



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

EDUARDO MIGUEL VALE DA PAIXÃO E SILVA

***CONSEQUÊNCIAS DA OBESIDADE MATERNA NA
DESCENDÊNCIA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MANUELA REBELO CARVALHEIRO**

MARÇO/2013

CONSEQUÊNCIAS DA OBESIDADE MATERNA NA DESCENDÊNCIA

Eduardo Miguel Vale da Paixão e Silva ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Eduardo Miguel Vale da Paixão e Silva

Mestrado Integrado em Medicina- 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua Pintor Domingos Rebelo, 49-A 9500-234 Ponta Delgada

Email: eduardomvpsilva@gmail.com

RESUMO

A prevalência da obesidade tem aumentado de uma forma alarmante a nível mundial. À medida que a prevalência da obesidade a nível global continua a aumentar, tem-se constatado igualmente um aumento do número de mulheres em idade fértil com excesso de peso e obesidade. Atualmente, a maioria das mulheres grávidas tem consciência que a sua dieta e estado nutricional pode afetar a saúde do seu bebé.

Este trabalho de revisão procura sumariar e analisar informação científica já publicada de modo a esclarecer quais as consequências a curto e longo prazo para a descendência inerentes à obesidade materna.

A obesidade durante a gravidez está associada a um aumento do risco de complicações fetais e neonatais, designadamente, um risco aumentado de morte fetal, de macrossomia fetal ou de fetos grandes para a idade gestacional, uma maior admissão dos recém-nascidos em unidades de cuidados intensivos neonatais e a um risco aumentado de malformações congénitas, nomeadamente, defeitos do tubo neural e de cardiopatias congénitas.

Além das consequências a curto prazo da obesidade materna durante a gravidez, existem cada vez mais evidências que apontam a obesidade materna como responsável por efeitos adversos a longo prazo na saúde da descendência. Neste contexto, surgiu um novo ramo do conhecimento científico denominado *Developmental Origins of Health and Disease*. A DOHaD demonstrou a associação entre eventos ocorridos em fases precoces do desenvolvimento somático e a amplificação do risco para doenças crónicas ao longo da vida, tais como obesidade e síndrome metabólico. Esta *programação fetal* parece contribuir significativamente para a atual epidemia de obesidade e diabetes tipo 2.

Em seres humanos, a obesidade materna tem sido igualmente associada a outros efeitos adversos na saúde da descendência a longo prazo, nomeadamente, o risco de desenvolvimento de asma, de perturbação da função neurológica da descendência incluindo a função cognitiva

e contribui para distúrbios psiquiátricos ou do humor. A obesidade materna está igualmente associada a um risco aumentado de doença cardiovascular na descendência adulta, designadamente, de doença arterial coronária, e de hipertensão arterial persistente ao longo da vida.

Assim, apesar de ainda serem poucos os progressos alcançados nesta área de investigação, existe já a certeza de que a obesidade materna tem um impacto direto e duradouro sobre a descendência através de causas multifatoriais ainda não totalmente compreendidas. Desta forma, até compreendermos melhor as predisposições genéticas subjacentes, a fisiologia e os mecanismos relacionados com as interações maternas e fetoplacentárias envolvidas no desenvolvimento e crescimento fetal, todos os tratamentos terão de ser necessariamente empíricos.

Palavras-chave

Obesidade Materna, Gravidez, Consequências para a Descendência, Programação Fetal, Developmental Origins of Health and Disease.

ABSTRACT

The prevalence of obesity has increased worldwide at an alarming rate. As the prevalence of obesity continues to increase worldwide, a boost in the number of women in fertile age with excess weight and obesity has also been detected. At the present time most pregnant women are aware that their diet and nutritional condition can affect their baby's health.

This review seeks to summarize and analyze previously published scientific information relevant to clarifying the short-term and long-term consequences for the descendancy inherent to maternal obesity.

Obesity during pregnancy is associated with an enlarged risk of fetal and neonatal complications, namely, a bigger risk of fetal death, of fetal macrosomia or of large fetuses for gestational age, a greater admission rate of newborn to neonatal intensive care units and of an augmented risk of congenital malformations, such as, defects of the neural tube and of congenital cardiopathies.

