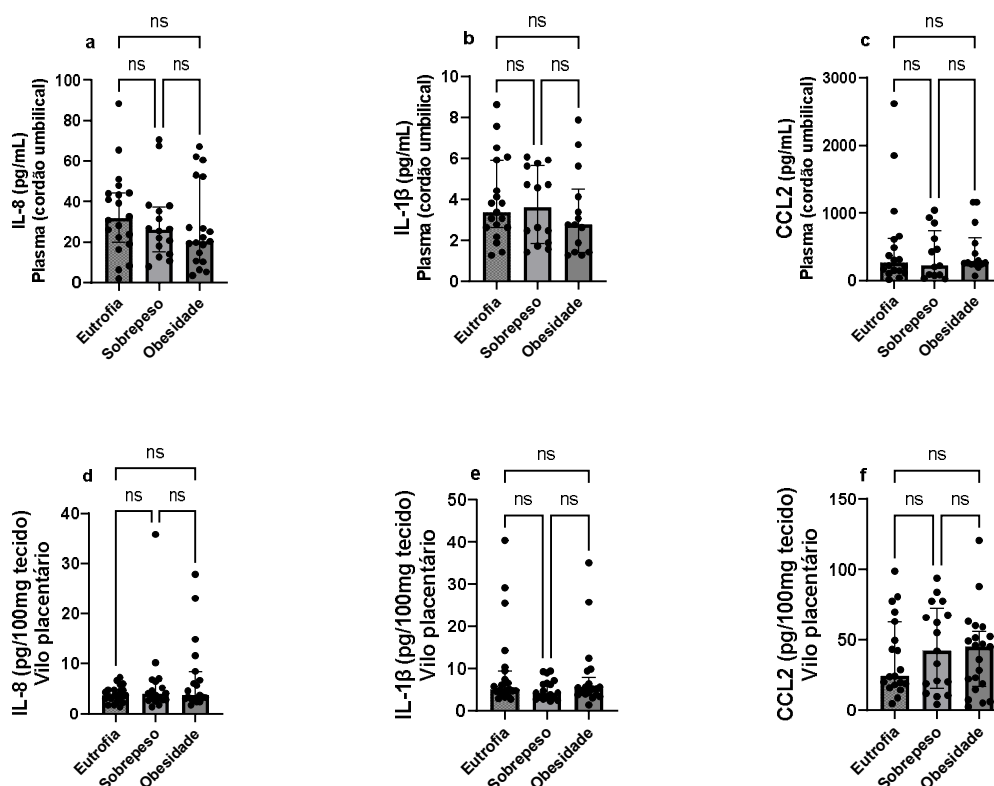


Figura 3 - Quantificação de citocinas no plasma (cordão umbilical) e tecido placentário (vilo). As amostras foram homogeneizadas, e os sobrenadantes foram usados para a quantificação de citocinas por Elisa. A concentração de citocinas na amostra de vilos coriônicos foi normalizada pelo peso da amostra. O teste de Kruskal-Wallis foi realizado, e os resultados são apresentados com mediana e intervalo interquartil, considerando $p < 0,05$, para IL-8 no plasma do cordão umbilical (a), IL-1 β no plasma do cordão umbilical (b), CCL2 no plasma do cordão umbilical (c), IL-8 nos vilos coriônicos (d), IL-1 β nos vilos coriônicos (e) e CCL2 nos vilos coriônicos (f).

A análise de correlação entre as citocinas avaliadas e os achados clínicos indica significância estatística para as quimiocinas IL-8 e CCL2. Houve uma correlação negativa entre IL-8 no plasma do cordão umbilical e a circunferência da cabeça do recém-nascido, e IL-8 no vilo placentário com o peso do recém-nascido ao nascer. CCL2 mostrou uma correlação negativa com o IMC do recém-nascido e uma correlação positiva com o ganho de peso gestacional. Ao correlacionar com IL-1 β , não houve diferença significativa com os achados clínicos.

