

**ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE
PONDERAL NEONATAL E A CONCENTRAÇÃO
DE LEPTINA NO SANGUE MATERNO E DE
CORDÃO UMBILICAL**

Maria Paula Moraes Vasconcelos

Faculdade de Medicina da UFMG

2004

MARIA PAULA MORAES VASCONCELOS

**ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE
PONDERAL NEONATAL E A CONCENTRAÇÃO
DE LEPTINA NO SANGUE MATERNO E DE
CORDÃO UMBILICAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de Minas
Gerais, como requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor.

Orientadora: Prof^ª Dra. Alamanda Kfoury Pereira

Belo Horizonte
Minas Gerais – Brasil
2004

Vasconcelos, Maria Paula Moraes
V331e Estudo da correlação entre o índice ponderal neonatal e a concentração de leptina no sangue materno e de cordão umbilical/Maria Paula Moraes Vasconcelos. Belo Horizonte, 2004. 95f.
Tese.(Doutorado).Ginecologia e Obstetrícia.Faculdade de Medicina da UFMG.
1.Leptina/fisiologia 2.Macrossomia fetal/fisiopatologia 3.Peso-estatura/fisiologia 4.Idade gestacional 5.Desenvolvimento embrionário e fetal I.Título

NLM: WK 185
CDU: 612.433-018

RESUMO

OBJETIVOS: verificar a existência de correlação entre o índice ponderal neonatal e a concentração de leptina materna e fetal; verificar se existe correlação entre a concentração de leptina materna e fetal na presença de macrosomia fetal.

PACIENTES E MÉTODOS: no período de março de 2001 a fevereiro de 2003, realizou-se estudo transversal em que 61 gestações foram avaliadas, sendo 30 pacientes saudáveis (grupo controle) e 31 gestantes cujos fetos foram considerados macrossômicos ao nascer, isto é, que apresentaram índice ponderal no percentil igual ou maior que 90 (grupo estudo); No momento do parto, foram coletadas amostras de sangue materno e do cordão umbilical para posterior determinação da concentração sérica de leptina materna, fetal arterial e fetal venosa, através de radioimunoensaio convencional (RIA). Foi calculada a diferença entre as dosagens séricas de leptina obtidas no sangue de cordão (Δ art-ven). O índice ponderal (IP) foi obtido dividindo-se o peso do recém-nascido (em gramas) pela estatura (em cm) ao cubo e multiplicado por 100. Utilizou-se a correlação de Pearson para a avaliação da existência de correlação entre a concentração de leptina e o índice ponderal. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), apresentando, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas. **RESULTADOS:** Quanto à concentração de leptina, os resultados mostraram similaridades entre os grupos: materna, fetal arterial, fetal venosa e diferença arterial e venosa (Δ art-ven). Quanto ao estudo da relação entre o índice ponderal e a dosagem de leptina, não foram identificadas correlações significativas.

Verificou-se tendência de correlação positiva entre o índice ponderal e a dosagem de leptina fetal arterial no grupo de recém-nascidos macrossômicos. **CONCLUSÃO:** no grupo estudado, a leptina não constitui isoladamente um marcador de crescimento ponderal fetal.

SUMMARY

OBJECTIVE: verify correlation existence between neonatal ponderal index (IP) and leptin concentration maternal and fetal; verify if there are correlations between leptin concentration maternal and fetal in the presence of fetal macrosomia. **STUDY DESIGN:** this is a cross-sectional study carried out from March 2001 to February 2003, in which 61 gestations were evaluated, being 30 healthy patients (group control) and 31 pregnant whose fetuses were considered macrosomic when being born, that is, that presented ponderal index (IP) in percentile equal or greater than 90 (group study); Were collected samples of maternal blood and of the umbilical cord blood at delivery, for posterior determination of leptin concentrations in maternal and fetal, arterial and venous, through conventional enzymatic radioimmunoassay (RIA). Was calculated the difference among seric dosages of leptin obtained in the umbilical cord blood (Δ art-ven). The IP was obtained dividing the weight of the newborn (grams) by the stature (cm) to the cube and multiplied by 100. It used Pearson's Correlation for evaluation the correlation existence between leptin concentration and IP. All the results were considered significant for a probability lower than 5% ($p < 0,05$), confidence interval at least 95%, for the conclusions. **RESULTS:** Regarding leptin concentration, the results showed similarities among groups: maternal, arterial fetal, venous fetal and difference arterial and venous (Δ art-ven). Regarding the relation study between IP and leptin, were not identified significant correlations. It verified tendency of positive correlation between IP and

leptin concentration arterial fetal in the newborn macrosomics group.

CONCLUSION: In the studied group, leptin does not constitute separately a growth ponderal marker fetal.

Aos meus filhos

Victor e Sophia

AGRADECIMENTOS

Nenhum trabalho pode ser realizado sem cooperação. Dependemos de outras pessoas e instituições nos vários aspectos que envolvem a realização de qualquer pesquisa.

Agradeço aos componentes do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG, instituição responsável por esta e outras tantas pesquisas. Serviço que têm como característica o incentivo à pesquisa, atualização do conhecimento, aplicação clínica desse conhecimento diferenciado.

Ao Corpo Clínico, residentes e pós-graduandos da Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da UFMG, pela ajuda na coleta do material para dosagem da leptina.

Aos amigos e familiares pela cooperação, incentivo e compreensão nos momentos de ausência dedicados à realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
LISTA DE GRÁFICOS	
LISTA DE TABELAS	
1 INTRODUÇÃO	13
2 LITERATURA	15
2.1 Leptina	16
2.1.1 Histórico	16
2.1.2 Leptina materna	24
2.1.3 Leptina placentária	32
2.1.4 Leptina fetal	35
2.2 Crescimento fetal	41
2.2.1 Macrossomia	41
2.2.2 Crescimento fetal e leptina	46
3 OBJETIVOS	50
4 PACIENTES E MÉTODOS	52
4.1 Pacientes	53
4.1.1 Grupo controle	53
4.1.2 Grupo estudo	54

4.2 Métodos	55
4.2.1 Dosagem da leptina materna e fetal	55
4.2.1.1 Coleta	55
4.2.1.2 Processamento	56
4.2.1.3 Armazenamento	56
4.2.1.4 Análise laboratorial	57
4.2.2 Cálculo do índice ponderal	57
4.2.3 Análise estatística	58
5 RESULTADOS	60
6 COMENTÁRIOS	67
7 CONCLUSÃO	76
8 REFERÊNCIAS	78
9 ANEXOS	93

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	Adequado para a idade gestacional
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
Δ art-ven	Diferença entre a concentração fetal arterial e venosa
DP	Desvio padrão
g	Gramas
GIG	Grande para a idade gestacional
GnRH	Hormônio liberador das gonadotrofinas
HCG	Gonadotrofina coriônica humana
hPL	Hormônio lactogênio placentário
IG	Idade gestacional
IGF	<i>Insulin growth factor</i>
IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice de massa corporal
IP	Índice ponderal
ml	Mililitro
μ l	Micro litro
ng	Nanograma
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RIA	Radioimunoensaio
RN	Recém-nascido
rpm	Rotações por minuto
SNC	Sistema nervoso central
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Distribuição do índice ponderal, por percentil, em grupo de recém-nascidos de acordo com a idade gestacional	54
GRÁFICO 2 – Caracterização dos pacientes quanto ao sexo do recém-nascido nos grupos estudo e controle	64
GRÁFICO 3 – Avaliação da relação entre o índice ponderal e a concentração da leptina fetal arterial nos grupos estudo e controle	66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Análise descritiva das pacientes quanto à idade, número de gestações e número de partos nos grupos estudo e controle 61

TABELA 2 – Análise descritiva das pacientes quanto à estatura, peso e IMC materno nos grupos estudo e controle 62

TABELA 3 – Análise descritiva das pacientes quanto à idade gestacional nos grupos estudo e controle 63

TABELA 4 – Análise descritiva das pacientes quanto ao peso, estatura e índice ponderal dos recém-nascidos nos grupos estudo e controle 64

TABELA 5 – Caracterização dos pacientes quanto à concentração de leptina considerando-se os grupos estudo e controle 65

TABELA 6 – Avaliação da relação entre o índice ponderal e a concentração de leptina 66

1 INTRODUÇÃO

Iniciei minha formação profissional no Hospital Municipal Odilon Behrens, conheci ali pessoas que foram e são muito importantes na consolidação dessa formação. Por um lado a valorização do paciente, mãe e feto; a preocupação em oferecer a melhor qualidade de vida a cada um deles independentemente das condições institucionais. Também souberam cativar e posteriormente cultivar o meu interesse pela pesquisa científica.

Em 1997, o Mestrado, no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG, quando avalei o aspecto metabólico do conceito como parte da adaptação ao CIUR, linha de pesquisa já bem estabelecida. Agora, o Doutorado, numa linha de pesquisa nova, com todas as dificuldades do início. O primeiro aspecto já foi avaliado por CASTRO (2002), o de pacientes normais. Nesse estudo, diferentemente daquela época, avalio o outro extremo do desvio do crescimento, a macrosomia.

A regulação do crescimento fetal é complexa e multifatorial. São muitos os fatores que precedem os seus desvios e os mecanismos de controle são incompletamente entendidos. Considerando que as alterações do desenvolvimento fetal levam à conseqüências a curto e longo prazo, é importante procurar esclarecer cada vez mais esses mecanismos para que se possa evitar as suas complicações. A leptina tem sido associada ao crescimento fetal intra-uterino, sem, no entanto, estar esclarecido o mecanismo pelo qual se dá esta relação, motivo pelo qual foi proposto este trabalho.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Leptina

2.1.1 Histórico

Leptina é uma das citocinas mais recentemente descritas, é uma citocina tipo 1 por estar envolvida na maturação e crescimento celular (GAINSFORD et al., 1996).

Inicialmente descrita como a principal proteína secretada pelo tecido adiposo, descoberta em 1994 por ZHANG et al., que identificaram o gene da obesidade (*ob* gene), responsável pelo fenótipo típico de obesidade, diabetes e resistência à insulina em ratos *Ob/Ob*. Eles também identificaram o gene homólogo humano, que mostrou uma seqüência coincidente em 84% à proteína dos ratos. Este produto do *ob* gene foi chamado de *leptin*, derivado do grego “leptos” que significa “magro” e indica a função que este produto do *ob* gene deveria ter.

Este produto do *ob/ob* gene caracteriza-se por possuir 18kb de comprimento (GONG et al., 1996), localizar-se no braço longo do cromossomo 7 (7q31) (GREEN et al., 1995), que codifica a proteína do aminoácido 167, possui estrutura helical de duplo-fio (ZHANG et al., 1997) com meia-vida de 30 minutos (CARO et al., 1996; LICINIO et al., 1997) e é liberado em 3,6 pulsos a cada 24 horas, normalmente duas a três horas após as refeições; variando freqüentemente com a massa adiposa (SAAD et al., 1998). A leptina circula como um complexo estável com uma $\alpha 2$ -macroglobulina (BIRKENMEIER et al., 1998). Nas pessoas magras a leptina

circula principalmente na forma ligada, enquanto nas obesas, na forma livre (HOGGARD et al., 1998).

A principal via de eliminação da leptina é a renal (CUMIN et al., 1997) e o principal local de produção é o tecido adiposo (HALAAS et al., 1995), apesar de estar presente em pequenas quantidades em outros tecidos como placenta, ossos, cartilagem, dentes e cérebro (HOGGARD et al., 1997; WIESNER et al., 1999), e em certas circunstâncias ser produzida pelo epitélio mamário, fundo gástrico e músculos. Como a quantidade de leptina produzida por estes tecidos tende a ser pequena, então estas fontes de produção provavelmente são mais importantes para as vias de regulação autócrinas e parácrinas do que para a regulação endócrina de gasto energético (REITMAN et al., 2001).

Desde sua descoberta várias relações entre leptina e o sistema endócrino tem sido encontradas. A maioria das pesquisas que se seguiram avaliava o seu envolvimento na regulação do peso corpóreo, principalmente para elucidar a fisiopatologia da obesidade humana. Entretanto mais e mais dados foram emergindo de forma que a leptina tornou-se importante não apenas na regulação da ingestão de alimentos e balanço energético, mas também com a função de um hormônio metabólico e neuroendócrino (WAUTERS et al., 2000).

A primeira função descrita após a descoberta da leptina foi o seu envolvimento na regulação do peso corpóreo, sua síntese principalmente pelas células adiposas, e a

forte correlação entre os níveis plasmáticos, índice de massa corpórea (IMC) (CONSEDINE et al., 1996; LÖNNQVIST et al., 1995; HAMILTON et al., 1995; MAFFEI et al., 1995) e valor absoluto de gordura (PROLO et al., 1998). Em condições favoráveis com acesso à alimentação, o balanço energético é normalmente positivo, levando à via anabólica que ativa a síntese de glicogênio e depósito de triglicérides. Desta forma este estado energético aumenta a síntese e liberação de leptina pelos adipócitos. Receptores de leptina no núcleo arqueado do hipotálamo induzem à saciedade e aumentam o gasto energético com produção de calor, favorecendo a expressão de proteínas não-ligadas (CUSIN et al., 1998), mediadas pela interleucina 1 (LUHESHI et al., 1999). Situações de restrição alimentar resultam em balanço energético negativo; vias de catabolismo são ativadas produzindo glicose a partir do glicogênio, aminoácidos de proteínas, ácidos graxos livres e glicerol de triglicérides; a síntese e secreção de leptina diminuem. Esta resposta é acompanhada de uma redução no metabolismo e geração de calor (MAGNI et al., 2000).

A regulação da síntese e secreção da leptina é dependente de múltiplos fatores. Ela induz a regulação através de uma via não-autócrina em direção à redução de seu próprio mRNA (SLIEKERT et al., 1996). A massa adiposa é o principal determinante, porém outros fatores hormonais, entre eles, insulina, glicocorticóides, estrogênio e progesterona podem estimular a produção de leptina (WABITSCH et al., 1996; PAPASRYROU-RAO et al., 1997). Citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral, interleucina 1 e lipossacarídeo bacteriano agem no tecido adiposo

estimulando a produção do RNA mensageiro da leptina, modulando, desta forma, a sua concentração (MANTZOROS et al., 1998). Administração crônica de melatonina, somatostatina e isoproterenol podem diminuir (DONAHOO et al., 1997) os níveis de leptina. Resistência à insulina tem sido relacionada ao aumento dos níveis de leptina, independentemente da massa adiposa (SEGAL et al., 1996), e a hiperleptinemia tem sido considerada parte desta síndrome (COURTEN et al., 1997).

Em 1995, a linhagem de ratos obesos Db/Db, que é resistente ao efeito de perda de peso induzida pela leptina, permitiu a identificação do gene que codificava o seu receptor (CHENG et al., 1996). Os efeitos da leptina são mediados por receptores específicos (Ob-R) (TARTAGLIA, 1997) que incluem uma forma longa (Ob-Rb), várias formas curtas (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Re e Ob-Rf) e um solúvel (LEWANDOWSKI et al., 1999) A forma longa tem habilidade sinalizadora, é expressa no hipotálamo e media os efeitos da leptina na redução de peso; as funções das formas curtas não são claras, mas provavelmente agem como um antagonista do Ob-Rb, transportem a leptina através da barreira hemato-encefálica (BJORBAEK et al., 1998) e formem um complexo com a proteína circulando na forma ligada (TARTAGLIA, 1997). A ação da leptina é dependente da expressão relativa das diferentes isoformas dos Ob-R nos vários tecidos.