In addition to the short-term consequences of maternal obesity during pregnancy, there is increasing evidence that singles out maternal obesity as responsible for long-term adverse effects in the descendancy's health. In this context, a new branch of scientific knowledge called *Developmental Origins of Health and Disease* appeared. DOHaD demonstrated the association between events that happened in precocious stages of the somatic development and the amplification of the risk of lifelong chronic diseases, such as obesity and metabolic syndrome. This fetal programming seems to significantly contribute to the current epidemic of obesity and type 2 diabetes.

In humans, maternal obesity has also been associated with other long-term adverse effects in the descendancy's health, for instance, the risk of developing asthma, disturbance of the descendancy's neurological function including the cognitive function and contributes

towards psychiatric and humour disorders. Maternal obesity is also associated with an increased risk of cardiovascular disease in the adult descendancy, in particular, coronary artery disease and the lifelong persistent arterial hypertension.

Thus, although there is still little progress achieved in this area of research, there already exists the certainty that maternal obesity has a direct and lasting impact on descendancy through multifactorial causes not yet totally comprehended. Therefore, until we understand better the underlying genetic predispositions, the physiology and the mechanisms related with the maternal and fetoplacental interactions involved in fetal growth and development, all treatments will necessarily have to be empirical.

Key-words

Maternal Obesity, Pregnancy, Offspring Outcome, Fetal Programming, Developmental Origins of Health and Disease.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

DNA – Ácido Desoxirribonucleico.

DOHaD - Developmental Origins of Health and Disease.

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV.

EHNA – Esteatose Hepática Não Alcoólica.

EUA – Estados Unidos da América.

HDL – High Density Lipoprotein.

IC – Intervalo de Confiança.

IMC – Índice de Massa Corporal.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

OR – Odds Ratio.

P – Probability Value.

RR – Risco Relativo.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
OBESIDADE MATERNA E AS CONSEQUÊNCIAS A CURTO-PRAZO PARA A DESCENDÊNCIA.....	12
OBESIDADE MATERNA E AS CONSEQUÊNCIAS A LONGO-PRAZO PARA A DESCENDÊNCIA.....	20
CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade tem aumentado de uma forma alarmante a nível mundial. A OMS considerou já a obesidade como um dos problemas de saúde global mais sérios do século XXI.¹ Em 2008, existiam a nível mundial mais de 500 milhões de adultos classificados como obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), dos quais, cerca de 300 milhões eram mulheres.² A OMS estima que em 2015, aproximadamente 2.3 mil milhões de adultos terão excesso de peso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) e mais de 700 milhões serão obesos.³

À medida que a prevalência da obesidade a nível global continua a aumentar, tem-se constatado igualmente um aumento do número de mulheres em idade fértil com excesso de peso e obesidade.³ Nos EUA, aproximadamente 64% das mulheres em idade fértil têm excesso de peso e 35% são obesas.⁴ Em Portugal, de acordo com os dados estatísticos mais recentes disponíveis, entre 2003 e 2005, a prevalência de mulheres obesas era de 13,4%.⁵ De acordo com a OMS, a prevalência da obesidade durante a gravidez varia entre 1.8 a 25.3%.¹

A obesidade está associada a insulinoresistência, dislipidémia, doença vascular aterosclerótica e a um estado de inflamação crónica subclínica e contribui significativamente para causas de morte nos países industrializados.⁶

A OMS define obesidade como uma acumulação excessiva de gordura corporal, com graves consequências ao nível da saúde física e psicológica dos indivíduos.⁷ O IMC é o indicador de obesidade mais frequentemente aplicado.¹

De acordo com o *Institute of Medicine* dos EUA o aumento de peso aconselhado durante a gravidez depende do IMC de cada mulher antes de engravidar. Ou seja, as mulheres com excesso de peso ou obesidade antes de engravidarem deverão apresentar um aumento de peso ao longo da gravidez inferior ao das mulheres com IMC normal.⁸ As recomendações do *Institute of Medicine* estão presentes na **Tabela 1**.