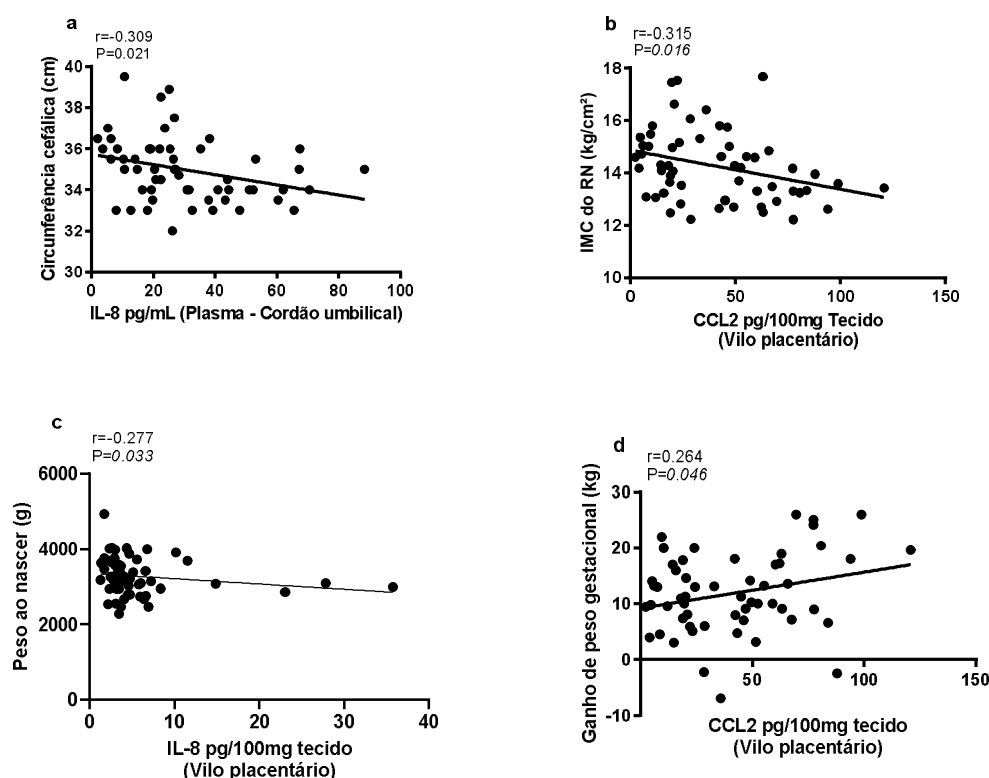


Figura 4 - Correlação de citocinas no plasma do cordão umbilical e tecido de vilos coriônicos com achados clínicos. IL-8 no plasma do cordão umbilical vs. circunferência cefálica (a) CCL2 nos vilos coriônicos da placenta vs. IMC do recém-nascido (b) IL-8 nos vilos coriônicos da placenta vs. peso ao nascer (c), CCL2 nos vilos coriônicos da placenta vs. ganho de peso gestacional (d). A correlação entre as citocinas avaliadas e os achados clínicos foi conduzida usando o teste de correlação de Spearman, com um valor de $p < 0,05$.

Tabela 2 - Modelos de regressão linear múltipla mostrando associações entre IL-8 no plasma e nos vilos placentários e dados clínicos com a circunferência cefálica do recém-nascido.

	B	r^2	r^2 ajustado	p	95% CI
IL-8 Plasma	-0,02	0,28	0,19	0,04	-0,04; 0,00
IMC pré-gestacional	0,09			0,01	0,02; 0,16
Ganho de peso gestacional	0,03			0,44	-0,04; 0,09
Idade materna	0,04			0,26	-0,03; 0,10
Sexo do RN	-0,25			0,57	-1,16; 0,65
Idade gestacional	0,28			0,09	-0,04; 0,60
IL-8 Vilo placentário	-0,07	0,31	0,23	0,03	-0,14; -0,01
IMC pré-gestacional	0,12			0,00	0,05; 0,19
Ganho de peso gestacional	0,06			0,04	0,00; 0,12
Idade materna	0,01			0,74	-0,05; 0,07
Sexo do RN	-0,53			0,19	-1,33; 0,27
Idade gestacional	0,28			0,05	0,00; 0,55

Circunferência cefálica, CI Intervalo de confiança

Tabela 3 - Modelos de regressão linear múltipla mostrando associações entre IL-8 nos vilos placentários e dados clínicos com a circunferência abdominal do recém-nascido.

	B	r ²	r ² ajustado	p	95% CI
IL-8 Vilo placentário	-0,12	0,45	0,38	0,03	-0,24; 0,01
IMC pré-gestacional	0,08			0,16	-0,03; 0,18
Ganho de peso gestacional	0,07			0,10	-0,02; 0,15
Idade materna	0,04			0,41	-0,05; 0,12
Sexo do RN	-0,34			0,55	-1,49; 0,81
Idade gestacional	1,01			0,00	0,60; 1,42