Estes receptores foram clonados e identificados no plexo coróide e hipotálamo, uma região que está envolvida na regulação do apetite, da ingestão alimentar e do peso corporal (TARTAGLIA et al., 1995; SCHWARTZ et al., 1996). Também foram

identificados no ovário, células da granulosa e da teca, endométrio, decídua e na placenta humana (AGARWAL et al.; 1999). As vias através das quais a leptina exerce seus efeitos no SNC tem se tornado mais claras: inibe a secreção do neuropeptídeo Y (KALRA et al., 1999), aumenta a expressão do hormônio liberador da corticotrofina no núcleo paraventricular (STEPHENS et al., 1995).

Tem sido demonstrada diferença do nível de leptina entre os sexos, sendo de duas a três vezes mais alto nas mulheres quando comparado aos homens com o mesmo índice de massa corporal (IMC), o que reflete a diferença na composição corporal entre eles (CONSIDINE et al., 1996; MAFFEI et al., 1995). Entretanto, mesmo após a correção do IMC, proporção de tecido adiposo e subcutâneo, esta diferença permanece significativa, sugerindo que outros fatores estejam envolvidos: estrógenos estimulam a secreção de leptina (SIVAN et al., 1998) enquanto a testosterona suprime a expressão do RNAm e a secreção da leptina pelas células adiposas (WABITSCH et al., 1997).

Durante o ciclo menstrual têm sido encontrados níveis flutuantes de leptina, apresentando níveis mais baixos durante a fase folicular, aumento na fase lútea e um pico pré-ovulatório associado com os níveis de estrógeno, progesterona e LH (HARDIE et al., 1997).

A puberdade resulta da maturação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e está estreitamente relacionada ao aumento da atividade do GnRH induzindo a liberação

de gonadotrofinas e secreção dos hormônios esteróides; isto poderia ser atribuído à leptina já que ela reflete a massa corporal total, agindo como um sinal para o hipotálamo de que a quantidade do tecido adiposo é adequada ou não para a reprodução (WAUTERS et al., 2000).

Durante a gestação a leptina é produzida pela mãe, pelo feto e pela placenta (YURA et al., 1998a), apresentando níveis mais altos durante a gravidez se comparado a mulheres não-grávidas, aumentando especialmente durante o segundo trimestre, quando atingem um platô, e caindo drasticamente no pós-parto (DOTSCH et al., 1999). No início da gestação os níveis de leptina sérica materna foram correlacionados com peso, IMC e prega cutânea como nas mulheres não-grávidas (SCHUBRING et al., 1997; SCHUBRING et al., 1999). Já no momento do parto, essas correlações não se mantiveram (SCHUBRING et al., 1998; KIREL et al., 2000). CASTRO (2002) encontrou nível de leptina sérica materna associada ao IMC materno inicial e final.

É um período caracterizado por mudanças importantes na composição corporal com ganho de peso em um curto espaço de tempo, aumento dos estoques de gordura e mudanças hormonais e metabólicas. Os níveis de insulina estão aumentados durante a gestação e também outros hormônios gestacionais como gonadotrofina coriônica humana e estrógenos que podem estimular a produção de leptina pelos adipócitos (SIVAN et al., 1998).

Em 1997, SIVAN et al demonstraram que a leptina estava presente no sangue de cordão indicando a síntese e secreção de leptina fetal. Leptina foi detectada em tecido subcutâneo fetal em desenvolvimento em embriões de seis a 10 semanas utilizando imunohistoquímica (ATANASSOVA et al., 2000). A leptina fetal origina-se das células adiposas em diferenciação, em particular durante o período de embriogênese quando a placenta humana ainda é imatura (KRATZSCH et al., 2000).

SEÑARIS et al., em 1997, comprovam que a leptina é sintetizada como uma variante idêntica da leptina humana recombinante nas células do sinciciotrofoblasto da placenta humana. MASUZAKI et al, em 1997, demonstram, pela primeira vez, que a leptina é sintetizada e secretada por tecido não-adiposo: trofoblasto placentário e células do âmnio de gestações humanas ambos *in vivo* e *in vitro*.

O envolvimento da leptina na gestação inclui a regulação do crescimento e desenvolvimento fetal, angiogênese feto-placentária, hematopoiese embrionária e biossíntese hormonal na unidade feto-placentária. A localização específica da leptina e o seu receptor no sinciciotrofoblasto implicam na regulação autócrina e/ou parácrina neste tecido ativo endocrinologicamente. Interação da leptina com mecanismos de regulação na pré-eclâmpsia e diabetes materno tem sido sugeridos. Por ser um hormônio reconhecido recentemente como importante na gestação, é difícil avaliar acuradamente todas as funções potenciais ou predizer definitivamente a extensão dos mecanismos endócrinos que regulam sua secreção; um melhor

entendimento da sua regulação pode eventualmente impactar naquelas causas de morbidade e mortalidade perinatal que são exacerbadas pelo crescimento intra-uterino restrito, macrossomia, insuficiência placentária ou prematuridade (HENSON et al., 2000).

Descontrole da função autócrina/parácrina da leptina na interface feto – placentária – materna pode estar implicada na patogênese do diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito (BAJORIA et al., 2002). A redução nos níveis de leptina tem sido observada em mulheres com aborto espontâneo no primeiro trimestre gestacional (LAGE et al., 1999).

YOSHIMITSU et al. (2000) verificaram um aumento da leptina no sangue de cordão, tanto arterial quanto venoso, durante o trabalho de parto avançado e sugerem que este aumento se deva à hipóxia causada pelas contrações uterinas e estresse fetal levando ao aumento do nível de cortisol fetal.

LAIVUORI et al. (2000) avaliaram os níveis de leptina em pacientes com pré-eclâmpsia e encontraram um aumento nos níveis séricos nestas pacientes quando comparadas ao grupo controle; no puerpério os níveis de leptina foram associados com sensibilidade à insulina em pacientes que apresentaram pré-eclâmpsia sugerindo que a hiperleptinemia possa ser listada entre as alterações metabólicas e endócrinas relacionadas à síndrome de resistência a insulina nas pacientes com pré-eclâmpsia. McCARTHY et al., 1999 também encontraram níveis elevados de leptina na pré-

eclâmpsia independentemente da massa corporal e correlacionam com o estado de resistência a insulina na pré-eclâmpsia. Esta hiperleptinemia ocorre com o aparecimento na circulação de um receptor de leptina, que funciona como uma proteína ligada (LEWANDOWSKI et al., 1999).

2.1.2 LEPTINA MATERNA

Os níveis de leptina são mais altos durante a gravidez se comparado a mulheres não-grávidas (DOTSCH et al., 1999).

Vários autores são unânimes na descrição do comportamento da leptina durante o período gestacional e no pós-parto: os níveis de leptina são mais altos durante o segundo e terceiro trimestre do que no primeiro trimestre e caem no pós-parto; e estas mudanças não se correlacionam com o IMC (MASUZAKI et al.; 1997; TAMURA et al., 1998; DOTSCH et al.; 1999; SATTAR et al.; 1998; SIVAN et al.; 1998; SCHUBRING et al.; 1998; TAMAS et al.; 1998).

LEWANDOWSKI et al. (1999) afirmam que a elevação dos níveis de leptina se deve tanto ao aumento da leptina livre quanto as alterações na concentração de proteínas ligadoras de leptina. GAVRILOVA et al, 1997 também consideram a diminuição dos níveis séricos de proteínas ligadoras (*Ob-Re isoform*) como causa de aumento de leptina no período gestacional, assim como a diminuição no seu clearance.

Outros fatores devem influenciar o aumento da leptina durante o período gestacional: hiperinsulinemia (FESTA et al., 1999), produção placentária (HIGHMAN et al., 1998; GAVRILOVA et al., 1997), hormônios gestacionais (BUTTE et al., 1997; HARDIE et al., 1997).

Portanto, a concentração de leptina materna circulante reflete a soma da quantidade secretada pelo tecido adiposo, que é proporcional aos níveis de gordura corporal da mãe, com aquela produzida pela placenta, cuja quantidade independe da taxa de gordura corporal (REITMAN et al., 2001).

HARDIE et al. (1997) realizaram medidas seriadas da leptina no período pré-gestacional (avaliação da leptina nos ciclos menstruais), durante a gestação e pós-parto e encontraram concentrações elevadas durante toda a gestação e especialmente durante o segundo trimestre. No pós-parto, os valores foram abaixo dos valores pré-gestacionais. A dosagem de leptina correlacionou com a dosagem de estradiol e HCG durante a gestação e pós-parto.

WIDJAJA et al. (2000) avaliaram os níveis de leptina livre e ligada em gestantes e não gestantes; não encontraram diferenças entre os grupos no primeiro trimestre. O nível de leptina livre aumentou do primeiro para o segundo trimestre permanecendo constante no terceiro trimestre. O de leptina ligada aumentou do segundo para o terceiro trimestre. Apenas a leptina ligada foi mais alta no terceiro trimestre quando comparado com as não gestantes.

Os níveis de leptina materna não mostraram qualquer correlação com os dados antropométricos dos RN (recém-nascidos) (SCHUBRING et al., 1997; KIREL et al., 2000; CASTRO, 2002).

Quando avaliado o tabagismo relacionado aos níveis de leptina materna não houve diferenças entre fumantes e não-fumantes (TAMURA et al., 1998; HELLAND et al., 1998).

LEPERCQ et al. (2001) demonstraram que 95% da leptina produzida na placenta é liberada na circulação materna, enquanto apenas 5% é liberada na circulação fetal; estes dados são compatíveis com a observação de que o nível de leptina está aumentado durante a gestação e cai no pós-parto.

HIGHMAN et al. (1998), acompanhando gestantes de 12 a 14 semanas até 34-36 semanas, concluíram que o aumento de leptina desde fases iniciais da gestação antes de qualquer mudança na taxa de gordura corporal e metabólica em repouso sugere que a gravidez represente um estado de resistência à leptina.

SCHUBRING et al. (1997) detectaram a presença de leptina no líquido amniótico ao nascimento que apresentou correlação com o nível materno, mas não com o fetal, sugerindo que a leptina do líquido amniótico é derivada da mãe.

Presença do receptor de RNA mensageiro da leptina em células do epitélio mamário sugere que esta proteína esteja envolvida no crescimento e desenvolvimento da glândula mamária (HENSON & CASTRACANE, 2000; BAJORIA et al., 2002).

Durante a gestação ocorrem várias modificações nas glândulas mamárias através da interação de vários hormônios: insulina, cortisol, hormônios tireoidianos, estrógeno, progesterona e prolactina. Logo depois do parto, a queda do estrogênio e progesterona permite que a prolactina inicie o processo de lactação. MUKHERJEA et al. (1999) sugerem que a leptina pode afetar a produção de leite, indiretamente, através de um efeito negativo nos níveis séricos de prolactina e demonstraram concentrações significativamente mais elevadas de leptina circulante entre mulheres que amamentavam comparadas com as que não amamentavam. No entanto, BUTTE et al. (1997) quando avaliaram os níveis de leptina no pós-parto – três e seis meses – não encontraram diferença entre as mulheres que estavam amamentando e as que não estavam.

A leptina está presente no leite materno em altas concentrações e está correlacionada ao IMC materno. Sua presença no leite materno pode ter um papel importante no crescimento e desenvolvimento dos RN já que também foram encontrados receptores de leptina no intestino delgado destes (SOBHANI et al., 2000).

Leptina apresenta interação complexa com outros componentes do sistema endócrino, especialmente insulina, glicocorticóides, fatores de crescimento e

moduladores imunes; também regula a invasão trofoblástica, crescimento placentário e angiogênese. Alterações nos níveis séricos de leptina podem indicar a presença de processo patológico durante o período gestacional: aborto, pré-eclâmpsia, diabetes (BAJORIA et al., 2002). Tem sido observada redução nos níveis de leptina em mulheres com aborto espontâneo no primeiro trimestre (LAGE et al., 1999); na pré-eclâmpsia níveis elevados de leptina são independentes do IMC materno (McCARTHY et al., 1999; TEPPA et al., 2000); hiperleptinemia poderia estar envolvida na síndrome de resistência a insulina (LAIVUORI et al., 2000).

Em mulheres que tiveram aborto espontâneo os níveis de leptina materna no primeiro trimestre foram 38% mais baixo quando comparado com mulheres que tiveram gestações normais a termo (VINCE & JOHNSON, 1995; LAGE et al., 1999). LAIRD et al. (2001) avaliaram os níveis de leptina em mulheres com história de aborto de repetição e correlacionaram com o resultado da gestação encontrando concentrações mais baixas de leptina nas que evoluíram com perda comparada àquelas que tiveram partos a termo sugerindo um envolvimento da leptina na manutenção da gestação.

ANIM-NYAME et al. (2000) mostraram que a hiperleptinemia materna precede o desenvolvimento da pré-eclâmpsia e correlaciona com os níveis pressóricos e concentração de ácido úrico. TEPPA et al (2000) mediram a fração livre e ligada da leptina em gestantes normais, com pré-eclâmpsia e não gestantes e concluíram que a concentração de leptina livre aumenta na gestação normal e ainda mais na pré-

eclâmpsia. Esse achado corrobora a hipótese de que a leptina biologicamente ativa está elevada nas gestações normais e mais acentuadamente nas com pré-eclâmpsia.

O aumento da concentração de leptina parece ser devido ao incremento da produção placentária; isto é provável devido aos altos níveis de RNA mensageiro da leptina, na pré-eclâmpsia, em resposta a citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral α e interleucina 1 (MISE et al., 1998) e também à isquemia placentária (BAJORIA et al., 2002).

Vários estudos sugerem que nas diabéticas insulino-dependentes, a concentração de leptina materna é comparável àquelas sem diabetes (STOCK & BREMME, 1998; LEWANDOWSKI et al., 1999; KAUTZKY-WILLER et al., 2001); e em pacientes com diabetes gestacional, esses níveis são mais altos do que nas diabéticas tipo 1 e nas com tolerância normal à glicose (KAUTZKY-WILLER et al., 2001; VITORATOS et al., 2001). FESTA et al (1999) encontraram níveis de leptina materna mais baixos nas pacientes com diabetes gestacional do que nas normais com adiposidade e níveis de insulina similares.