Categoria IMC pré-gravídico	IMC (kg/m²) pré-gravídico	Aumento de peso recomendado (kg)
Baixo Peso	<18.5	12.7-18.1
Peso Normal	18.5-24.9	11.3-15.9
Excesso de peso	25.0-29.9	6.8-11.3
Obesidade (todas as classes)	≥30.0	5-9.7

Tabela 1. Recomendações relativas ao ganho de peso durante a gravidez de acordo com o IMC pré-gravídico. Adaptado de *Institute of Medicine of the National Academies (2009)*.⁸

Atualmente, a maioria das mulheres grávidas tem consciência que a sua dieta e estado nutricional pode afetar a saúde do seu bebe.⁹

Este trabalho de revisão procura assim sumariar e analisar informação científica já publicada de modo a esclarecer quais as consequências a curto e longo prazo para a descendência inerentes à obesidade materna.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a base de dados *PubMed* e recorrendo aos termos seguintes: *maternal obesity, pregnancy, offspring outcome, fetal programming, developmental origins of health and disease*. Limite temporal de 2000 a Fevereiro de 2013. Apenas foram considerados artigos publicados em inglês e português.

Não foi aplicada nenhuma restrição relativamente ao tipo de estudo ou número de participantes.

Consideraram-se estudos em humanos e animais.

Apenas foram incluídos estudos em que o instrumento utilizado para definir obesidade foi o IMC.

Não foi aplicada nenhuma restrição relativamente ao número de anos de obesidade pré-gravídica.

Excluíram-se estudos que envolvessem mulheres grávidas com outras comorbilidades conhecidas além da obesidade.

OBESIDADE MATERNA E AS CONSEQUÊNCIAS A CURTO-PRAZO PARA A DESCENDÊNCIA

A obesidade durante a gravidez está associada a um aumento do risco de complicações fetais e neonatais, o que afeta significativamente o pronóstico da gravidez.

Flenady et al,¹⁰ publicaram um estudo de meta-análise no qual constataram que o excesso de peso e a obesidade pré-gravídica são o principal fator de risco modificável para a ocorrência de nados-mortos nos países desenvolvidos.

Num estudo de meta-análise conduzido por Chu et al,¹¹ o risco de nados-mortos foi cerca de duas vezes superior em mulheres grávidas obesas comparado com o risco em mulheres grávidas com peso normal.

No estudo publicado por Kristensen et al,¹² a obesidade materna mais do que duplicou o risco de nados-mortos e de morte neonatal.

No estudo descrito por Nohr et al¹³ envolvendo 54,505 mulheres grávidas, o qual relacionava o IMC pré-gravídico com a morte fetal, constatou-se um aumento até cinco vezes no risco de nados-mortos em grávidas obesas bem como um risco aumentado de aborto espontâneo tardio. Ainda neste estudo constatou-se que o risco de morte fetal surgia após as catorze semanas de gestação e aumentava progressivamente ao longo da gravidez, atingindo o risco máximo após as 40 semanas de gestação.

No estudo publicado por Salihu et al¹⁴ envolvendo 134 527 mulheres obesas, constatou-se que as grávidas obesas tinham um risco cerca de 40% superior de terem um nado-morto comparativamente às grávidas não-obesas. Verificou-se igualmente uma correlação positiva entre IMC materno e o risco de morte fetal.

É importante realçar as diferenças na amplitude do risco de grávidas obesas terem nados-mortos comparativamente a grávidas não obesas detectadas nos diferentes estudos citados anteriormente, nomeadamente entre estudos de países do Norte da Europa^{11-13,15} e

estudos dos EUA¹⁴. Segundo Salihu et al,¹⁴ uma possível explicação para este facto poderá residir na própria definição de nado-morto. Enquanto que nos EUA a definição de nado-morto é a de morte fetal a partir das 20 semanas de gestação, já nos estudos citados referentes a países do Norte da Europa, a definição de nado-morto é a de morte fetal a partir das 28 semanas de gestação. Assim, uma vez que o risco de morte fetal associada a obesidade aumenta com a idade gestacional¹³, esta diferença na definição de nado-morto poderá ter uma importância relevante na discrepância dos resultados apresentados.

Os mecanismos biológicos associados a este risco aumentado de morte fetal em grávidas obesas permanecem ainda por esclarecer. De acordo com Sebire et al,¹⁵ os quais publicaram um estudo envolvendo 287 213 gravidezes, a combinação de um rápido crescimento fetal induzido pela hiperinsulinémia presente em mulheres obesas com as limitações funcionais da placenta no fornecimento de oxigénio suficiente para suprimir as necessidades fetais poderão conduzir a hipoxemia e conseqüente morte em alguns casos.