Circunferência abdominal, CI Intervalo de confiança

As Tabelas 2 a 3 mostram associações das interleucinas no plasma do cordão umbilical e nos vilos placentários com a circunferência cefálica e a circunferência abdominal do recém-nascido. Houve associação significativa entre IL-8 no plasma ($p=0,04$), com a circunferência cefálica do recém-nascido e entre IL-8 do vilo placentário ($p=0,03$), com a circunferência cefálica do recém-nascido após o controle de fatores de confusão (Tabela 2). Houve também associação significativa entre IL-8 no vilo placentário ($p=0,03$), com a circunferência abdominal do recém-nascido (Tabela 3). Após o controle dos fatores de confusão IL-8 no vilo placentário com o peso do recém-nascido ao nascer não apresentou associação significativa. Com relação as análises realizadas para as citocinas CCL2 e IL-1 β e os desfechos peso ao nascer, comprimento, IMC do RN, circunferência cefálica, circunferência abdominal e circunferência torácica, não houve associações com os dados antropométricos nas análises variadas quando controladas pelos fatores de confusão, IMC pré gestacional, idade materna, ganho de peso gestacional, sexo do RN e idade gestacional.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que níveis de IL-1 β , IL-8 e CCL2 no vilo placentário e plasma do cordão umbilical não apresentaram diferenças significativas entre os grupos mulheres magras, com sobrepeso e obesas antes da gravidez. Apesar da ausência de diferença significativa, o sobrepeso e a obesidade pré-gravidez resultaram em maior peso placentário, peso ao nascer, circunferência da cabeça e circunferência abdominal dos recém-nascidos. Achados na literatura mostraram uma associação positiva entre o IMC pré-gravidez e o aumento do peso placentário, assim como o aumento do peso ao nascer (Brouwers *et al.*, 2019). A obesidade materna é caracterizada por uma inflamação de baixo grau que afeta a função placentária, assim como a composição e atividade das células imunes uterinas (St-Germain *et al.*, 2020; Rees *et al.*, 2022). De fato, mulheres com sobrepeso enfrentam um maior risco de resultados adversos na gravidez devido à disfunção placentária causada pela obesidade (Rogers *et al.*, 2020; Zelinka-Khobzey *et al.*, 2021; Monaco-Brown e Lawrence, 2022).

Nossos resultados revelaram diferenças entre os grupos, destacando especialmente as mulheres com sobrepeso, nas quais 74% apresentaram ganho de peso gestacional acima das recomendações, enquanto algumas mulheres com IMC pré-gestacional na condição de obesidade perderam peso ao longo da gestação. Pesquisadores que avaliaram os grupos estratificados similar ao presente estudo, observaram distribuições relativamente semelhantes entre as mulheres magras e com sobrepeso, enquanto aquelas com obesidade exibiram um padrão significativamente diferente de ganho de peso gestacional, com percentis de ganho de peso sistematicamente mais baixos do que os estimados para as outras categorias, além de perda de peso (Kac *et al.*, 2021). Uma observação preocupante, pois a perda de peso durante a gravidez não é recomendada (Kapadia *et al.*, 2015).

Neste estudo, não foram observadas quantificações distintas e significativas de IL-8, IL-1 β e CCL2, tanto no plasma quanto no vilo placentário, ao estratificar e comparar entre os grupos (magras, com sobrepeso e obesas). Citocinas desempenham um papel central nas

funções placentárias normais, especialmente durante o processo de parto (Ehsani *et al.*, 2019). No que tange o trabalho de parto, diferente dos achados do presente estudo, foram observados níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias predominantes (IL-1 β , IL-1 α , IL-6 e IL-8) no plasma materno (Rees *et al.*, 2022). Resultados inconclusivos podem derivar de vários fatores, como variabilidade biológica em diferentes populações humanas, tipos de amostras utilizadas (plasma/vilo), patologias maternas e padrões alimentares antes e durante a gravidez (Vilotić *et al.*, 2022).

Observamos uma correlação positiva entre CCL2 e ganho de peso gestacional materno ($r=0,264$). De fato, CCL2 é o fator quimiotático mais disponível para macrófagos decíduais (Lin *et al.*, 2023). O aumento da acumulação de macrófagos na placenta de mulheres obesas está positivamente associado à produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, uma vez que são responsáveis pela migração e infiltração dessas células nos tecidos, especialmente no tecido adiposo (Liong, Barker e Lappas, 2018). Portanto, as condições inflamatórias e metabólicas do sobrepeso e obesidade pré-gestacionais podem se estender ao útero, bem como ao ganho de peso excessivo durante a gravidez, promovendo a produção de citocinas quimiotáticas, infiltração de macrófagos e inflamação placentária.

Identificamos uma correlação negativa entre quimiocinas e achados clínicos, indicada por circunferência cefálica menor e peso ao nascer mais baixo ao serem correlacionados com a quantificação de IL-8. E uma correlação negativa entre CCL2 e o IMC do recém-nascido. As citocinas desempenham um papel no desenvolvimento fetal e podem atuar como indutores do trabalho de parto a termo, especialmente as citocinas pró-inflamatórias (Ehsani *et al.*, 2019). Nesse contexto, na interface materno-fetal, IL-8 e CCL2 são abundantemente detectadas em trofoblastos, tecido decidual e miométrio, participando de inúmeros eventos relacionados à gravidez (Vilotić *et al.*, 2022; Lin *et al.*, 2023). A inflamação afeta a troca entre mãe e feto, alterando a passagem de nutrientes, impactando a homeostase celular e potencialmente causando restrições na formação. Há, de fato, preocupação de que um estado inflamatório possa impactar negativamente o feto em crescimento de forma indireta, afetando uma variedade de funções placentárias (por exemplo, invasão trofoblástica, transporte de nutrientes) (Goldstein *et al.*, 2020; Denizli, Capitano e Kua, 2022). Em acordo com os achados do presente estudo tal fato pode sugerir prejuízo no desenvolvimento fetal *in útero* frente à inflamação placentária.