A despeito da ausência de uma diferença entre os níveis de leptina livre e ligada, as diabéticas tipo 1 têm um aumento significativo de receptores de leptina solúveis, que estão mais aumentados no terceiro trimestre quando comparado com gestantes normais (LEWANDOWSKI et al., 1999). Esse aumento no terceiro trimestre não aparece no grupo normal, ao invés disso, há uma queda no nível dos receptores de

leptina solúveis. Houve uma relação linear entre os níveis de receptores solúveis e o IMC no grupo das diabéticas. Os altos níveis de receptores de leptina solúveis no diabetes tipo 1 pode ser uma consequência direta da insulina; os receptores de leptina solúveis têm uma alta afinidade pela leptina podendo inibir a ligação desta ao receptor de membrana (LIU et al., 1997). Pode, então, ser postulado que altos níveis de receptores de leptina solúveis no diabetes tipo 1 podem fornecer um mecanismo de resistência à ação da leptina e então desencadear um excessivo ganho de peso (BAJORIA et al., 2002). Em gestantes com e sem diabetes tipo 1 com concentrações similares de leptina materna, o RNA mensageiro de leptina placentária são de 3 a 5 vezes mais altas naquelas que necessitam de uso crônico de insulina durante o período gestacional do que em controles normais (LEPERCQ et al., 1998).

Gestantes com diabetes tipo 2 apresentam resistência à insulina mais importante e secreção anormal de insulina quando comparadas com gestantes normais; então hiperleptinemia poderia refletir um aumento de tecido adiposo ou alteração na regulação da secreção de leptina ou parte da síndrome de resistência à insulina do diabetes tipo 2 (BAJORIA et al, 2002).

O entendimento dos mecanismos dos diferentes níveis de leptina materna no diabetes tipo 1 e tipo 2 permanecem obscuros. É possível que possa ser atribuído às diferenças nos níveis de insulina e à potencial interação entre receptores solúveis de leptina, insulina e secreção de leptina (TURPEINEM et al., 1997; MULLER et al., 1997).

Quando avaliados fetos com crescimento intra-uterino restrito (CIUR) comparados com fetos adequados e grandes para a idade gestacional, os níveis de leptina materna e placentária foram mais altos (LEPERCQ et al., 2001). LEA et al. (1998) encontraram níveis placentários e em sangue de cordão diminuídos nas gestações complicadas com CIUR.

Avaliados em conjunto, esses achados sugerem que a gravidez se apresente como um estado de hiperleptinemia fisiológica, particularmente durante o segundo e terceiro trimestres. No entanto a causa e a função do aumento da leptina durante a gestação ainda não estão claros. Este estado de hiperleptinemia não está associado à diminuição da ingestão alimentar ou redução da atividade metabólica, pelo contrário, é um estado hipermetabólico com um aumento de gordura e peso, e alteração no sistema neuroendócrino; conseqüentemente, isto sugere que este seja um estado de resistência à leptina a nível hipotalâmico comparável ao que ocorre na obesidade. Este estado de resistência à leptina pode também resultar de alterações no padrão de expressão das formas longas e curtas dos receptores de leptina hipotalâmicos (HOGGARD et al., 2000; GARCIA et al., 2000), o que levaria à irresponsividade destes receptores visando suprir os estoques energéticos, e então preparar a mulher para o stress durante o parto e adequada lactação posteriormente. Após o parto a queda dos níveis de leptina estimula o aumento rápido de energia (KRATZCH et al, 2000; BAJORIA et al, 2002).

2.1.3 Leptina placentária

O trofoblasto placentário humano produz vários hormônios e citocinas tais como estradiol, progesterona, HCG, hormônio lactogênio placentário, fator de necrose tumoral α e interleucina 6. A produção dessas substâncias é regulada por vários fatores: o HCG é estimulado pelo GnRH, agentes β -adrenérgicos e suprimido pela prolactina. Esses hormônios e citocinas têm um papel essencial na manutenção da gestação e na adaptação feto-materna da gravidez (YURA et al, 1998b; MOUZON et al, 2001).

Em 1997, MASUZAKI et al. demonstraram a produção de leptina por tecido não-adiposo. Foi o primeiro estudo a demonstrar a síntese e secreção de leptina pelo trofoblasto placentário e pelas células do âmnio tanto *in vivo* quanto *in vitro*. A partir deste estudo a leptina entra para o rol de hormônios placentários. SEÑARIS et al., em 1997, comprovam que a leptina é sintetizada, como uma variante idêntica da leptina humana recombinante, nas células do sinciotrofoblasto da placenta humana.

A placenta é tanto uma fonte quanto o alvo da ação da leptina (HASSINK et al., 1997; HENSON et al., 1998). A leptina placentária é idêntica à derivada do tecido adiposo em termos de tamanho, carga e imunorreatividade, entretanto a seqüência de DNA na região do loco 5, que é importante para a transcrição do gene da leptina nas células trofoblásticas, é diferente daquelas do tecido adiposo (EBIHARA et al.,

1997; BI et al., 1997); é provável que um acréscimo específico no gene da leptina nas células trofoblásticas não seja ativo nos adipócitos e esteja presente no trofoblasto (BI et al., 1997). A presença de leptina e seus receptores na placenta sugerem que a leptina possa agir pelas vias autócrina ou parácrina na placenta humana (LEPERCQ & MOUZON, 2002).

A leptina e seu RNA mensageiro estão localizados no sinciciotrofoblasto na interface materna e sua expressão é comparável à do tecido adiposo. O gene da leptina é também expresso nas células do endotélio vascular que estão em contato direto com o sangue fetal (HASSINK et al., 1997; BORDNER et al., 1999; LEA et al., 1998).

Nas gestantes, a leptina é sintetizada e secretada pelo trofoblasto placentário na circulação materna e feto-placentária (YURA et al, 1998b; LEPERCQ et al., 2001). A secreção de leptina pelo tecido coriônico no primeiro trimestre foi 50 vezes maior do que no tecido placentário a termo; esta diferença de secreção de leptina é compatível com a diferença de expressão do gene no tecido coriônico de primeiro trimestre e tecido placentário a termo (YURA et al, 1998a).

HENSON et al. (1998) encontraram declínio no RNA mensageiro placentário da leptina com o avançar da gestação e consideraram a possibilidade de que o aumento da leptina circulante materna com o avanço da gestação se deva a presença de uma proteína ligadora de leptina, expressa, preferencialmente no período gestacional.

A função da leptina e dos receptores de leptina na placenta humana ainda não está clara. Entretanto, a leptina deve ter um envolvimento na invasão trofoblástica das artérias espiraladas. A expressão da leptina e seus receptores nas células do citotrofoblasto sugerem que esta deva estar envolvida no aumento da atividade ou na síntese das moléculas que regulam a invasão trofoblástica (KAUFMANN & CASTELLUCI, 1997).

Enquanto os receptores de leptina ligados à membrana podem estar envolvidos na regulação autócrina da produção placentária da leptina, os receptores solúveis devem servir como transportadores da leptina para o tecido fetal (SCHULZ et al., 2000).

O peso placentário é fortemente relacionado aos níveis de leptina no sangue arterial e venoso de cordão (SCHUBRING et al., 1997; SCHUBRING et al., 1999; SCHUBRING et al., 1998; CLAPP et al., 2000; GEARY et al., 1999; SCHULZ et al., 2000), indicando um possível mecanismo pelo qual a placenta possa regular o seu próprio crescimento. CASTRO (2002) não encontrou correlação entre os níveis de leptina em sangue de cordão e o peso placentário. O mecanismo pelo qual isso ocorre é desconhecido, entretanto é possível que possa ser pelo estímulo a angiogênese placentária como demonstrado em cultura de células endoteliais (SIERRA-HONIGMANN et al., 1998).

A placenta é uma fonte de leptina para o crescimento fetal, e a leptina placentária deve ser um fator de desenvolvimento fetal intra-útero (XIAOMING et al., 2001; SCHULZ et al., 2000; HASSINK et al., 1997).

Leptina placentária pode também ter uma ação autócrina local imunomoduladora ou antiinflamatória (TAKAHASHI et al., 1999). Gestações levadas a termo com sucesso estão associadas à diminuição de citocinas pró-inflamatórias intra-útero tais como fator de necrose tumoral α (TNF α) e interleucina 1 (IL-1) e a leptina pode funcionar como imunomodulador local na interface materno-fetal (LEA et al., 1997; TAKAHASHI et al., 1999).

Estrógenos, hipóxia e insulina são os principais fatores conhecidos pelo aumento da produção placentária de leptina (LEPERCQ & MOUZON, 2002). A produção de leptina pela placenta é acentuadamente aumentada nas pacientes com pré-eclâmpsia grave associada com hipóxia placentária (MISE et al., 1998) e em pacientes com diabetes (LEPERCQ et al., 1998). Concentrações elevadas também são encontradas em pacientes com doença trofoblástica gestacional, mola hidatiforme e coriocarcinoma (MASUZAKI et al., 1997; SAGAWA et al., 1997).

2.1.4 Leptina fetal

Leptina tem sido implicada como um novo e importante fator de crescimento fetal e desenvolvimento neonatal (HASSINK et al., 1997; MANTZOROS et al., 1998), já

que vários estudos têm demonstrado uma correlação positiva entre os níveis de leptina em sangue de cordão e peso ao nascimento (HASSINK et al., 1997; SCHUBRING et al., 1997; GOMEZ et al., 1999; SIVAN et al., 1997; CASTRO, 2002).

Leptina tem sido detectada no tecido adiposo subcutâneo imaturo em desenvolvimento desde 6-10 semanas de gestação (ATANASOVA & POPOVA, 2000), também é expressa nos adipócitos maduros do tecido adiposo branco e em células imaturas que passarão pela conversão adiposa. Portanto, a leptina fetal origina-se de diferentes células adiposas (KRATZSCH et al., 2000). É detectada em sangue de cordão desde 18 semanas de gestação e é derivada do tecido fetal ou placentário (JAQUET et al., 1998). Os níveis de leptina no sangue de cordão são comparáveis aos dos adultos, sugerindo produção significativa de leptina durante o desenvolvimento fetal (MOUNZIH et al., 1998). Seus níveis correlacionam com a idade gestacional (IG), o que é consistente com o desenvolvimento e acúmulo de tecido adiposo fetal (OGUEH et al., 2000).

Vários autores têm demonstrado concentrações de leptina mais altas no sangue de cordão venoso quando comparado com o sangue arterial (YURA et al., 1998a; LINNEMAN et al., 2001; CASTRO, 2002). Isso indica que a leptina placentária é importante para o crescimento e desenvolvimento fetal, entretanto uma possível contribuição de leptina fetal não pode ser excluída (ASHWORTH et al., 2000). Já SCHUBRING et al. (1997) encontraram níveis de leptina arterial maiores do que

venosa e sugerem que a síntese de leptina seja mais alta no feto do que na placenta funcionando como marcador da expressão da massa adiposa.

Peso placentário é fortemente relacionado aos níveis de leptina no sangue de cordão arterial e venoso, sugerindo uma auto-regulação do crescimento placentário (MATSUDA et al., 1997; KOISTINEN et al., 1997; SCHUBRING et al., 1997; GEARY et al., 1999; ONG et al., 1999; VARVARIGOU et al., 1999). É possível que o mecanismo pelo qual isto ocorra seja o estímulo da angiogênese placentária pela leptina como mostrado em cultura de células venosas endoteliais (BOULOUMIÉ et al., 1998; SIERRA-HONIGMANN et al., 1998).

A associação entre peso fetal e níveis de leptina no cordão umbilical em gestações normais e patológicas sugere que a massa adiposa fetal possa contribuir na síntese de leptina fetal. Esses níveis são independentes da produção placentária e, conseqüentemente, podem ser considerados como marcador da massa adiposa fetal (BAJORIA et al., 2002). Os altos níveis de leptina placentária junto com as baixas concentrações circulantes de leptina nos fetos com CIUR quando comparados com os grandes para a idade gestacional (GIG), indicam que a principal fonte de leptina circulante é o tecido adiposo fetal (LEPERCQ et al., 2001). A concentração de leptina na placenta e sangue de cordão está diminuída em gestações complicadas por CIUR e aumentada nas com diabetes (LEA et al., 1998).

TAKAHASHI et al. (2002) investigaram a correlação entre secreção de leptina e gasometria em sangue de cordão e encontraram aumento da secreção de leptina associado à hipercapnia, marcador de estresse agudo. Discutem os achados de aumento dos níveis de leptina no CIUR encontrados por alguns autores (SHEKHAWAT et al., 1998; HYTINANTTI et al., 2000) e a correlação positiva entre os níveis de leptina e tecido adiposo fetais nos casos de CIUR grave. Concluem que o CIUR induz condições de hipóxia aguda e crônica levando a alteração nos níveis de leptina no sangue de cordão e, portanto, a secreção de leptina na circulação feto-placentária deve ter duas vias importantes: como hormônio relacionado ao estresse agudo, e outra, à massa adiposa fetal. CETIN et al. (2000) encontraram concentração de leptina significativamente mais alta nos fetos adequados para a idade gestacional (AIG) quando comparado com fetos com CIUR após 34 semanas, mas, quando considerada a relação leptina/kilograma, não houve diferença significativa. Nos fetos com CIUR que apresentavam doppler e cardiotocografia alterados, a relação leptina/kilograma foi significativamente mais alta quando comparada com aqueles casos de CIUR com parâmetros biofísicos e bioquímicos normais, indicando relação entre concentração de leptina e tecido adiposo fetal. Os achados nos casos de CIUR com parâmetros alterados sugerem a presença de aumento da concentração de leptina associados com sinais de estresse fetal.

Existe correlação significativa entre peso ao nascimento, comprimento, circunferência cefálica, índice ponderal (IP), peso placentário e concentração de insulina com leptina em sangue de cordão ao nascimento (ONG et al., 1999; YANG

et al., 2000; VARVARIGOU et al., 1999). RN GIG apresentam níveis de leptina mais altos do que os AIG ou pequenos para a idade gestacional (PIG) (LEA et al., 1998; YANG et al., 2000; VARVARIGOU et al., 1999; WOLF et al., 2000). VARVARIGOU et al. (1999), em análise multivariada, demonstraram que apenas a classificação do crescimento intra-uterino permaneceu independentemente associada aos níveis de leptina de sangue de cordão quando os dados foram ajustados para peso ao nascimento, comprimento, peso placentário, níveis de leptina materna, insulina de sangue de cordão e classificação do crescimento fetal. Esses dados sugerem um envolvimento da leptina como regulador do crescimento fetal, porém, não pode ser excluída a possibilidade de que essa relação seja indireta e mediada através de outros fatores.

Altas concentrações de insulina no sangue de cordão estão associadas com altas concentrações de leptina no sangue de cordão e placenta (VARVARIGOU et al., 1999; WOLF et al., 2000; GROSS et al., 1998; LEPERCQ et al.; 1998). Isso indica que a insulinemia fetal deve aumentar as concentrações de leptina placentária que estimulam o crescimento fetal (ASHWORTH et al., 2000; KRATZCH et al.; 2000). WOLF et al. (2000) afirmam que independentemente do aumento de deposição de gordura, hiperinsulinemia fetal pode ser a causa de níveis elevados de leptina em neonatos GIG. Também foi observada correlação positiva entre peptídeo C e leptina em RN de mães saudáveis, enquanto essa relação não foi encontrada em RN de mães com diabetes tipo 1 e gestacional. Em ambos os grupos de RN de mães diabéticas, níveis de leptina de sangue de cordão foram três a quatro vezes maiores do que no

grupo controle (PERSSON et al., 1999). Outros investigadores consideraram que a produção de leptina pode não estar sob o controle da insulina fetal e fatores de crescimento *insulin-like*. (YANG et al., 2000).