Outros possíveis mecanismos responsáveis pelo aumento do risco de morte fetal envolvem apneia do sono materna associada a hipoxia fetal¹¹ e fenómenos de aterosclerose placentária secundária a alterações metabólicas maternas.^{11,12}

Alguns estudos^{11,16} salientam a importância de um acompanhamento clínico direccionado para a vigilância de gestações em mulheres obesas, uma vez que os elementos de avaliação do bem-estar fetal, nomeadamente a medição da altura do fundo uterino e a apreciação dos movimentos fetais poderão ser menos fiáveis em mulheres obesas.

Diversos estudos constataram uma relação entre a obesidade materna e o risco de macrosomia fetal ou de fetos grandes para a idade gestacional,^{1,3,4,15-24} de modo que quanto maior for o IMC, maior o risco.^{1,3,15,21-23}

Nas mulheres obesas existe um risco cerca de duas vezes superior ao das mulheres não obesas de terem bebés macrosómicos (peso ao nascer > 4 kg) ou grandes para a idade

gestacional (> percentil 90), independentemente da existência de diabetes prévia à gravidez ou de diabetes gestacional,^{3,16,25} aumentando assim o risco de possíveis complicações obstétricas durante o parto⁴, nomeadamente, distócia dos ombros^{1,17,16,20,26}, asfixia perinatal¹⁶, traumatismos¹⁶ e lesões nervosas¹⁶, como por exemplo, a lesão do plexo braquial¹. Estas complicações obstétricas contribuem significativamente para um prognóstico mais reservado do recém-nascido durante o parto e no período pós-parto imediato.²⁷

No estudo publicado por Jensen et al,²³ o qual investigou o impacto do excesso de peso e da obesidade pré-gravídica na saúde materna e da descendência e que envolveu 2459 mulheres com provas de tolerância à glicose normais, constatou um risco acrescido de macrossomia com o aumento do IMC materno.

Assim sendo, existem evidências que a obesidade e provavelmente também o excesso de peso materno, constituem fatores de risco independentes para a macrossomia fetal/ bebês grandes para a idade gestacional e que o risco será tanto maior quanto o grau de obesidade materna.

O mecanismo através do qual a obesidade materna interfere com peso ao nascimento da descendência permanece desconhecido.

Possíveis explicações incluem uma insulinoresistência associada a obesidade, fatores genéticos ou ainda a presença de uma diabetes tipo 2 ou gestacional não diagnosticada.³

Segundo Sebire et al,¹⁵ a obesidade está associada a insulinoresistência materna e a hiperinsulinemia fetal mesmo na ausência de diabetes materna. Os indivíduos com insulinoresistência apresentam valores séricos de triglicédeos em jejum mais elevados^{17,15,24} e um maior *turnover* do aminoácido leucina.^{15,24} Níveis séricos aumentados de aminoácidos induzem a secreção de insulina e por isso um aumento do fluxo materno-fetal de aminoácidos poderá estar na origem da hiperinsulinemia fetal.^{15,24} Os triglicédeos maternos podem ser clivados pelas lipases placentárias originando moléculas de ácido gordo livre que são

utilizadas pelo feto como importantes fontes de energia.^{15,24} Desta forma, a combinação da hiperinsulinemia fetal com o aumento do aporte energético para o feto poderá explicar a frequência aumentada de macrosomia fetal/ bebês grandes para a idade gestacional observada em mulheres obesas não diabéticas.¹⁵

Existem evidências de que a obesidade materna está associada a alterações placentárias, nomeadamente, alterações estruturais, acumulação de macrófagos maternos e aumento do peso da placenta, da musculatura vascular e da expressão de citocinas inflamatórias.¹⁷ Estas evidências apoiam assim a hipótese de uma resposta placentária adaptativa e potencialmente patológica ao excesso de nutrientes fornecido por mulheres com excesso de peso.¹⁷ Esta resposta placentária poderá ajudar a explicar as consequências adversas a curto e longo prazo na descendência de mulheres obesas.¹⁷

A obesidade materna está também associada a uma maior admissão dos recém-nascidos em unidades de cuidados intensivos neonatais,^{1,16,20,24,27} sobretudo para vigilância e tratamento de alterações respiratórias e metabólicas transitórias,¹⁶ como por exemplo, taquipneia¹⁶ ou hipoglicemia neonatal^{16,24}.