Após o controle das variáveis de confusão os resultados demonstraram que a IL-8 é a única citocina cujos níveis foram associados a condições de desenvolvimento fetal. A IL-8 (plasma e vilo placentário) teve associação significativa com a circunferência cefálica e IL-8 (vilo placentário) com a circunferência abdominal do recém-nascido. Tal achado pode contribuir para o entendimento do papel desta citocina no desenvolvimento antropométrico fetal e suas consequências para o recém-nascido. Uma investigação anterior ao avaliar algumas citocinas, dentre elas IL-8 não identificou associação significativa com a circunferência cefálica, peso ao nascer e o comprimento (Neta *et al.*, 2011). A IL-8 por ser responsável pelo recrutamento e ativação de células imunes, especialmente neutrófilos, para os tecidos inflamados é frequentemente associada a participação na indução do parto fisiológico durante a gravidez, os níveis de IL-8 apresentam-se concentrações reduzidas em mães e recém-nascidos após 40 semanas de gestação (Ehsani *et al.*, 2019). Outro estudo apontou que crianças expostas durante o período pré-natal a concentrações mais elevadas de IL-8 materna tiveram menor IMC ao nascer, porém, maiores probabilidades de rápido ganho de peso durante a infância (Ghassabian *et al.*, 2020).

Nossos resultados não mostraram uma diferença significativa ao correlacionar IL-1 β com os parâmetros clínicos avaliados. No entanto, a literatura descreve a associação entre o aumento desta citocina pró-inflamatória IL-1 β e o parto prematuro (Tauber *et al.*, 2021). Além disso, pesquisadores mostraram uma detecção positiva de IL-1 β no sinciotrofoblasto da placenta a termo (Taniguchi *et al.*, 1991) e níveis elevados de IL-1 β na obesidade materna,

devido à inflamação sistêmica crônica de baixo grau resultante do excesso de peso (Sano *et al.*, 2020).

O presente estudo possui algumas limitações, tais como os dados antropométricos terem sido coletados em prontuários, mesmo sendo realizadas logo após o nascimento do recém-nascido, não foram realizadas pelos pesquisadores da equipe do presente estudo, portanto, não seguiu protocolos de aferição padronizada para todas as crianças.

Em resumo, os resultados indicaram que a obesidade materna pode ter implicações significativas para a gravidez e os recém-nascidos, destacando correlações entre citocinas e parâmetros antropométricos neonatais. O estado inflamatório placentário parece prejudicar o desenvolvimento fetal. Os níveis de citocinas no sangue do cordão umbilical e no vilo placentário fornecem um retrato do perfil imunológico do recém-nascido que de outra forma não poderia ser obtido. Assim, a complexidade das interações entre o estado nutricional, resposta imunológica e resultados gestacionais merece atenção, especialmente durante a fase da vida em que um neonato está sendo formado, com repercussões que podem impactar não apenas durante a gravidez, mas também ao longo de toda a vida da descendência.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, Ruby; JAIN, Arun Kumar; MITTAL, Pratima; KOHLI, Mangala; JAWANJAL, Poonam; e RATH, Gayatri. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. e22834, 21 jan. 2019. ISSN 0887-8013. DOI 10.1002/jcla.22834.
- BROUWERS, Laura; FRANX, Arie; VOGELVANG, Tatjana E.; HOUBEN, Michiel L.; RIJN, Bas B. VAN; e NIKKELS, Peter GJ. Association of Maternal Prepregnancy Body Mass Index With Placental Histopathological Characteristics in Uncomplicated Term Pregnancies. **Pediatric and Developmental Pathology**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 45–52, jan. 2019. ISSN 1093-5266. DOI 10.1177/1093526618785838.
- CATALANO, Patrick M.; e SHANKAR, Kartik. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. **The BMJ**, [s. l.], v. 356, p. j1, 8 fev. 2017. ISSN 0959-8138. DOI 10.1136/bmj.j1.
- DENIZLI, Merve; CAPITANO, Maegan L.; e KUA, Kok Lim. Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 12, 2022. ISSN 2235-2988. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.940937>. Acesso em: 1 dez. 2023.
- EHSANI, Vahid et al. Role of maternal interleukin-8 (IL-8) in normal-term birth in the human. **Reproduction, Fertility, and Development**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 1049–1056, maio 2019. ISSN 1031-3613. DOI 10.1071/RD18361.
- GHASSABIAN, Akhgar et al. Gestational cytokines and the developmental expression of obesity in childhood. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, [s. l.], v. 28, n. 11, p. 2192–2200, nov. 2020. ISSN 1930-7381. DOI 10.1002/oby.22967.
- GOLDSTEIN, Rebecca F. et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes. **JAMA**, [s. l.], v. 317, n. 21, p. 2207–2225, 6 jun. 2017. ISSN 0098-7484. DOI 10.1001/jama.2017.3635.