Alguns estudos têm sugerido que a concentração de leptina plasmática fetal é mais alta no sexo feminino do que no masculino (MATSUDA et al., 1997; HASSINK et al., 1997; HELLAND et al., 1998), enquanto outros não têm confirmado esse achado (KOISTINEN et al., 1997; SCHUBRING et al., 1997; HARIGAYA et al., 1997; YURA et al., 1998b). MATSUDA et al. (1997) sugerem que possíveis diferenças na concentração de leptina possam se dever a causas genéticas, já que no seu estudo não houve diferenças no peso ao nascimento, relação peso/altura, conteúdo e distribuição de gordura corporal, concentrações séricas de estrogênio e testosterona entre RN do sexo feminino e masculino.

Concentrações de leptina no sangue de cordão também são influenciadas pelo tipo de parto, sendo mais elevadas nos partos via vaginal quando comparadas àquelas verificadas nos partos via alta (YOSHIMITSU et al., 2000). A presença de diferença do nível de leptina veno-arterial em partos vaginais e ausência de tal diferença nos partos via alta evidenciam liberação de leptina placentária em resposta aos altos níveis de cortisol e/ou hipóxia causada pelas contrações durante o trabalho de parto (BAJORIA et al., 2002).

Quanto ao uso de corticóide antes do parto, foi observado que os RN prematuros apresentaram elevação de três vezes nos níveis de leptina em sangue de cordão quando receberam esse tratamento comparado com RN da mesma idade gestacional e que não o receberam (SHEKHAWAT et al., 1998). Esse achado confirma o efeito estimulante dos esteróides na produção de leptina (LINNEMANN et al., 2001).

2.2 Crescimento fetal

2.2.1 Macrossomia

A regulação do crescimento fetal é complexa e multifatorial. Diversos fatores, incluindo condições intrínsecas fetais assim como maternos e fatores ambientais, precedem os desvios de crescimento intra-útero. Os mecanismos de controle do crescimento intra-uterino são incompletamente entendidos, mas uma interação de fatores endócrinos maternos, placentários e fetais são provavelmente os determinantes da divisão de nutrientes, velocidade de proliferação e maturação das células fetais (CHRISTOU et al., 2001).

Macrossomia fetal é uma condição heterogênea em termos de definição e fatores etiológicos. Vários fatores podem estar envolvidos, estes são complexos e sua influência relativa é mal conhecida. Além disso, o prognóstico imediato e a longo prazo poderia ser influenciado por estes fatores (LEPERCQ et al., 2000).

Macrossomia fetal tem sido definida como peso ao nascimento de pelo menos 4 000 a 4 500g. Apesar de ser fácil a determinação de peso ao nascimento este critério não leva em consideração a idade gestacional, podendo resultar em erro de classificação, por não contemplar os recém-nascidos com idade gestacional menor que 37 semanas. Quando se define macrossomia como fetos GIG (percentil > 90 para determinada idade gestacional), contorna-se esse problema. Entretanto, devido ao fenótipo da macrossomia parecer ser variável, a definição clássica, que é baseada no peso e idade gestacional, pode não ser apropriada. De fato, os recém-nascidos diferem em termos de medidas antropométricas e composição corporal (CATALANO et al., 1992).

A razão peso/comprimento poderia ser de valor na identificação do crescimento fetal anormal, especialmente se conjugado à idade gestacional (LEPERCQ et al., 1999). O índice ponderal tem sido proposto com a finalidade de descrever melhor o crescimento fetal, permitindo a distinção de vários grupos de macrossomia. Essa distinção é muito relevante porque a macrossomia fetal é heterogênea em termos de etiologia e conseqüências (LEPERCQ et al., 1999). É fácil de ser calculado e relativamente livre de variações quanto ao sexo e etnia (WALTHER et al., 1982; MILLER et al., 1971).

MILLER et al (1971) propõem a identificação de quatro padrões anormais de crescimento fetal – curto para a idade gestacional, crescimento desproporcional, redução excessiva de massa corporal e acúmulo excessivo de massa corporal – baseados no índice ponderal ($\text{peso/comprimento}^3 \times 100$) distribuídos em percentis de

acordo com a idade gestacional. LEPERCQ et al. (1999) classificaram os fetos GIG de mães não diabéticas em simétricos e assimétricos, considerando como assimétricos aqueles em que o índice ponderal está acima do percentil 97. Não encontraram diferenças nos pesos dos recém-nascidos e placentários, IG, glicemia entre os simétricos e assimétricos, enquanto insulina, IGF I, leptina foram maiores entre os GIG assimétricos quando comparados com os simétricos e AIG. Sugerem que a macrossomia fetal assimétrica deve ser causada por um ambiente intra-uterino anormal e a macrossomia simétrica deve estar relacionada a fatores genéticos, já que as mães dos GIG simétricos eram maiores. Além disso, validam o IP como um bom parâmetro de macrossomia porque ele mostrou que os GIG simétricos e assimétricos são fenotipicamente e metabolicamente heterogêneos.

Quanto à composição corporal, deve-se considerar a relação de massa magra e adiposa. A massa magra representa 86% do peso ao nascimento e explica 83% de sua variação e a massa adiposa representa 14% do peso ao nascimento e explica 46% de sua variação (CATALANO et al., 1992). A leptina foi proposta como marcador de massa adiposa devido à correlação entre peso ao nascimento, massa adiposa e leptinemia em sangue de cordão (SIVAN et al., 1997; CLAPP et al., 1998). LEPERCQ et al. (2001) avaliaram se a leptina de sangue de cordão estava relacionada ao tecido adiposo fetal considerando peso ao nascimento, idade gestacional e índice ponderal. Esse índice foi escolhido como marcador de adiposidade.

Dentre os fatores que se associam à macrosomia, o diabetes é o mais bem estudado, no entanto explica apenas 20% dos casos (LEPERCQ et al., 2000). Nesse grupo, observam-se hiperinsulinemia e hiperleptinemia (LEPERCQ et al., 1998). A macrosomia predomina na extremidade superior do tronco, com aumento significativo do perímetro escapular, explicando, assim, o risco de distócia de ombro (MODANLOU et al., 1982). A massa adiposa é mais importante em relação ao peso corporal total, sendo responsável por 25 a 30% do peso corporal (LAPILLONNE et al., 1997).

Outros fatores como estatura e peso maternos, ganho ponderal durante a gestação, paridade, estatura e peso paternos, sexo fetal, idade gestacional, fatores placentários e genéticos também influenciam o peso fetal. A massa magra é relacionada a fatores genéticos, enquanto a massa adiposa, ao ambiente intra-uterino (LEPERCQ et al., 2000).

Quanto à influência do genoma materno e fetal, certas variantes genéticas foram associadas a modulações na secreção de insulina. A mutação do gene da glucoquinase provoca uma falha na percepção da hiperglicemia pelas células beta pancreáticas, levando à secreção de insulina a partir de um limiar mais elevado de glicemia, provocando um estado de hiperglicemia crônica moderada. Além disso, a secreção basal de insulina está diminuída nos portadores dessa mutação. Quando a mutação foi herdada do pai, houve redução do peso fetal; quando a mãe era portadora da mutação, e, portanto, hiperglicêmica, houve aumento no peso médio ao nascimento,

e naqueles casos em que mãe e feto apresentavam essa mutação houve uma anulação do efeito (HATTERSLEY et al., 1998).

Na porção proximal do gene da insulina, existem regiões polimórficas cujas variantes dos alelos são associadas a um aumento ou diminuição da secreção de insulina. Essas variantes genéticas foram estudadas em recém-nascidos e foi observada uma associação positiva entre os polimorfismos ligados ao aumento da secreção de insulina e o peso fetal (DUNGER et al., 1998).

O principal regulador endócrino do crescimento fetal já estabelecido inclui a insulina e os IGF. É provável que a função da insulina seja permissiva no crescimento fetal (MILNER et al., 1996). A macrossomia é classicamente atribuída ao hiperinsulinismo fetal reacional à glicemia materna, em razão do efeito anabolizante da insulina (PEDERSEN, 1954). A glicose não seria a única causa. Além dela foram observadas correlações entre as concentrações maternas de aminoácidos, triglicérides, ácidos graxos livres e peptídeo C. Esses substratos atravessando a placenta poderiam modular a secreção de insulina, a sensibilidade fetal à insulina repercutindo, assim, no crescimento fetal (GIUDICE et al., 1995). Hiperinsulinemia fetal também tem sido descrita em fetos macrossômicos de mulheres não diabéticas, sugerindo um envolvimento da insulina no crescimento fetal, independentemente de hiperglicemia materna (HOEGSBERG et al., 1993). O nível de IGF I no cordão correlaciona bem com peso ao nascimento (GIUDICE et al., 1995; VERHAEGHE et al., 1993), enquanto os níveis de IGF II se correlacionam fracamente (WIZNITZER

et al., 1998). Estudos em camundongos têm demonstrado que IGF I é um fator promotor de crescimento dominante na fase de crescimento rápido na gestação tardia (BAKER et al., 1993) e IGF II só é importante no crescimento fetal no início da gestação (DECHIARA et al., 1990).

2.2.2 Crescimento fetal e leptina

A leptina também tem sido associada ao crescimento fetal intra-uterino, no entanto, o mecanismo pelo qual se dá esta relação não está bem estabelecido; esta associação pode refletir uma simples relação com massa adiposa ou envolvimento ativo no crescimento fetal (CINAZ et al., 1999; SHEKHAT et al., 1998; KOISTINEN et al., 1997; HARIGAYA et al., 1997).

HARIGAYA et al. (1997) avaliaram fetos FIG, AIG e GIG. Entre os últimos, foram incluídos fetos de mães diabéticas, sendo encontrada correlação positiva entre a concentração de leptina em sangue de cordão e peso ao nascimento. Também se verificou essa correlação quando considerado o índice ponderal, sugerindo a presença de um sistema de realimentação no crescimento fetal em que a leptina deve estar envolvida.

KOISTINEN et al. (1997) estudaram um total de 50 RN (28 AIG, 9 GIG e 13 FIG), com o objetivo de avaliar se os diferentes padrões de crescimento se relacionam com

a secreção de leptina intra-útero. Dosaram a leptina na veia umbilical e no líquido amniótico e a insulina na veia umbilical. Houve diferença na concentração de leptina na veia umbilical, sendo maior nos GIG do que nos AIG e maior nos AIG do que nos FIG. No entanto, essa diferença desapareceu quando a concentração de leptina foi ajustada para diferenças absolutas ou relativas no peso ao nascimento, sugerindo que a massa de tecido adiposo é o maior determinante da secreção de leptina intra-útero. A correlação entre leptina e insulina permaneceu significativa tanto para peso absoluto quanto para peso relativo, sugerindo que a insulina tenha uma contribuição direta na secreção de leptina. No líquido amniótico, a concentração de leptina foi maior nos GIG do que nos AIG, indicando que o rim fetal secreta leptina proporcionalmente aos níveis séricos.

VARVARIGOU et al (1999) também tiveram o objetivo de avaliar uma associação potencial entre concentração de leptina no cordão umbilical e crescimento fetal. Para tal, avaliaram 170 RN (25 FIG, 100 AIG e 45 GIG). Dosaram a leptina e insulina de sangue de cordão, arterial e venoso conjuntamente. Para determinar se o crescimento intra-uterino é independentemente associado à concentração de leptina em sangue de cordão, fizeram a análise multivariada e demonstraram que apenas a classificação do crescimento intra-uterino permaneceu associada aos níveis de leptina de sangue de cordão quando os dados foram ajustados para peso ao nascimento, comprimento, peso placentário, níveis de leptina materna, insulina de sangue de cordão e classificação do crescimento fetal. Em contraste, IP e concentração de leptina materna permaneceram como preditores marginalmente significativos da

concentração de leptina em sangue de cordão. Esses dados sugerem um envolvimento da leptina como regulador do crescimento fetal, porém, não pode ser excluída a possibilidade de que esta relação seja indireta e mediada através de outros fatores. Houve uma forte correlação positiva entre as concentrações de leptina e insulina indicando que a insulina pode influenciar os níveis de leptina.

WOLF et al. (2000) avaliaram se o nível de leptina se correlaciona com o peso fetal e se tal correlação é direta ou indiretamente mediada pela insulina ou hPL (hormônio lactogênio placentário). O hPL contribui com o crescimento fetal pelo estímulo de um estado catabólico materno na segunda metade da gestação, levando a elevação do nível de nutrientes na circulação materna o que resulta em aumento no suprimento fetal (HANDWERGER, 1991). Encontraram níveis de leptina fetal mais altos nos GIG quando comparados com os AIG e PIG, não demonstraram correlação entre hPL materno, leptina e insulina fetal. Concluem que o hPL não está envolvido na regulação da insulina e leptina e sugerem que além da ação anabólica direta, parte do efeito da insulina no peso fetal é mediada pela leptina.

WIZNITZER et al. (2000) avaliaram 52 fetos GIG com o objetivo de determinar a relação entre leptina, IGF I e insulina na macrosomia fetal. Encontraram correlação entre leptina de cordão, IGF I e peso ao nascimento e não encontraram correlação entre insulina de cordão e peso ao nascimento. Utilizando a análise de regressão múltipla na determinação dos fatores de risco para macrosomia fetal, o fator de risco independentemente associado foi a concentração de leptina no sangue de

cordão. Entretanto, o mecanismo pelo qual a leptina regula o crescimento permanece indeterminado.

CHRISTOU et al. (2001) realizaram estudo com o objetivo de determinar se o envolvimento da leptina no crescimento fetal é mediado pelo sistema IGF ou se a leptina tem um envolvimento independente na determinação do crescimento fetal; encontraram que tanto a leptina quanto IGF I são preditores independentes de peso ao nascimento e a correlação positiva entre leptina e peso ao nascimento é independente tanto da insulina quanto do sistema IGF. Para determinar se a leptina está diretamente implicada no crescimento fetal, ou se simplesmente representa um marcador de nutrição, são necessários outros estudos.

3 OBJETIVOS

Principal:

Verificar se existe correlação entre índice ponderal neonatal e a concentração de leptina no sangue materno e no cordão umbilical.

Secundário:

Verificar se existe correlação entre a concentração de leptina materna e fetal na presença de macrossomia fetal.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

As pacientes deste estudo foram selecionadas entre as parturientes atendidas na Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de março de 2001 a fevereiro de 2003.

As pacientes foram divididas em dois grupos de estudo segundo critérios de inclusão e exclusão: grupo controle e grupo de recém-nascidos macrossômicos. Todas as pacientes incluídas no estudo aceitaram participar deste com concordância verbal e escrita, de acordo com os termos do consentimento pós-informado apresentado no anexo 1.

Para a caracterização da amostra, foram obtidos os seguintes dados: idade, paridade, estatura materna, peso materno inicial e final, índice de massa corporal inicial, final e sua variação (TAB. 2); idade gestacional calculada pela data da última menstruação e confirmada por ultra-som.