Diversos estudos indicam que a obesidade materna está associada a um risco aumentado de malformações congénitas, nomeadamente, defeitos do tubo neural^{1,3,16,28,29} e de cardiopatias congénitas^{1,3,16,28}. Estas malformações são uma importante causa de morte fetal e contribuem significativamente para partos pré-termo e para morbilidade infantil.²⁸

A razão desta associação entre a obesidade materna e malformações congénitas é ainda desconhecida, contudo, vários mecanismos têm sido propostos.

Um possível mecanismo está relacionado com alterações do metabolismo da glicose,²⁸⁻³⁰ visto que alguns estudos realizados em mulheres em idade fértil constataram uma associação entre malformações congénitas e hiperglicemia não diabética.³⁰ Estudos em animais

comprovaram que a hiperglicemia é teratogénica para o embrião em desenvolvimento, o que constitui mais uma evidência a favor do mecanismo proposto.²⁹

Contudo, a diabetes prévia à gravidez é também um fator de risco conhecido para malformações congénitas e uma vez que a obesidade e a diabetes partilham alterações metabólicas semelhantes, incluindo insulinoresistência e hiperglicemia, e dado que a obesidade é um importante fator de risco para diabetes mellitus tipo 2, uma diabetes não diagnosticada numa grávida obesa é uma possível explicação para este risco aumentado de malformações congénitas.²⁸

Outra possível explicação para a relação entre a obesidade materna e as malformações congénitas está relacionada com défices nutricionais, nomeadamente baixos níveis séricos de ácido fólico,²⁸⁻³⁰ observados em mulheres em idade fértil com IMC acima do considerado normal.³⁰ Estes baixos níveis séricos de ácido fólico poderão ser responsáveis pelo aumento da ocorrência de defeitos do tubo neural na descendência de mulheres obesas.²⁸⁻³⁰

Assim sendo, poderá ser necessário que as mulheres obesas aumentem a dose ingerida de ácido fólico através da alimentação diária ou com recurso a suplementos dietéticos com o objetivo de atingir níveis séricos de ácido fólico semelhantes aos das grávidas com IMC normal.^{29,30}

Atualmente, ainda não existem evidências suficientes que justifiquem qualquer alteração das recomendações de ingestão diária de ácido fólico por mulheres obesas grávidas ou que desejem engravidar.³⁰ Caso em futuros estudos se confirme que baixos níveis séricos de ácido fólico em mulheres obesas são responsáveis pelo aumento da incidência de defeitos do tubo neural na respetiva descendência, deverão ser alteradas as recomendações pré-concecionais e gestacionais de ingestão diária de ácido fólico tendo em conta as necessidades aumentadas deste grupo de mulheres.³⁰

Uma outra explicação possível para a relação entre a obesidade materna e as malformações congénitas está relacionada com dificuldades técnicas na realização de exames médicos no contexto de vigilância da gravidez, nomeadamente os exames ecográficos.

A obesidade afeta significativamente a deteção ecográfica de alterações anatómicas fetais^{28,31} o que, conseqüentemente, poderá resultar em menos interrupções de gravidez e num aumento da prevalência de nascimentos com malformações congénitas.²⁸ De acordo com o estudo realizado por Dashe et al,³¹ com o aumento do IMC materno verificou-se o aumento significativo do risco de uma malformação congénita residual após a realização de um exame ecográfico considerado normal. O risco de uma malformação congénita residual foi de 0.4% entre mulheres com IMC normal, ou seja, 1 em cada 250 mulheres com $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, enquanto que entre mulheres obesas o risco atingiu cerca de 1.0%, ou seja, 1 em cada 100 mulheres com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

O diagnóstico pré-natal de anomalias fetais em mulheres obesas é dificultado pela complexa interpretação dos marcadores séricos devido às alterações no volume de distribuição subjacentes ao aumento do volume corporal, o que ajuda a explicar o aumento da incidência de anomalias congénitas em fetos de mulheres obesas.^{1,3}

Diversos estudos constataram que mulheres obesas são menos receptivas a iniciar a amamentação e tendem a amamentar por períodos de tempo mais curtos, comparativamente a mulheres com peso normal.^{16,26,32,33} A curta duração ou a ausência de aleitamento materno prejudica a saúde da descendência não só a curto prazo mas também a longo prazo, aumentando a suscetibilidade para a diabetes e para o excesso de peso.³² Este facto constitui um problema de saúde pública devido ao progressivo aumento da prevalência da obesidade em mulheres em idade fértil e dada a aparente associação entre o aleitamento artificial e o risco aumentado de obesidade infantil.³²