GOLDSTEIN, Jeffery A.; GALLAGHER, Kelly; BECK, Celeste; KUMAR, Rajesh; e GERNAND, Alison D. Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, p. 531543, 13 nov. 2020. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2020.531543.

KAC, Gilberto; CARILHO, Thaís R. B.; RASMUSSEN, Kathleen M.; REICHENHEIM, Michael E.; FARIAS, Dayana R.; e HUTCHEON, Jennifer A. Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 113, n. 5, p. 1351–1360, 19 mar. 2021. ISSN 0002-9165. DOI 10.1093/ajcn/nqaa402.

KAPADIA, M. Z.; PARK, C. K.; BEYENE, J.; GIGLIA, L.; MAXWELL, C.; e MCDONALD, S. D. Can we safely recommend gestational weight gain below the 2009 guidelines in obese women? A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 189–206, mar. 2015. ISSN 1467-789X. DOI 10.1111/obr.12238.

LIN, Zhi; SHI, Jia-Lu; CHEN, Min; ZHENG, Zi-Meng; LI, Ming-Qing; e SHAO, Jun. CCL2: An important cytokine in normal and pathological pregnancies: A review. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, p. 1053457, 6 jan. 2023. ISSN 1664-3224. DOI 10.3389/fimmu.2022.1053457.

LIONG, Stella; BARKER, Gillian; e LAPPAS, Martha. Placental Ras Regulates Inflammation Associated with Maternal Obesity. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2018, p. 3645386, 8 out. 2018. ISSN 0962-9351. DOI 10.1155/2018/3645386.

MONACO-BROWN, Meredith; e LAWRENCE, David A. Obesity and Maternal-Placental-Fetal Immunology and Health. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 10, p. 859885, 28 abr. 2022. ISSN 2296-2360. DOI 10.3389/fped.2022.859885.

NETA, Gila; GOLDMAN, Lynn R.; BARR, Dana; APELBERG, Benjamin J.; WITTER, Frank R.; e HALDEN, Rolf U. Fetal exposure to chlordane and permethrin mixtures in relation to inflammatory cytokines and birth outcomes. **Environmental science & technology**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 1680–1687, 15 fev. 2011. ISSN 0013-936X. DOI 10.1021/es103417j.

REES, April; RICHARDS, Oliver; CHAMBERS, Megan; JENKINS, Benjamin J.; CRONIN, James G.; e THORNTON, Catherine A. Immunometabolic adaptation and immune plasticity in pregnancy and the bi-directional effects of obesity. **Clinical and Experimental Immunology**, [s. l.], v. 208, n. 2, p. 132–146, 11 jun. 2022. ISSN 0009-9104, 1365-2249. DOI 10.1093/cei/uxac003.

ROGERS, Lisa M. et al. Palmitate induces apoptotic cell death and inflammasome activation in human placental macrophages. **Placenta**, [s. l.], v. 90, p. 45–51, jan. 2020. ISSN 01434004. DOI 10.1016/j.placenta.2019.12.009.

SANO, Michiya et al. Palmitic acid activates NLRP3 inflammasome and induces placental inflammation during pregnancy in mice. **Journal of Reproduction and Development**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 241–248, 2020. ISSN 0916-8818, 1348-4400. DOI 10.1262/jrd.2020-007.

SAUCEDO, Renata et al. Gestational Weight Gain Is Associated with the Expression of Genes Involved in Inflammation in Maternal Visceral Adipose Tissue and Offspring

Anthropometric Measures. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 21, p. 6766, 26 out. 2023. ISSN 2077-0383. DOI 10.3390/jcm12216766.

SPENCE, Toni; ALLSOPP, Philip J.; YEATES, Alison J.; MULHERN, Maria S.; STRAIN, J. J.; e MCSORLEY, Emeir M. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. **Journal of Pregnancy**, [s. l.], v. 2021, p. 6649608, 23 fev. 2021. ISSN 2090-2727. DOI 10.1155/2021/6649608.

ST-GERMAIN, Lauren E.; CASTELLANA, Barbara; BALTAYEVA, Jennet; e BERISTAIN, Alexander G. Maternal Obesity and the Uterine Immune Cell Landscape: The Shaping Role of Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 11, p. 3776, 27 maio 2020. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms21113776.

SUN, Baiyang; PARKS, W. Tony; SIMHAN, Hyagriv N.; BERTOLET, Marnie; e CATOV, Janet M. Early pregnancy immune profile and preterm birth classified according to uteroplacental lesions. **Placenta**, [s. l.], v. 89, p. 99–106, 1 jan. 2020. ISSN 1532-3102. DOI 10.1016/j.placenta.2019.12.007.