4.1.1 Grupo Controle

Composto por 30 gestantes saudáveis, sem intercorrências clínicas, admitidas para cesariana por indicações obstétricas diversas e idade gestacional maior ou igual a 34 semanas, quando os níveis de leptina alcançam um platô (TAMURA et al., 1998).

4.1.2 Grupo Estudo

Composto por 31 gestantes cujos fetos foram considerados macrosômicos ao nascer, isto é, que apresentaram índice ponderal no percentil igual ou maior que 90, segundo curva proposta por MILLER e HASSANEIN em 1970 (GRAF. 1).

Foram excluídas, em ambos os grupos, as pacientes que apresentavam alguma das condições capazes de alterar os níveis circulantes de leptina: trabalho de parto, síndromes hipertensivas, CIUR, uso de esteróides, endocrinopatias, gemelaridade, malformações.

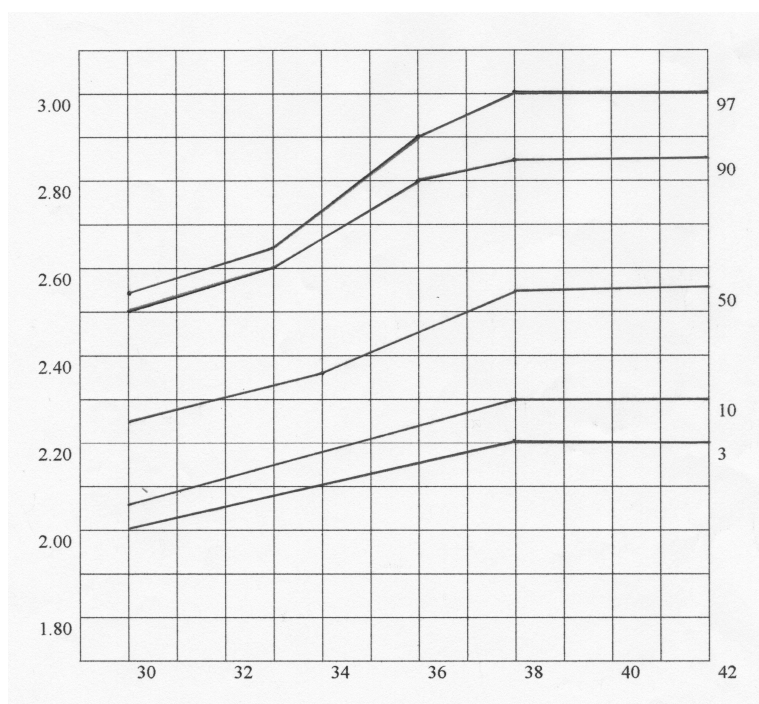


GRÁFICO 1 – Distribuição do índice ponderal, por percentil, em grupo de recém-nascidos de acordo com a idade gestacional. (modificado de MILLER, H.C. & HASSANEIN, K., 1971).

4.2 Métodos

Trata-se de estudo transversal em que, no momento do parto, foram coletadas amostras de sangue materno e do cordão umbilical para posterior dosagem dos níveis séricos de leptina.

Foi realizada a determinação da concentração sérica de leptina materna, fetal arterial e venosa e calculada a diferença entre as dosagens séricas de leptina obtidas no sangue de cordão (Δ art-ven).

4.2.1 Dosagem da leptina materna e fetal

A dosagem de leptina compreendeu quatro etapas: coleta, processamento, armazenamento e análise laboratorial.

4.2.1.1 Coleta

Uma amostra de aproximadamente 3 ml de sangue materno foi obtida por punção de veia superficial no membro superior, imediatamente antes do parto, em frasco sem anticoagulante.

O sangue de cordão foi colhido imediatamente após o nascimento. Para este procedimento foi realizada a dupla clampagem do cordão umbilical. Inicialmente foi puncionada uma das artérias e, em seguida, a veia umbilical. Volume aproximado de 3 ml foi colhido em frascos sem anticoagulante.

4.2.1.2 - Processamento

As amostras de soro foram obtidas através de centrifugação por um período de 10 minutos, empregando-se a velocidade de 4000 rpm, em centrífuga refrigerada a quatro graus centígrados.

A seguir, o soro foi pipetado com ponteiros descartáveis em alíquotas de aproximadamente 1,0 ml, em dois tubos de polietileno, tipo *EPPENDORF*[®] com capacidade para 2,0 ml, pré-identificados como materno, fetal arterial e fetal venoso.

4.2.1.3 Armazenamento

O material devidamente identificado foi armazenado em *container* de nitrogênio líquido no laboratório do Centro de Medicina Fetal da UFMG. Posteriormente, foi transportado em gelo seco, acondicionado em caixa de isopor lacrada, para o setor de

endocrinologia do Laboratório Hermes Pardini onde foi devidamente estocado em *freezer* a menos 80 graus centígrados até a realização da análise laboratorial.

4.2.1.4 Análise Laboratorial

A dosagem das concentrações de leptina foi realizada através de radioimunoensaio convencional (RIA), utilizando-se o *Human Leptin RIA kit* – catálogo # HL-81K, fabricado por *Linco Research, Inc.*, com sensibilidade de 0,5 ng/ml e coeficiente médio de variação inter e intra-ensaio de 4,50% e 4,98%, respectivamente. O volume da amostra biológica empregado para a dosagem foi de 100 µl.

4.2.2 – Cálculo do Índice Ponderal

Os recém-nascidos foram avaliados quanto ao sexo, peso e estatura. O peso foi aferido, ainda no bloco obstétrico, em balança digital marca FILIZOLA[®], com precisão de 5 g. A estatura, em centímetros, foi obtida no primeiro exame realizado pelo pediatra nas primeiras quatro horas de vida.

Utilizando esses dados foi calculado o índice ponderal pela seguinte fórmula:

$$IP = \frac{\text{Peso}}{\text{Estatura}^3} \times 100$$

De posse do IP e de acordo com a idade gestacional, foi avaliado o percentil do IP utilizando-se a curva proposta por MILLER & HASSANEIN em 1970. O percentil do IP foi o critério empregado para a divisão dos grupos em estudo e controle. Os recém-nascidos que apresentavam percentil do IP ≥ 90 foram classificados como macrossômicos e aqueles cujo percentil do IP situava-se entre 10 e 90, como controles.

4.2.3 Análise Estatística

A análise dos dados foi executada empregando-se o programa *SAS INSTITUTE INC*[®], versão 5 de 1985.

As medidas descritivas são apresentadas em porcentagens e tabelas com a média, mínimo, máximo e desvio padrão (DP). O valor de **n** refere-se ao tamanho da amostra avaliada.

Com o objetivo de comparar os grupos quanto ao sexo, utilizou-se o teste Qui-quadrado.

As comparações entre os dois grupos em relação às variáveis idade, altura, peso, IMC, diferença de IMC, peso do recém-nascido e índice ponderal foram realizadas utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes.

Em algumas situações (número de gestações e de partos, idade gestacional, estatura do recém-nascido e dosagem de leptina) não foi possível a utilização do teste t de Student. Nesses casos, a comparação entre os grupos foi realizada através do teste Mann-Whitney.

Na avaliação da correlação entre índice ponderal e dosagem de leptina, utilizou-se a correlação de Pearson.

Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

5 RESULTADOS

Não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos estudados no que diz respeito à idade, paridade, estatura materna, peso materno inicial e final, IMC materno inicial e final, variação do IMC, sexo do recém-nascido.

TABELA 1

Análise descritiva das pacientes quanto à idade, número de gestações e número de partos nos grupos estudo e controle

Variável	Grupo	Medidas descritivas					p
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	DP	
Idade	G1	16,0	36,0	28,5	27,0	6,2	0,570 G1 = G2
	G2	15,0	39,0	27,0	27,9	6,2	
Nº de gestações	G1	1,0	5,0	2,0	2,1	1,1	0,342 G1 = G2
	G2	1,0	6,0	2,0	2,6	1,6	
Nº de partos	G1	0,0	4,0	1,0	1,0	1,1	0,322 G1 = G2
	G2	0,0	5,0	1,0	1,3	1,4	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste t de Student para amostras independentes.

Legenda: G1 → controle; G2 → macrossômicos.

Na TAB. 1, observa-se que, no grupo controle, a idade materna variou de 16 a 36 anos, com média igual a 27 anos e desvio-padrão de 6,2 anos. No grupo de macrossômicos, a variação foi de 15 a 39 anos, com média de 27,9 anos e desvio-padrão de 6,2 anos. Quanto à paridade, foi constatada similaridade entre os dois grupos.

TABELA 2

Análise descritiva das pacientes quanto à estatura, peso e IMC materno nos grupos estudo e controle

Variável	Grupo	Medidas descritivas					p
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	DP	
Estatura	G1	1,5	1,8	1,6	1,6	0,1	0,587 G1 = G2
	G2	1,5	1,8	1,6	1,6	0,1	
Peso inicial	G1	44,0	90,0	58,5	59,9	10,4	0,069 G1 = G2
	G2	46,0	105,0	61,5	66,0	14,7	
Peso final	G1	50,5	94,9	72,7	72,8	10,1	0,099 G1 = G2
	G2	55,5	113,7	77,4	78,2	14,4	
IMC inicial	G1	17,2	31,6	22,9	23,4	4,0	0,107 G1 = G2
	G2	17,7	40,1	23,4	25,3	5,2	
IMC Final	G1	20,3	35,9	29,1	28,4	4,2	0,194 G1 = G2
	G2	22,7	42,3	29,1	30,0	5,0	
Δ IMC	G1	1,5	10,8	5,0	5,1	2,2	0,417 G1 = G2
	G2	0,8	8,9	4,5	4,6	2,2	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste t de Student para amostras independentes.

Legenda: G1 → controle; G2 → macrossômicos.

Não foram constatadas diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito às seguintes características maternas: estatura, peso inicial e final, IMC inicial e final e variação do IMC. No entanto, foi constatada tendência a valores superiores no grupo macrossômico quanto ao peso inicial e final, como mostrado na TAB. 2.

Como pode ser observado na TAB. 3, o grupo controle apresentou idade gestacional significativamente inferior quando comparado ao grupo estudo. Nenhum dos dois grupos incluía pacientes com idade gestacional inferior a 34 semanas completas.

TABELA 3

Análise descritiva das pacientes quanto à idade gestacional nos grupos estudo e controle

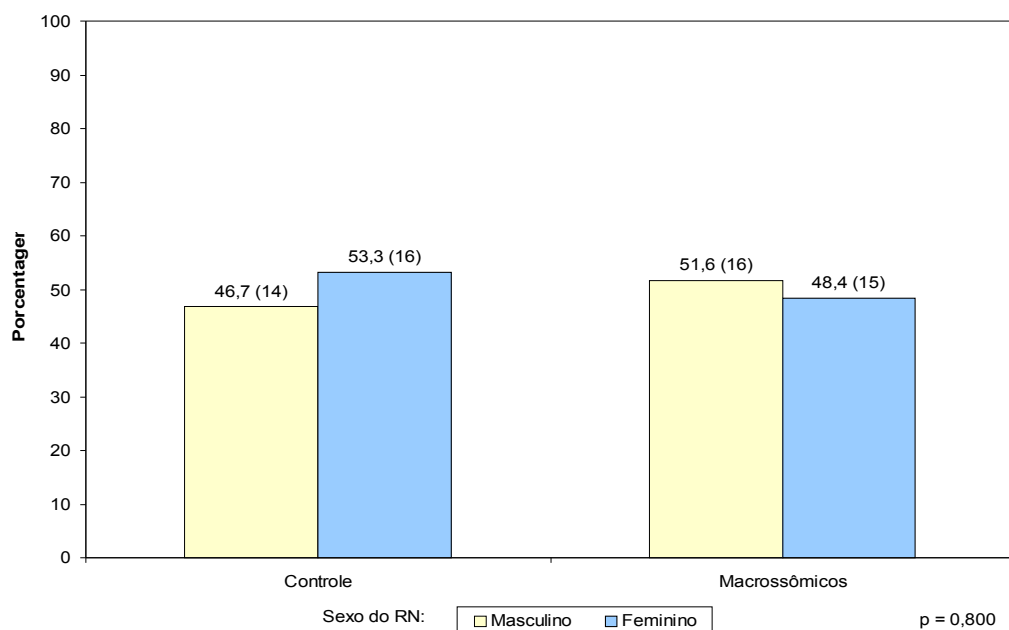
Grupo	Medidas descritivas					p
	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	DP	
G1	34,0	41,0	39,0	38,4	1,5	0,013 G1 < G2
G2	37,0	42,0	40,0	39,4	1,3	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Mann-Whitney.

Legenda: G1 → controle; G2 → macrossômicos.

Quanto ao sexo dos recém-nascidos, foi observado comportamento similar nos dois grupos (GRAF. 2).

Na TAB. 4 verifica-se que o peso e o índice ponderal dos recém-nascidos do grupo macrossômico foram significativamente superiores quando comparados aos do grupo controle, de acordo com o critério empregado na divisão dos grupos. O peso médio no grupo estudo foi de 3646,1 g e no grupo controle de 3158,8 g. Quanto ao índice ponderal médio, no grupo controle foi de 2,6 e no macrossômico de 3,1. Ressalta-se que não foi constatada diferença significativa entre os grupos quanto à estatura do recém-nascido.



Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado

GRÁFICO 2 - Caracterização das pacientes quanto ao sexo do recém-nascido nos grupos estudo e controle

TABELA 4

Análise descritiva das pacientes quanto ao peso, estatura e índice ponderal do recém-nascido nos grupos estudo e controle

Variável	Grupo	Medidas descritivas					P
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	DP	
Peso	G1	1569,0	4350,0	3260,0	3158,8	664,7	0,003 G1 < G2
	G2	2690,0	4915,0	3595,0	3646,1	558,5	
Estatura	G1	41,0	55,0	50,0	49,4	3,4	0,451 G1 = G2
	G2	45,0	54,0	50,0	49,2	2,4	
Índice Ponderal	G1	2,3	2,8	2,6	2,6	0,2	< 0,001 G1 < G2
	G2	2,9	3,5	3,0	3,1	0,2	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste t de Student para amostras independentes para peso e índice ponderal.

a probabilidade de significância refere-se ao teste Mann-Whitney para estatura

Legenda: G1 → controle; G2 → macrossômicos.

No que diz respeito à concentração de leptina (TAB. 5), os resultados mostraram similaridades entre os grupos: materna, fetal arterial, fetal venosa e diferença arterial e venosa (Δ art-ven).

TABELA 5
Caracterização dos pacientes quanto à concentração de leptina considerando-se os grupos estudo e controle

Leptina	Grupo	Medidas descritivas					P
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	DP	
Materna	G1	5,6	50,5	17,7	21,1	12,4	0,302 G1 = G2
	G2	0,3	51,9	15,0	18,4	12,9	
Fetal Artéria	G1	0,8	42,6	6,1	8,4	8,5	0,248 G1 = G2
	G2	0,2	40,8	7,4	10,9	9,5	
Fetal venosa	G1	1,2	40,5	6,7	9,0	8,4	0,242 G1 = G2
	G2	0,4	36,0	7,4	11,2	9,1	
Δ art-ven	G1	-16,3	10,7	-0,4	-0,6	3,8	0,530 G1 = G2
	G2	-8,8	4,8	-0,2	-0,4	2,1	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Mann-Whitney.