TANIGUCHI, Takeshi et al. The enhanced production of placental interleukin-1 during labor and intrauterine infection. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 165, n. 1, p. 131–137, 1 jul. 1991. ISSN 0002-9378. DOI 10.1016/0002-9378(91)90241-I.

TAUBER, Zdenek; CHROMA, Katarina; BARANOVA, Romana; e CIZKOVA, Katerina. The expression patterns of IL-1 β and IL-10 and their relation to CYP epoxygenases in normal human placenta. **Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger**, [s. l.], v. 236, p. 151671, 1 jul. 2021. ISSN 0940-9602. DOI 10.1016/j.aanat.2020.151671.

VILOTIĆ, Aleksandra; NACKA-ALEKSIĆ, Mirjana; PIRKOVIĆ, Andrea; BOJIĆ-TRBOJEVIĆ, Žanka; DEKANSKI, Dragana; e JOVANOVIĆ KRIVOKUĆA, Milica. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 23, p. 14574, 23 nov. 2022. ISSN 1422-0067. DOI 10.3390/ijms232314574.

WIERZEJSKA, Regina; e WOJDA, Barbara. Pre-pregnancy nutritional status versus maternal weight gain and neonatal size. **Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny**, [s. l.], v. 70, n. 4, p. 377–384, 2019. ISSN 0035-7715. DOI 10.32394/rpzh.2019.0089.

ZELINKA-KHOBZEY, Marta M.; TARASENKO, Kostiantyn V.; MAMONTOVA, Tetiana V.; e SHLYKOVA, Oksana A. CHARACTERISTICS OF CD68+ AND CD163+ EXPRESSION IN PLACENTA OF WOMEN WITH PREECLAMPSIA AND OBESITY. **Wiadomości Lekarskie**, [s. l.], v. 74, n. 9, p. 2152–2158, set. 2021. ISSN 00435147. DOI 10.36740/WLek202109122.

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Relação entre a obesidade materna e a inflamação placentária na adiposidade do concepto

Pesquisador: NAIARA NAIANA DEJANI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 40152020.5.0000.8069

Instituição Proponente: UFPB - Centro de Ciências Médicas/CCM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.810.026

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda de projeto de mestrado que será desenvolvido por uma aluna do Programa de Pós

-Graduação em Nutrição em parceria com o HULW.

Motivos da emenda: inclusão de novos membros na equipe e alteração do cronograma, visto que devido a pandemia a coleta de amostras não foi ainda iniciada.

Resumo:

Durante a gestação, a obesidade causa elevação de citocinas pró-inflamatórias no soro e tecido adiposo. Além disso, estas alterações estendem-se à placenta, sugerindo que a obesidade expõe o feto a um ambiente inflamatório durante o desenvolvimento. O feto pode adaptar sua fisiologia e metabolismo de acordo com o suplemento nutricional que recebe pela placenta e assim, o excesso de nutrientes pode levar a mudanças permanentes no metabolismo da prole podendo aumentar o risco de doenças a curto e longo prazo, como a obesidade. Nesse sentido, para buscar um melhor entendimento dos fatores inflamatórios envolvidos no aumento da adiposidade do concepto, ainda na vida intrauterina, dentre os objetivos propostos, este estudo visa investigar a expressão de diferentes marcadores de inflamação, obesidade e perfil de macrófagos na placenta de mulheres grávidas obesas e eutróficas. Embora a obesidade materna tenha sido associada a várias doenças na prole, pouco se sabe sobre quais seriam os fatores e mecanismos placentários envolvidos nessa programação. Portanto, os achados deste projeto poderão contribuir para um melhor entendimento do ambiente placentário na interface materno-fetal e adiposidade do concepto.

Objetivo da Pesquisa:

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB **Município:** JOAO PESSOA

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

— (83)3216-7308

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo será determinar a relação entre a adiposidade materna e mediadores inflamatórios no tecido placentário, com a adiposidade do concepto.

Objetivo Secundário:

- Quantificar citocinas, como TGF-, IL-1, IL-6, CCL-2, CCL-3, TNF-alfa, IL-17A e IL-23 no tecido placentário, sangue materno e do cordão umbilical;
- Investigar a expressão de marcadores de inflamação em células mononucleares e tecido placentário (CCR7, CD80, CD206, CD163, CD203, NOS2, PPAR, COX-2, TLR, SIRT-1, AMPK, HSP70);
- Avaliar os dados antropométricos maternos e neonatais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Risco de desconforto no momento da coleta de sangue periférico (braço), que poderá ficar com hematoma. Durante a aplicação do questionário e coleta de valores de peso e altura, aspectos que podem ser desagradáveis à participante serão perguntados como o tipo de parto, estado civil, número de partos e gestações, estilo de vida, renda familiar, escolaridade, constatação do peso, que poderão gerar constrangimento. Durante a coleta destes dados os pesquisadores estarão empenhados na preservação do constrangimento, tratando com respeito e discrição a participante, destacando que serão os únicos a ter acesso a esses dados e tomarão providências necessárias para manter o sigilo.

Benefícios:

O benefício indireto é a contribuição para que futuramente possamos compreender melhor como a obesidade gestacional afeta o ganho de peso e a resposta inflamatória no recém-nascido, e assim buscar possíveis intervenções que possam melhorar a saúde materna e do recém-nascido.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo apresenta delineamento metodológico adequado, bem como atende às observâncias éticas recomendadas para estudos envolvendo seres humanos (Resolução 466/2012, CNS, MS).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos:

- Informações Básicas do Projeto com cronograma ajustado;
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador;
- Folha de Rosto assinada;
- TCLE (com inclusão dos novos pesquisadores);
- Carta de anuência do HULW;
- Justificativa da emenda.

Recomendações:

RECOMENDAÇÕES ADICIONAIS:

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB **Município:** JOAO PESSOA

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

☎ (83)3216-7308

- Manter a metodologia aprovada pelo CEP/CCM/UFPB.
- Apresentar os relatórios parcial e final, via Plataforma Brasil, no ícone notificações.
- Informar ao CEP-CCM, por meio de Emenda/Notificação a inclusão de novos membros/equipe de pesquisa, via plataforma Brasil.
- Caso ocorram intercorrências durante ou após o desenvolvimento da pesquisa, a exemplo de alteração de título, mudança de local da pesquisa, população envolvida, entre outras, o (a) pesquisador (a) responsável deverá solicitar a este CEP, via Plataforma Brasil, aprovação de tais alterações, ou buscar devidas orientações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo de pesquisa apresenta delineamento metodológico adequado e atende às recomendações éticas da resolução que envolve seres humanos (Resolução N°466/12, CNS/MS). Deste modo, encontra-se APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ratificamos o parecer de APROVAÇÃO da EMENDA ao protocolo de pesquisa, emitido pelo Colegiado do CEP/CCM, em reunião ordinária realizada em 07 de dezembro de 2022.

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES PARA O(S) PESQUISADORES

O pesquisador deverá desenvolver a pesquisa conforme delineamento aprovado no protocolo de pesquisa e só descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade, pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser apresentadas por meio de EMENDA ao CEP/CCM de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

O protocolo de pesquisa, segundo cronograma apresentado pela pesquisadora responsável, terá vigência até 12/2025.

Ao término do estudo, o pesquisador deverá apresentar, online via Plataforma Brasil, através de Notificação, o Relatório final ao CEP/CCM para emissão da Certidão Definitiva por este CEP. Informamos que qualquer alteração no projeto, dificuldades, assim como os eventos adversos deverão ser comunicados a este Comitê de Ética em Pesquisa através do Pesquisador responsável uma vez que, após aprovação da pesquisa o CEP-CCM torna-se co-responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_2058427_É1.pdf	29/11/2022 09:53:06		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFlavia.docx	29/11/2022 09:49:08	NAIARA NAIANA DEJANI	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoNaiara.pdf	29/11/2022 09:39:30	NAIARA NAIANA DEJANI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2022.docx	28/11/2022 21:41:01	NAIARA NAIANA DEJANI	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	EmendaCEPPlacentD.pdf	28/11/2022 21:40:45	NAIARA NAIANA DEJANI	Aceito
Declaração de concordância	CARTACONCORDANCIAHU.pdf	28/11/2022 21:40:11	NAIARA NAIANA DEJANI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 13 de Dezembro de 2022

Assinado por:

MARCIA ADRIANA DIAS MEIRELLES MOREIRA
Coordenador(a)

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Participação no estudo

A senhora está sendo convidada a participar da pesquisa intitulada “Relação entre a obesidade materna e a inflamação placentária na adiposidade do concepto” coordenada por Naiara Naiana Dejani. O objetivo deste estudo é investigar a relação entre o peso materno, a inflamação na placenta e o peso do recém-nascido. Caso você aceite participar, você terá que doar uma única vez uma amostra de 20mL de sangue que será coletada do braço da senhora antes do parto. Após o descolamento da placenta, uma amostra do sangue do cordão, aproximadamente 10mL, será coletado do cordão residual na placenta e também será coletado amostras do tecido da placenta, aproximadamente 10g. As coletas serão realizadas pelos pesquisadores deste estudo. O material será enviado para o laboratório Labimol, no Centro de Ciências Médicas da UFPB, será armazenado em geladeira por até 6 horas antes do processamento para a separação das células do sangue e da parte líquida do sangue (plasma), o plasma e as células serão congelados e armazenados em freezer, amostras da placenta também serão mantidas em freezer até serem processadas e realizadas as análises de quantificação de mediadores relacionados à inflamação e obesidade. Após as análises as amostras serão descartadas. Também será coletado o peso e a altura da senhora, usando uma balança digital com régua e dados do prontuário também serão coletados, sobre o uso de medicações, idade gestacional, resultados de exames de pré-natal e dados do recém-nascido, como peso, comprimento e perímetro cefálico. A senhora também responderá um questionário, que levará em torno de 15 minutos, sobre o seu estilo de vida, número de gestações, filhos e renda familiar.