Legenda: G1 \rightarrow controle; G2 \rightarrow macrossômicos.

Quanto ao estudo da relação entre o índice ponderal e a dosagem de leptina, não foram identificadas correlações significativas. Verificou-se tendência de correlação positiva entre o índice ponderal e a dosagem de leptina fetal arterial no grupo de recém-nascidos macrossômicos (TAB. 6 e GRAF. 3).

TABELA 6

Avaliação da relação entre o índice ponderal e a concentração de leptina

Grupo	IP x Lep. Materna		IP x Lep. Fet. Arterial		IP x Lep. Fet. Venosa		IP x Δ art-ven	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Controle	-0,02	0,902	0,02	0,919	0,11	0,572	-0,23	0,290
Macrossômicos	0,30	0,107	0,32	0,084	0,29	0,108	0,14	0,477
Geral	0,01	0,944	0,14	0,317	0,16	0,267	-0,04	0,806

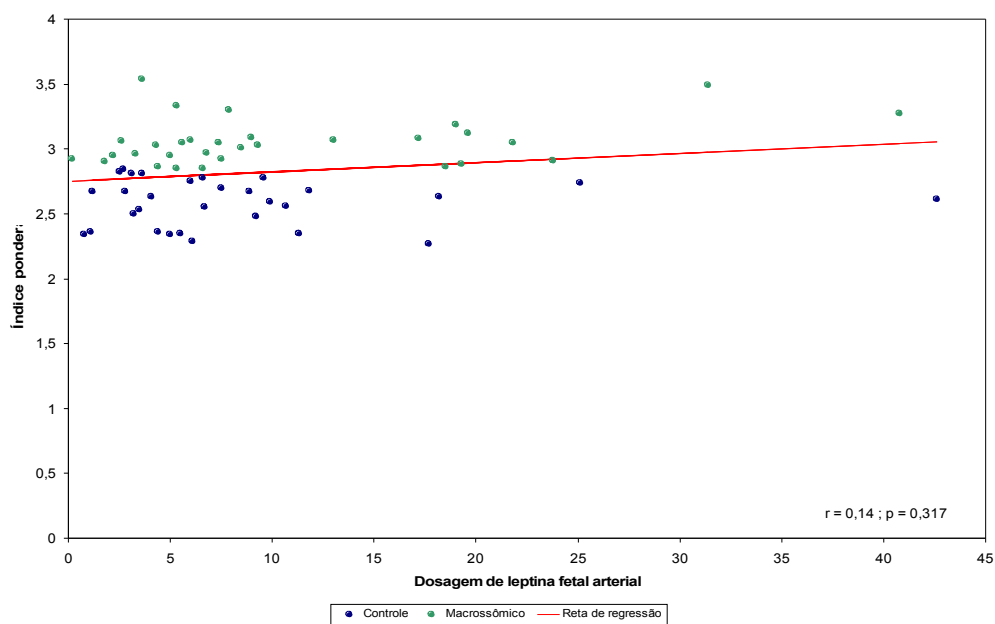


GRÁFICO 3 - Avaliação da relação entre o índice ponderal e a concentração da leptina fetal arterial nos grupos estudo e controle

6 COMENTÁRIOS

O crescimento fetal depende de várias condições, dentre elas aquelas intrínsecas fetais e aquelas relacionadas aos fatores maternos e ambientais (CHRISTOU et al., 2001). Considerando-se que as alterações de crescimento levam a conseqüências a curto e longo prazo é importante procurar esclarecer cada vez mais estes mecanismos para que se possa evitar as complicações destes desvios. A leptina tem sido associada ao crescimento fetal intra-uterino, sem, no entanto, estar esclarecido o mecanismo pelo qual se dá esta relação (CINAZ et al., 1999; SHEKHAT et al., 1998; KOISTINEN et al., 1997; HARIGAYA et al., 1997).

Com o objetivo de verificar se existe correlação entre a concentração de leptina materna e fetal com o índice ponderal, assim como com o seu desvio, a macrosomia, foi realizado este trabalho. A partir de um melhor entendimento da relação da leptina com o crescimento fetal, poderá, eventualmente, ocorrer impacto nas causas de morbidade e mortalidade perinatal causadas pelas alterações de crescimento.

Para a realização deste trabalho foi selecionado um grupo de pacientes sem qualquer fator de risco materno identificável, que posteriormente foram divididas em dois grupos; grupo de mães de RN macrossômicos ou não de acordo com o índice ponderal. Foram considerados fatores de exclusão todos aqueles já relatados como capazes de alterar os níveis circulantes de leptina.

O parto vaginal foi excluído, pois a leptina de sangue de cordão se encontra mais alta nestes partos provavelmente devido à liberação de leptina placentária em resposta

aos altos níveis de cortisol e/ou hipóxia causada pelas contrações durante o trabalho de parto (YOSHIMITSU et al., 2000; BAJORIA et al., 2002).

O uso de corticóide também foi fator de exclusão pelo seu efeito estimulante na produção de leptina (LINNEMANN et al., 2001), efeito este confirmado no trabalho de SHEKHAWAT et al. (1998) que encontraram níveis de leptina três vezes mais altos quando esse foi utilizado.

Os fetos com CIUR foram excluídos, pois eles apresentam altos níveis de leptina placentária junto com baixas concentrações circulantes de leptina relacionado à massa adiposa fetal diminuída (LEPERCQ et al., 2001). Nos casos de CIUR, severo em que está presente hipóxia aguda e crônica há aumento da concentração de leptina associados com o stress fetal (CETIN et al., 2000).

Nos casos de pré-eclâmpsia, os níveis maternos de leptina encontram-se elevados independentemente da massa corporal e, portanto, foram excluídos do estudo (MCCARTHY et al., 1999).

No diabetes, os níveis de leptina variam de acordo com a classificação deste: tipo 1, tipo 2 e diabetes gestacional. É possível que possa ser atribuído a diferenças nos níveis de insulina e a potencial interação entre receptores solúveis de leptina, insulina e secreção de leptina (TURPEINEM et al., 1997; MULLER et al., 1997). Portanto o diabetes também foi excluído do grupo estudado.

Quanto à idade gestacional só foram incluídos gestações no último trimestre devido ao comportamento da leptina já descrito anteriormente por vários autores durante o período gestacional: apresenta níveis mais altos durante a gestação se comparado às mulheres não-grávidas, aumentando especialmente durante o segundo trimestre, quando atingem um platô, e caem drasticamente no pós-parto (DOTSCH et al., 1999; HARDIE et al., 1997; MASUZAKI et al., 1997; TAMURA et al., 1998; SATTAR et al., 1998; SIVAN et al., 1998; SCHUBRING et al., 1998; TAMAS et al., 1998).

Os grupos foram comparados quanto ao sexo do RN, utilizando-se o teste Qui-quadrado, quanto à idade, altura, peso, IMC, diferença de IMC, peso do RN e índice ponderal pelo teste t de Student para amostras independentes, e quanto ao número de gestações, de partos, idade gestacional, estatura do RN e dosagem de leptina utilizou-se o teste de Mann-Whitney. A escolha de cada um destes testes se deveu à característica das variáveis estudadas.

Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à idade, paridade, estatura, peso inicial e final, IMC inicial e final e variação do IMC maternos; também não sendo encontrado diferença quanto ao sexo do RN, mostrando que não houve diferença dos grupos, exceto pela tendência a valores superiores no grupo dos macrossômicos quanto ao peso materno inicial e final (TAB 1, TAB 2 e GRAF 2). Não foi observada diferença entre os grupos estudados na concentração de leptina materna, o que reflete a similaridade entre os grupos em relação ao IMC materno.

Quanto à idade gestacional houve diferença significativa entre os grupos, porém os limites da IG incluídos no estudo pertencem a um período da gestação em que a concentração da leptina não apresenta diferença no seu comportamento: os níveis de leptina são mais altos durante o segundo e terceiro trimestre do que no primeiro trimestre, atingem um platô a partir do segundo trimestre e caem no pós-parto (MASUZAKI et al., 1997; TAMURA et al., 1998; DOTSCHE et al., 1999; SATTAR et al., 1998; SIVAN et al., 1998; SCHUBRING et al., 1998; TAMAS et al., 1998).

Na avaliação da correlação entre índice ponderal e dosagem de leptina, utilizou-se a correlação de Pearson (r), que tem como objetivo avaliar a força da relação linear entre as variáveis.

Não foi encontrada correlação entre a concentração de leptina materna e o índice ponderal, o que está de acordo com os achados de SCHUBRING et al. (1997) e KIREL et al. (2000). Considerando que a concentração de leptina materna circulante reflete a soma da quantidade secretada pelo tecido adiposo e a produção placentária (REITMAN et al., 2001); que 95% da leptina produzida na placenta é liberada na circulação materna (LEPERCQ et al., 2001), e que os principais fatores conhecidos responsáveis pelo aumento da produção placentária de leptina são os estrógenos, hipóxia e insulina (LEPERCQ & MOUZON, 2002), e esses fatores não diferiram em relação aos grupos de estudo, já que foram excluídos gestações com CIUR, diabetes, pré-eclâmpsia, este resultado era o esperado.

Quando se avaliou a relação entre a concentração de leptina fetal - arterial, venosa e a diferença entre elas - e índice ponderal não foram identificadas correlações significativas. Foi identificada tendência de correlação positiva entre o índice ponderal e a concentração de leptina arterial, que representa a produção fetal e, portanto, pode refletir a expressão da massa adiposa fetal, achado compatível com o de SCHUBRING et al. (1997).

Em estudos que consideraram o peso ao nascimento como marcador de macrosomia fetal tem sido demonstrado uma correlação positiva entre os níveis de leptina em sangue de cordão e peso ao nascimento (HASSINK et al., 1997; SCHUBRING et al., 1997; GOMEZ et al., 1999; SIVAN et al., 1997; CASTRO, 2002). Ao considerarmos o peso isoladamente, deixa-se de avaliar a composição corporal e, conseqüentemente, a relação de massa magra e massa adiposa. A massa magra representa 86% do peso ao nascimento e explica 83% de sua variação e a massa adiposa representa 14% do peso ao nascimento e explica 46% de sua variação (CATALANO et al., 1992). Quando considerado o modelo da macrosomia no diabetes, por ser o mais bem estudado, a massa adiposa é mais importante em relação ao peso corporal total, sendo responsável por 25 a 30% do peso corporal (LAPILLONNE et al., 1997). A massa magra é relacionada a fatores genéticos, enquanto a massa adiposa está relacionada ao ambiente intra-uterino (LEPERCQ et al., 2000). KOINSTEN et al. (1997) também avaliaram diferentes padrões de crescimento e sua correlação com a concentração de leptina. Encontraram diferenças na concentração de leptina na veia umbilical entre os FIG, AIG e GIG, no entanto, essa diferença desapareceu quando a

concentração de leptina foi ajustada para diferenças absolutas ou relativas no peso ao nascimento, sugerindo que a massa adiposa é o maior determinante da secreção de leptina intra-útero.

O estudo de VARVARIGOU et al. (1999) demonstrou que o índice ponderal permaneceu como preditor apenas parcialmente significativo da concentração de leptina em sangue de cordão, concordante com os achados de nosso trabalho; neste mesmo estudo demonstraram que apenas a classificação do crescimento intra-uterino permaneceu associada aos níveis de leptina de sangue de cordão quando os dados foram ajustados para peso ao nascimento, comprimento, peso placentário, níveis de leptina materna, insulina de sangue de cordão e classificação do crescimento fetal.

LEPERCQ et al. (1999) classificam os fetos GIG de mães não diabéticas em simétricos e assimétricos, considerando como assimétricos aqueles em que o índice ponderal está acima do percentil 97. Não encontraram diferenças no peso dos recém-nascidos, IG, peso placentário, glicemia entre os simétricos e assimétricos, enquanto insulina, IGF I, leptina foram maiores entre os GIG assimétricos quando comparados com os simétricos e AIG. Devido a este achado é possível que a tendência identificada em nosso estudo entre o índice ponderal e a leptina fetal arterial possa ser reavaliada posteriormente, considerando-se além do IP, a simetria.

Estes achados validam o IP como um bom parâmetro de avaliação de macrossomia porque ele mostrou que os GIG simétricos e assimétricos são fenotipicamente e

metabolicamente heterogêneos. É provável que a macrosomia assimétrica deva estar relacionada a um ambiente intra-uterino anormal e a macrosomia simétrica a fatores genéticos, já que as mães dos GIG simétricos eram maiores (LEPERCQ et al., 1999). Em nosso estudo, que considerou macrosomia como IP acima do percentil 90, foram excluídas as diabéticas e foi constatada tendência a valores superiores no grupo dos macrossômicos quanto ao peso materno inicial e final (TAB 2), fator esse citado por LEPERCQ et al. (2000,) como capaz de influenciar o peso fetal.

Vários estudos sugerem o envolvimento da leptina como regulador do crescimento fetal, sendo propostos possíveis diferentes mecanismos para essa ação: relação indireta e mediada por outros fatores; fator de risco independente e mediador da ação de outros fatores.

Neste estudo, a leptina não constituiu marcador de crescimento ponderal fetal.

São necessários outros estudos para avaliar se a leptina está diretamente implicada na determinação do crescimento fetal, ou se simplesmente representa um marcador desse.

A macrosomia fetal é complexa na definição, na etiologia e no prognóstico. Acredito que o índice ponderal deva ser realmente considerado como critério de macrosomia e ir além, acrescentando a simetria a fim de melhorar o entendimento e conseqüentemente a abordagem destas gestações.

Como continuidade deste trabalho, proponho a extensão do grupo dos GIG, sua divisão em simétrico e assimétrico para avaliação da influência dos fatores genéticos como responsáveis pela macrosomia nos simétricos, além da verificação da existência de diferença da concentração de leptina fetal arterial entre os GIG simétrico e assimétrico, como marcador de massa adiposa fetal.

7 CONCLUSÃO

No grupo estudado, a leptina não constitui isoladamente um marcador de crescimento ponderal fetal.

8 REFERÊNCIAS

AGARWAL, S.K.; VOGEL, K.; WEITSMAN, R. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-1 augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 84, p. 1072-1076, 1999.

ANIM-NYAME, N.; SOORANNA, S.R.; STEER, P.J.; JOHNSON, M.R. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pré-eclampsia. **Human Reproduction**, Oxford, v. 15, p. 2033-2036, 2000.

ASHWORTH, C.J.; HOGGARD, N.; THOMAS, L. Placental leptin. **Reviews of Reproduction**, Colchester, v. 5, p.18-24, 2000.

ATANASOVA, P.; POPOVA, L. Leptin expression during the differentiation of subcutaneous adipose cells of human embryos in situ. **Cells Tissues Organs**, Basel, v. 166, p. 15-19, 2000.

BAJORIA, R.; SOORANNA, S.R.; WARD, B.S.; CHATTERJEE, R. Prospective function of placental leptin at maternal-fetal interface. **Placenta**, London, v. 23, p. 103-115, 2002.