Riscos e Benefícios

Com sua participação nesta pesquisa, a senhora estará exposta a um risco de desconforto no momento da coleta de sangue de seu braço, que poderá ficar com hematoma. A coleta de sangue do cordão umbilical e a coleta de tecido da placenta, só serão coletados após o descolamento da placenta e assim este procedimento não apresenta riscos para você e seu filho (a). A placenta é descartada após o parto, faremos a coleta do sangue do cordão residual na placenta e do tecido da placenta quando ela já estiver fora do corpo da senhora, após terminarmos a coleta, a placenta restante será descartada no lixo hospitalar.

Durante a coleta de valores de peso, altura e aplicação do questionário aspectos desagradáveis sobre o tipo de parto, estado civil, número de partos e gestações, renda, escolaridade, detecção do valor de peso, poderão gerar constrangimento. Durante a coleta destes dados os pesquisadores estarão empenhados na preservação do constrangimento, tratando a senhora com respeito e discrição, os pesquisadores serão os únicos a ter acesso a esses dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo.

O benefício indireto de sua participação nesta pesquisa é que contribuirá para que futuramente possamos compreender melhor como a obesidade gestacional afeta o ganho de peso e a resposta inflamatória no recém-nascido, e assim buscar possíveis intervenções que possam melhorar a saúde materna e do recém-nascido.

Sigilo, Anonimato e Privacidade

O material e informações obtidas podem ser publicados em aulas, congressos, eventos científicos, palestras ou periódicos científicos, sem sua identificação. Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição individualizada dos dados da pesquisa. Sua participação é voluntária e a senhora terá a liberdade de se recusar a responder quaisquer questões que lhe ocasionem constrangimento de alguma natureza.

Autonomia

A senhora também poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, sem que a recusa ou a desistência lhe acarrete qualquer prejuízo. É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, e garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Se com a sua participação na pesquisa for detectado que você apresenta alguma condição que precise de tratamento, você receberá orientação da equipe de pesquisa, de forma a receber um atendimento especializado. A senhora também poderá entrar em contato com os pesquisadores, em qualquer etapa da pesquisa, por e-mail ou telefone, a partir dos contatos dos pesquisadores que constam no final do documento.

Devolutiva dos resultados

Os resultados da pesquisa poderão ser solicitados a partir de 2023, será enviado um e-mail para a senhora descrevendo os resultados obtidos na pesquisa. Ressalta-se que os dados coletados nesta pesquisa somente poderão ser utilizados para as finalidades da presente pesquisa, sendo que para novos objetivos um novo TCLE deve ser aplicado.

Ressarcimento e Indenização

Lembramos que sua participação é voluntária, o que significa que você não poderá ser pago, de nenhuma maneira, por participar desta pesquisa. De igual forma, a participação na pesquisa não implica em gastos a você. Se ocorrer algum dano decorrente da sua participação na pesquisa, você será indenizado, conforme determina a lei.

Após ser esclarecido sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine o consentimento de participação em todas as páginas e no campo previsto para o seu nome, que é impresso em duas vias, sendo que uma via ficará em posse do pesquisador responsável e a outra via com você.

Consentimento de Participação

Eu _____ concordo em participar, voluntariamente da pesquisa intitulada “Relação entre a obesidade materna e a inflamação placentária na adiposidade do concepto” conforme informações contidas neste TCLE.

Local e data: _____



Impressão
datiloscópica do
participante

Assinatura: _____

Pesquisador (a) responsável: Profa. Dra. Naiara Naiana Dejani

E-mail para contato: naiaradejani@gmail.com

Telefone para contato: (16) 997969340

Assinatura do (a) pesquisador (a) responsável: _____

Outros pesquisadores:

Nome: Prof. Dr. Eduardo Sérgio Soares Sousa

E-mail para contato: esergiosousa@uol.com.br

Telefone para contato: (83) 99814078

Assinatura do pesquisador : _____

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante sejam respeitados, sempre se pautando pelas Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O CEP tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Caso você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Contato do pesquisador responsável ou com o Comitê de Ética do Centro de Ciências Médicas

Endereço:- Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14, Campus I - Cidade Universitária - Bairro Castelo Branco CEP: 58059-900 - João Pessoa-PB

Telefone: (083) 3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br