BAKER, J.; LIU, J.P.; ROBERTSON, E.J.; EFTSTRATIADIS, A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. **Cell**, Cambridge, v. 75, p. 73-82, 1993.

BI, S.; GAVRILOVA, O.; GONG, D.W. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 272, p. 30 583-30 588, 1997.

BIRKENMEIER, G.; KAMPFER, I.; KRATZSCH, J.; SCHELLERBERGER, W. Human leptin forms complexes with alpha 2-macroglobulin which are recognized by the alpha 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein. **European journal of endocrinology**, Oslo, v. 139, p. 224-230, 1998.

BJORBAEK, C.; ELMQUIST, J.K.; MICHL, P. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. **Endocrinology**, Springfield, v. 139, p. 3485-3491, 1998.

BORDNER, J.; EBENBIEHLER, C.F.; WOLF, H.J. Leptin receptor in human term placenta: in situ hybridization and immunohistochemical localization. **Placenta**, London, v. 20, p. 677-682, 1999.

BOULOUMIE, A.; DREXLER, H.C.A.; LAFONTAN, M.; BUSSE, R. Leptin, the product of ob gene, promotes angiogenesis. **Circulation Research**, Baltimore, v. 83, p. 1059-1066, 1998.

BUTTE, N.F.; HOPKINSON, J.M.; NICOLSON, M.A. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, n. 2, p. 585-589, Feb., 1997.

CARO, J.F.; SINHÁ, M.K.; KOLACZYNSKI, J.W. Leptin: The tale of na obesity gene. **Diabetes**, New York, v. 45, p. 1455-1462, 1996.

CASTRO, F.C. **Correlação entre a concentração de leptina no sangue de cordão umbilical (arterial e venoso) e o índice placentário e a concentração sérica de leptina materna 2002** . 81f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

CATALANO, P.M.; TYSBIR, E.D.; ALLEN, S.R. Evaluation of fetal growth by estimation of neonatal body composition. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 79, p. 46-50, 1992.

CETIN, I.; MORPURGO, O.S.; RADAELLI, T. Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. **Pediatric Research**, Basel, v. 48, p. 646 – 651, 2000.

CHENG, H.; CHARLAT, O.; TARTAGLIA, L.A. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. **Cell**, Cambridge, v. 84, p. 491-495, 1996.

CINAZ, P.; SEM, E.; BODECI, A. Plasma leptin levels of large for gestational age and small for gestational age infants. **Acta Paediatrica**, Madrid. v. 88, p. 753-755, 1999.

CLAPP, J.F. & KIESS, W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. **Journal Society Gynecologic Investigation**, New York, v. 5, p. 300-303, 1998.

CLAPP, J.F. & KIESS, W. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of the metabolic markers tumor necrosis factor alpha and leptin. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 182, p. 300-306, 2000.

CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics**, New York: John Wiley & Sons, 1980, 493 p.

CONSIDINE, R.V.; SINHA, M.K.; HEIMAN, M.L. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 334, p. 292-295, 1996.

COURTEN, M.; ZIMMET, P.; HODGE, A. Hyperleptinaemia: The missing link in the metabolic syndrome? **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 14, p. 200-208, 1997.

CHRISTOU, H.; CONNORS, J.M.; ZIOTOPOULOU, M. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 86, p. 935-938, 2001.

CUMIN, F.; BAUM, H.P.; DE GASPARO, M. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. **International Journal of Obesity and related metabolic disorders**, Hampshire, v. 231, p. 495-504, 1997.

CUSIN, I.; ZAKREWSKA, K.E.; BOSS, O. Chronic central leptin infusion enhances insulin-stimulated glucose metabolism and favors the expression of uncoupling proteins. **Diabetes**, New York, v.47, p. 1014-1019, 1998.

DE CHIARA, T.M.; EFTSTRATIADIS, A.; ROBERTSON, E.J. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying na insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. **Nature**, London, v. 345, p. 78-80, 1990.

DONAHOO, W.T.; JENSEN, D.R.; YOST, T.J. Isoproterenol and somastotatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulation leptin secretion. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, p. 4139-4143, 1997.

DOTSCH, J.; NUSKEN, K.D.; KNERR, I. Leptin and neuropeptide Y gene expression em human placenta: Ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 84, p. 2755-2758, 1999.

DUNGER, D.B.; ONG, K.K.L.; HUXTABLE, S.J. Association of the INSVNTR with size at birth. **Nature Genetics**, New York, v. 19, p. 98-100, 1998.

EBIHARA, K.; OGAWA, Y.; ISSE, N. Identification of the human leptin 5'flanking sequences involved in the trophoblast-specific transcription. **Biochemical and biophysical communication**, New York, v. 241, p. 658-663, 1997.

EVERITT, B.S. The Analysis of Contingency Tables. London: Chapman and Hall. 1989. 128 p.

FESTA, A.; SHAWNA, N.; KRUGLUGER, W. Relative hypoleptinemia in women with mild gestational diabetes melitus. **Diabetic Medicine**, Chechester, v. 16, n. 8, p. 656-662, Aug., 1999.

GAINSFORD, T.; WILSON, T.A.; METCALF, D. Leptin can induce proliferation, differenciatiion, and functional activation of hematopoietic cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, Washington, v. 93, p. 1456-1458, 1996.

GARCIA, M.D.; CASANUEVA, F.F.; DIEGUEZ, C.; SENARIS, R.M. Gestational profile of leptin messenger ribonucleic acid (mRNA) content in the placenta and adipose tissue in rat, and regulation of the mRNA levels of the leptin receptor subtypes in the hypothalamus during pregnancy and lactation. **Biology of Reproduction**, New York, v. 62, p. 698-703, 2000.

GAVRILOVA, O.; BARR, V.; MARCUS-SAMUELS, B.; REITMAN, M. Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 272, p. 30546-30551, 1997.

GEARY, M.; PRINGLE, P.J.; PERSAUD, M. Leptin concentration in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford, v. 106, n. 10, p. 1054-1060, Oct., 1999.

GIUDICE, L.C.; DE ZEGHER, F.; GARGOSKY, S.E. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 80, p. 1548-1555, 1995.

GOMEZ, L.; CARRACOSA, A.; YESTE, D. Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. **Hormone Research**, Basel, v. 51, p. 10-14, 1999.

GONG, D.W.; BI, S.; PRATLEY, R.E. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 271, p. 3971-3974, 1996.

GREEN, E.; MAFFEI, M.; BRADEN, B. The human obese ob gene: RNA expression pattern and mapping on the physical cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. **Genome Research**, New York, v. 5, p. 5-12, 1995.

GROSS, G.A.; SOLENBERGER, T.; PHILPOTT, T. Plasma leptin concentrations in newborns of diabetic and nondiabetic mothers. **American Journal of Perinatology**, New York, v. 15, p. 243-247, 1998.

HALAAS, J.L.; GAJIWALA, K.S.; MAFFEI, M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, Washington, v. 269, p. 543-546, 1995.

HAMILTON, B.S.; PAGLIA, D.; KWAN, A.Y.; DEITEL, M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. **Nature Medicine**, New York, v. 1, p. 953-956, 1995.

HANDWERGER, S. The physiology of placental lactogen in human pregnancy. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 12, p. 329-336, 1991.

HARDIE, L.; TRAYHURN, P.; ABRAMOVICH, D.; FOWLWR, P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 47, p. 101-106, 1997.

HARIGAYA, A.; NAGASHIMA, K.; NAKO, Y.; MORIKAWA, A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, p. 3281-3284, 1997.

HASSINK, S.G.; LANCEY, E.; SHESLOW, D.V. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? **Pediatrics**, Springfield, v. 100, p. 1-6, 1997.

HATTERSLEY, A.T.; BEARDS, F.; BALLANTYNE, E. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. **Nature Genetics**, New York, v.19, p. 268-270, 1998.

HELLAND, I.B.; RESELAND, J.E.; SAUGSTAD, O.D.; DREVON, C.A. Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. **Pediatrics**, Springfield, v. 101, n. 3, p. 465-466, Mar., 1998.

HENSON, M.C. & CASTRACANE, V.D. Leptin in pregnancy. **Biology of reproduction**, New York, v. 63, p. 1219-1228, 2000.

HENSON, M.C.; SWAN, K.F.; O'NEIL, J.S. Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 92, n. 6, p. 1020-1028, Dec., 1998.

HIGHMAN, T.J.; FRIEDMAN, J.E.; HUSTOIN, L.P. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St Louis, v. 178, n. 5, p. 1010-1015, May., 1998.

HOEGSBERG, B.; GRUPPUSO, P.A.; COUSTAN, D.R. Hyperinsulinemia in macrosomic infants of non-diabetic mothers. **Diabetes Care**, New York, v. 16, p. 32-36, 1993.

HOGGARD, N.; HUNTER, L.; TRAYHURN, P. Leptin and reproduction. **The Proceedings of the Nutrition Society**, London, v. 57, p. 421-427, 1998.

HOGGARD, N.; HUNTER, L.; DUNCAN, J. Leptin and leptin receptor mRNA protein expression in the murine fetus and placenta. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, Washington, v. 94, p. 11073-11078, 1997.

HOGGARD, N.; HUNTER, L.; LEA, R.G. Ontogeny of the expression of leptin and its receptor in the murine fetus and placenta. **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 83, p. 317-326, 2000.

HYTINANTTI, T.K.; KOISTINEN, H.Á.; TERAMO, K. Increased fetal leptin in type 1 diabetes mellitus pregnancies complicated by chronic hypoxia. **Diabetologia**, Berlin, v. 43, p. 709-713, 2000.

JOHNSON, R. & BHATTACHARYYA, G. *Statistics Principles and Methods*. New York: John Wiley & Sons. 1986. 578p.

KALRA, S.P.; DUBE, M.G.; PU, S.; XU, B.; HORVATH, T.L.; KALRA, P.S. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 20, p. 68-100, 1999.

KAUFMANN, P. & CASTELLUCCI, M. Extravillous trophoblast in the human placenta. **Trophoblast Res**, v. 10, p. 21-65, 1997.

KAUTZKY-WILLER, A.; PACINI, G.; TURA, A. et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. **Diabetologia**, Berlin, v. 44, p. 164-172, 2001.

KIREL, B.; TEKIN, N.; TEKIN, B. Cord blood leptin levels: relationship to body weight, body mass index, sex and insulin and cortisol levels of maternal-newborn pairs at delivery. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, London, v. 13, p. 71-77, 2000.

KOISTINEN, H.A.; KOIVISTO, V.A.; ANDERSSON, S. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, p. 3328-3330, 1997.

KRATZSCH, J.; HÖCKEL, M.; KIESS, W. Leptin and pregnancy outcome. **Current opinion in Obstetrics & Gynecology**, Philadelphia, v. 12, p. 501-505, 2000.

LAGE, M.; GARCIA-MAYOR, R.V.; TOME, M.A. Serum leptin levels in women throughout pregnancy and the postpartum period and in women suffering spontaneous abortion. **The Journal of Clinical Endocrinology**, Springfield, v. 50, p. 211-216, 1999.

LAIRD, S.M.; QUINTON, N.D.; ANSTIE, B. Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. **Human Reproduction**, Oxford, v. 16, p. 2008-2013, 2001.

LAIVUORI, H.; KAAJA, R.; KOISTINEN, H. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. **Metabolism**, New York, v. 49, n. 2, p. 259-263, Feb., 2000.

LAPILLONNE, A.; GUERIN, S.; BRAILLON, P. Diabetes during pregnancy does not alter whole body bone mineral contents in infants. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 84, p. 3993-3997, 1997.

LEA, R.G.; HANNAH, L.; BLADES, J.; HOWE, D.; HOGGARD, N. Placental leptin in normal and abnormal pregnancies. **Journal of Reproduction and Fertility Abstract Series**, Cambridge, v.21, Abstract 41, 1998.

LEA, R.G.; TULPPAPA, M.; CRITCHELY, H.O.D. Deficient syncytiotrophoblast tumor necrosis factor alpha characterises failing first trimester pregnancies in a subgroup of recurrent miscarriage patients. **Human Reproduction**, Oxford, v. 12, p. 1313-1320, 1997.

LEPERCQ, J.; CAUZAC, M.; LAHLOU, N. et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. **Diabetes**, New York, v. 47, n. 5, p. 847-850, May., 1998.

LEPERCQ, J.; CHALLIER, J.; GUERRE-MILLO, M. et al. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 86, n. 6, p. 2409-2413, Jun., 2001.

LEPERCQ, J.; MOUZON, S.H. Leptine et grossesse . **Journal Gynecology Obstetric Biolog Reproduct**, v. 31, n. 2, p. 167-172, Feb., 2002.

LEPERCQ, J.; LAHLOU, N.; TIMSIT, J. Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 181, p. 621-625, 1999.

LEPERCQ, J.; TIMSIT, J.; MOUZON, S.H. Étiopathogénie de la macrosomie foetale. **Journal Gynecology Obstetric Biolog Reproduct**, v. 29, p. 6-12, 2000.

LEWANDOWSKI, K.; HORN, R.; O'CALLAGHAN, C.J. et al. Free leptin, bound leptin and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v.84, n. 1, p. 300-306, Jan., 1999.

LICINIO J, MANTZOROS C, NEGRÃO AB et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. **Nature Medicine**, New York, v. 3, p. 575-579, 1997.

LINNEMANN, K.; MALEK, A.; SCHNEIDER, H.; FUSCH, C. Physiological and pathological regulation of feto/placento/maternal leptin expression. **Biochemical Society Transactions**, London, v. 29, p. 86-90, 2001.

LIU, C.; LIU, X.J.; BARRY, G. Expression and characterization of a putative high affinity human soluble leptin receptor. **Endocrinology**, Springfield, v. 138, p. 3548-3554, 1997.

LÖNNQVIST, F.; ARNER, P.; NORDFORS, L.; SCHANLLING, M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. **Nature Medicine**, New York, v.1, p. 950-953, 1995.

LUHESHI, G.N.; GRADNER, J.D.; RUSHFORTH, D.A. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, Washington, v. 96, p. 7047-7052, 1999.

MAFFEI, M.; HALAAS, J.; RAVUSSIN, E.; PRATLEY, R.E.; LEE, G.H.; ZHANG, Y. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature Medicine**, New York, v. 1, p. 1155-1161, 1995.

MAGNI, P.; MOTTA, M.; MARTINI, L. A possible link between food intake, energy expenditure, and reproductive function. **Regulatory Peptides**, Amsterdam, v. 92, p. 51-56, 2000.

MANTZOROS, C.S. & MOSCHOS, S.J. Leptin: in search of role(s) in human physiology na pathophysiology. **The Journal of Clinical Endocrinology**, Springfield, v. 49, p. 551-567, 1998.

MASUZAKI, H.; OGAWA, Y.; SAGAWA, N. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. **Nature Medicine**, New York, v. 3, n. 9, p. 1029-1033, Sep., 1997.

MATSUDA, J.; YOKOTA, I.; IIDA, M. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, n. 5, p. 1642-1644, May., 1997.

MCCARTHY, J.F.; MISRA, D.N.; ROBERTS, J.M. Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 180, p. 731-736, 1999.

MILLER, H.C. & HASSANEIN, K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. **Pediatrics**, Springfield, v. 48, p. 511-522, 1971.

MILNER, R.D.G. & GLUCKMAN, P.D. Regulation of intrauterine growth. In: GLUCKMAN PD, HEYMANN MA, eds. *Pediatrics and perinatology. The scientific basis*, ed 2. Arnold/Oxford University Press. 1996.

MISE, H.; SAGAWA, N.; MATSUMOTO, T. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 83, n. 9, p. 3225-3229, Sep, 1998.

MODANLOU, H.D.; KOMATSU, G.; DORCHESTER, W. Large-for-gestational-age neonates: anthropometric reasons for shoulder dystocia. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 60, p. 417-423, 1982.

MOUNZIH, K.; QIU, J.; EWART-YOLAND, A.; CHEHAB, F.F. Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition via leptin resistance state. **Endocrinology**, Springfield, v. 139, p. 5259-5262, 1998.

MOUZON, S.H.; SHAFRIR, E. Carbohydrate and fat metabolism and related hormonal regulation in normal and diabetic placenta. **Placenta**, London, v. 22, n. 3, p. 619-627, March., 2001.

MUKHERJEA, R.; CASTONGUAY, T.W.; DOUGLASS, L.W.; MOSER-VEILLON, P. Elevated leptin concentrations in pregnancy and lactation: possible role as a modulator of substrate utilisation. **Life Sciences**, Oxford, v. 65, p. 1183-1193, 1999.

MULLER, G.; ERTL, J.; GERL, M.; PREIBISCH, G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 272, p. 10585-10593, 1997.

OGUEH, O.; SOORANNA, S.; NICOLAIDES, K.H.; JOHNSON, M.R. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus, **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v.85, p. 1997-1999, 2000.

ONG, K.K.; AHMED, M.L.; SHERRIFF, A. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 84, p. 1145-1148, 1999.

PAPASRYROU-RAO, S.; SCHENEIDER, S.H.; PETERSEN, R.N.; FRIED, S.K. Dexamethazone increases leptin expression u\in humans in vivo. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, p. 3408-3412, 1997.

PEDERSEN, J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. **Acta Endocrinológica**, Copenhagen, v. 16, p. 330-342, 1954.

PERSON, B.; WESTGREN, M.; CELSI, G. Leptin concentrations in cord blood of normal newborn infants and offsprings of diabetic mothers. **Hormone and Metabolic Research**, Stuttgart, v. 31, p. 467-471, 1999.

PROLO, P.; WONG, M.L.; LICINIO, J. Molecules in focus: leptin. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Exeter, v. 30: 1285-1290, 1998.

REITMAN, M.L.; BI, S.; MARCUS, S.; GAVRILOVA, O. Leptin and its role in pregnancy and fetal development – na overview. **Biochemical Society**, London, v. 29, p. 68-72, 2001.

SAAD, M.F.; RIAD-GABRIEL, M.G.; KHAN, A. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: Effects of gender and adiposity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 83, p. 453-459, 1998.

SAGAWA, N.; MORI, T.; MASUZAKI, H. Leptin production by hydatiform mole. **Lancet**, London, v. 350, p. 1518-1519, 1997.

SAS INSTITUTE INC. SAS User's Guide: Statistics Version 5. Cary NC: SAS Institute Inc., 1985.

SATTAR, N.; GREER, I.A.; PIRWZNI, I. et al. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 77, p. 278-283, 1998.

SCHWARTZ, M.W.; SEELEY, R.J.; CAMPFIELD, L.A.; BURN, P.; BASKIN, D.G. Identification of leptin action in rat hypothalamus. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 98, p. 1101-1106, 1996.

SCHUBRING, C.; KIESS, W.; ENGLARO, P. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, p. 1480-1483, 1997.

SCHUBRING, C.; ENGLARO, P.; SIEBLER, T. et al. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. **Hormone Research**, Basel, v. 50, p. 276-283, 1998.

SCHUBRING, C.; SIEBLER, T.; KRATZSCH, J. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. **The Journal of Clinical Endocrinology**, Springfield, v. 51, p. 199-204, 1999.

SCHULZ, S.; HÄCKEL, C.; WEISE, W. Hormonal regulation of neonatal weight: placental leptin and leptin receptors. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v.107, p. 1486-1491, 2000.

SEGAL, K.R.; LANDT, M.; KLEIN, S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. **Diabetes**, New York, v. 45, p. 988-991, 1996.

SEÑARIS, R.; GARCIA-CABALLERO, T.; CASABIELL, X. et al. Synthesis of leptin in human placenta. **Endocrinology**, Springfield, v. 138, n. 10, p. 4501-4504, Oct., 1997.

SHEKHAWAT, P.S.; GARLAND, J.S.; SHIVPURI, C. Neonatal cord blood leptin: Its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. **Pediatric Research**, Basel, v. 43, p. 338-343, 1998.

SIERRA-HONIGMANN, M.R.; NATH, A.K.; MURAKAMI, C. Biological action of leptin as na angiogenic factor. **Science**, Washington, v. 281, p. 1683-1686, 1998.

SIVAN, E.; LIN, M.; HOMKO, J. et al. Leptin is present in human cord blood. **Diabetes**, New York, v. 46, n. 5, p. 917-919, May., 1997.

SIVAN, E.; WHITTAKER, P.; SINHA, D.; HOMKO, C.J. et al. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 179, n. 5, p. 1128-1132, Nov., 1998.

SLIEKERT, L.J.; SLOOP, K.W.; SURFACE, P.L. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore 1996; 271: 5301-5304.

SOBHANI, I.; BADO, A.; VISSUZAINNE, C. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. **Gut**, London, v. 47, p. 178-183, 2000.

STOCK, S.M.; BREMME, K.A. Elevation of plasma leptin levels during pregnancy in normal and diabetic women. **Metabolism**, New York, v. 47, n. 7, p. 840-843, July, 1998.

STEPHENS, T.W.; BASINSKI, M.; BRISTOW, P.K.; BUE-VALLESKY, J.M.; BURGETT, S.G.; CRAFT, L. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. **Nature**, London, v. 377, p. 530-532, 1995.

TAKAHASHI, N.; WAELPUT, W.; GUISEZ, Y. Leptin is an endogenous protective protein against the toxicity exerted by tumor necrosis factor α . **Journal of Experimental Medical Sciences**, Calcutta, v. 189, p. 207-212, 1999.

TAKAHASHI, Y.; YOKOYAMA, Y.; KAWABATA, I. Leptin as an acute stress-related hormone in the fetoplacental circulation. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v.100, n.4, p.655-658, October, 2002.

TAMAS, P.; SULYOK, E.; SZABO, I. Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, Basel, v. 46, p. 169-171, 1998.

TAMURA, T.; GOLDENBERG, R.L.; JOHNSTON, K.E.; CLIVER, S.P. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 91, p. 389-395, 1998.

TARTAGLIA, L.A.; DEMBSKI, M.; WENG, X.; DENG, N.; CULPEPPER, J.; DEVOS, R. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. **Cell**, Cambridge, v. 83, p. 1263-1271, 1995.

TARTAGLIA, L.A. The leptin receptor. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 272, p. 6093-6096, 1997.

TEPPA, R.J.; NESS, R.B.; CROBLEHOLME, W.R.; ROBERTS, J.M. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. **Metabolism**, New York, v. 49, n. 8, p.1043-1048, August., 2000.

TURPEINEM, A.K.; HAFFNER, S.M.; LOUHERANTA, A.M. Serum leptin in subjects with impaired glucose tolerance in relation to insulin sensitivity and first-phase insulin response. **International Journal of Obesity and related metabolic disorders**, Hampshire, v. 21, p. 284-287, 1997.

VARVARIGOU, A.; MANTZOROS, C.S.; BERATIS, N.G. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. **The Journal of Clinical Endocrinology**, Springfield, v. 50, p. 177-183, 1999.

VERHAEGHE, J.; VAN BREE, R.; VAN HERCK, E. C-peptide, insulin-like growth factors I and II and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 169, n. 1, p. 89-97, July, 1993.

VINCE, G.S. & JOHNSON, P.M. Materno-fetal immunobiology in normal pregnancy and its possible failure in recurrent spontaneous abortion? **Human Reproduction**, Oxford, v. 10, p. 107-113, 1995.

VITORATOS, N.; SALAMALEKIS, E.; KASSANOS, D. et al. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, Basel, v. 51, p. 17-21, 2001.

WABITSCH, M.; BLUM, W.F.; MUCHE, R.; BRAUN, M.; HUBE, F. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. **Journal of Clinical Investigation**, Basel, v. 100, p. 808-813, 1997.

WABITSCH, M.; JENSEN, P.B.; BLUM, W.F. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. **Diabetes**, New York, v. 45, p. 1435-1438, 1996.

WALTHER, R.J.; RAMAEKERS, L.H.J. The ponderal index as a measure of the nutritional status at birth and its relation to some aspects of neonatal morbidity. **Journal of Perinatal Medicine**, Berlin, v. 10, p. 42-47, 1982.

WAUTERS, M.; CONSIDINE, R.V.; VAN GAAL, L.F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 143, p. 293-311, 2000.

WIDJAJA, A.; HOFMANN, R.; MÜHLEN, A.; BRABANT, G. Free and bound leptin levels during human pregnancy. **Gynecological Endocrinology**, Carnforth, v. 14, p. 264-269, 2000.

WIESNER, G.; VAZ, M.; COLLIER, G. Leptin is released from the human brain: Influence of adiposity and gender. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 84, p. 2270-2274, 1999.

WIZNITZER, A.; FURMAN, B.; ZUILLI, I. Cord leptin level and fetal macrosomia. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 96, p. 707-713, 2000.

WIZNITZER, A.; REECE, E.A.; HOMKO, C. Insulin-like growth factors, their binding proteins and fetal macrosomia in nondiabetic pregnant women. **American Journal of Perinatology**, New York, v. 15, p. 23-28, 1998.

WOLF, H.J.; EBENBICHLER, C.F.; HUTER, O. Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for gestational age infants. **European journal of endocrinology**, Oslo, v. 142, p. 623-629, 2000.

XIAOMING, B.E.N.; YUMING, Q.I.N.; SHENGMEI, W.U. Placental leptin correlates with intrauterine fetal growth and development. **Chinese Medical Journal**, Peking, v. 114, p. 636-639, 2001.

YANG, S.W.; KIM, S.Y. The relationship of the levels of leptin, insulin-like growth factor I and insulin in cord blood with birth size, ponderal index, and gender difference. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, London, v. 13, p. 289-296, 2000.

YOSHIMITSU, N.; DOUCHI, T.; KAMIO, M. Differences in umbilical venous and arterial leptin levels by mode of delivery. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 96, n. 3, p. 342-345, Sep., 2000.

YURA, S.; SAGAWA, N.; OGAWA, Y. Augmentation of leptin synthesis and secretion through activation of protein kinases A and C in cultured human trophoblastic cells. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 83, n. 10, p. 3609-3614, Oct., 1998a.

YURA, S.; SAGAWA, N.; MISE, H. A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 178, n. 5, p. 926-930, May., 1998b.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, London, v. 372, n.12, p. 425-431, Dec., 1994.

ZHANG, F, BASINSKI MB, BEALS JM et al. Crystal structure of obese protein Leptin-E100. **Nature**, London, v. 387, p. 206-209, 1997.

9 ANEXOS

ANEXO 1

Centro de Medicina Fetal – HC – UFMG – Projeto Leptina

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

TERMO DE ESCLARECIMENTO

Você tem está sendo convidado a participar da pesquisa: ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE PONDERAL NEONATAL E A CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA NO SANGUE MATERNO E DE CORDÃO UMBILICAL. Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação é importante.

O objetivo deste estudo é tentar estabelecer a influência que o hormônio chamado leptina pode exercer na gravidez. Sabe-se que pessoas obesas produzem maior quantidade deste hormônio. Serão comparadas as dosagens de leptina em mulheres gestantes e no sangue de cordão umbilical de seus recém-nascidos para verificar como este hormônio se comporta na mãe e nos fetos que tem peso acima do esperado para a idade gestacional e naqueles que tem peso adequado.

Caso você participe, será necessário fazer exames de sangue, no momento do parto. Será colhido seu sangue e do cordão umbilical de seu recém-nascido. Você poderá ter algum desconforto quando receber uma picada para colher o sangue do seu braço. A coleta de sangue do cordão umbilical não trás qualquer desconforto ao recém-nascido. Não há nenhum procedimento que traga risco à sua vida ou de seu filho.

Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento.

Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização desta pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificada com um número.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE APÓS ESCLARECIMENTO

Eu, _____ ,

li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo.

Belo Horizonte,//.....

Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

Documento de identidade

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador orientador

Telefone de contato dos pesquisadores: 3248 9424

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você pode entrar em contato com o Comitê Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo telefone 32489364.



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 248.9641 FAX: (31) 248.9939



UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de MARIA PAULA MORAES VASCONCELOS, nº de registro 2001214345. Às nove horas do dia vinte e três do mês de julho de dois mil e quatro, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho final intitulado: **“ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE PONDERAL NEONATAL E A CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA NO SANGUE MATERNO E DE CORDÃO UMBILICAL”**, requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina - Área de Concentração em Ginecologia e Obstetrícia. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Alamanda Kfoury Pereira, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Alamanda Kfoury Pereira/orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTA</u>
Prof. Marcus José do Amaral Vasconcelos	Instituição: UFRJ	Indicação: <u>APTA</u>
Prof. Júlio Dias Valadares I	Instituição: FCMMG	Indicação: <u>APTA</u>
Prof. Cezar Alencar de Lima Rezende	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Apto</u>
Prof. Henrique Vitor Leite	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTA</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA.
O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 23 de julho de 2004.

Profa. Alamanda Kfoury Pereira alamanda kfoury pereira

Prof. Marcus José do Amaral Vasconcelos Marcus José do Amaral Vasconcelos

Prof. Júlio Dias Valadares Júlio Dias Valadares

Prof. Cezar Alencar de Lima Rezende Cezar Alencar de Lima Rezende

Prof. Henrique Vitor Leite Henrique Vitor Leite

Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro(Coordenador) Mário Jorge Barreto Viegas Castro

Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher
Faculdade de Medicina UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 248.9641 FAX: (31) 248.9939



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Alamanda Kfoury Pereira, Marcus José do Amaral Vasconcelos, Júlio dias Valadares, Cezar Alencar de Lima Rezende e Henrique Vitor Leite aprovou a defesa da tese intitulada **“ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE PONDERAL NEONATAL E A CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA NO SANGUE MATERNO E DE CORDÃO UMBILICAL”** apresentada pela doutoranda **MARIA PAULA MORAES VASCONCELOS** para obtenção do título de Doutor em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de Concentração em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 23 de julho de 2004.

Profa. Alamanda Kfoury Pereira
Orientadora

Prof. Marcus José do Amaral Vasconcelos

Prof. Júlio Dias Valadares

Prof. Cezar Alencar de Lima Rezende

Prof. Henrique Vitor Leite