Existem razões biológicas, psicológicas, comportamentais e sócio-culturais que ajudam a explicar o motivo por que as mulheres com excesso de peso ou obesas tendem a amamentar menos do que as mulheres com peso normal.³²

Vários estudos constataram um atraso na lactogénese em mulheres obesas.^{16,26,32,33} Este facto poderá dever-se a uma baixa concentração de prolactina observada em mulheres obesas antes e após a amamentação.²⁶ Uma vez que o tecido adiposo constitui um reservatório para hormonas esteróides e é um local onde ocorre a síntese e metabolismo destas hormonas, uma outra hipótese para explicar este atraso da lactogénese em mulheres obesas é a de que a progesterona armazenada no tecido adiposo conduz a níveis mais elevados desta hormona em mulheres obesas do que em mulheres com peso normal, o que interfere com o normal declínio súbito dos níveis de progesterona que conduz à segunda fase da lactogénese.³² Outro fator que poderá contribuir para a percepção de um atraso na lactogénese poderá estar associado a características anatómicas nomeadamente a deposição de tecido adiposo entre os ductos mamários de tal modo que impede o normal fluxo do leite materno.²⁶

Outra razão por que as mulheres com excesso de peso ou obesas tendem a amamentar menos do que as mulheres com peso normal poderá estar relacionada com dificuldades técnicas na realização de uma correcta amamentação.^{32,33}

Outro possível motivo que ajude a esclarecer por que as mulheres com excesso de peso ou obesas tendem a amamentar menos do que as mulheres com peso normal poderá estar relacionado com baixos níveis de auto-estima das mulheres obesas^{26,32} e com o facto destas mulheres se sentirem desconfortáveis em amamentar em público^{26,32,33}. Além disso, a depressão pós-parto, a qual é mais frequente em mulheres obesas, está associada a menor adesão a amamentação.^{26,32}

Permanece por esclarecer se a obesidade *per se* desempenha um papel na redução da lactação em mulheres com excesso de peso ou obesas.³² Contudo, o controlo ponderal e a

promoção do aleitamento materno deverão ser reforçados neste grupo de risco antes, durante e após a gravidez,²⁶ uma vez que os benefícios do aleitamento materno para a descendência dependem frequentemente da sua duração e exclusividade.³³

OBESIDADE MATERNA E AS CONSEQUÊNCIAS A LONGO-PRAZO PARA A DESCENDÊNCIA

Além das consequências a curto prazo da obesidade materna durante a gravidez, existem cada vez mais evidências que apontam a obesidade materna como responsável por efeitos adversos a longo prazo na saúde da descendência.³⁴

O considerável aumento da obesidade infantil e da diabetes tipo 2 nas crianças é frequentemente atribuído a uma dieta rica em calorias e a uma reduzida atividade física.³⁵ Contudo, existem cada vez mais evidências com base em estudos em modelos animais e em humanos que apontam para contributos importantes da chamada *programação fetal*.³⁵ Este conceito baseia-se no facto de um estímulo aplicado durante um período crítico ou sensível pode ter efeitos duradouros ou persistentes sobre a estrutura ou função de um organismo.³⁶ A *programação fetal* parece contribuir significativamente para a atual epidemia de obesidade e diabetes tipo 2.³⁵ Neste contexto, surgiu um novo ramo do conhecimento científico denominado *Developmental Origins of Health and Disease*, o qual integra informações provenientes de várias áreas do conhecimento, propondo novas metodologias de investigação no sentido de esclarecer a influência de eventos adversos ocorridos em fases precoces do desenvolvimento humano sobre o padrão de saúde e doença ao longo da vida.³⁶ Com base em estudos recentes, a DOHaD demonstrou a associação entre eventos ocorridos em fases precoces do desenvolvimento somático e a amplificação do risco para doenças crónicas ao longo da vida, tais como obesidade e síndrome metabólico.^{23,35-37}

Segundo Minge et al,³⁸ os efeitos adversos da obesidade materna para a descendência poderão surgir ainda antes da fecundação. Neste estudo realizado em ratos constatou-se que a obesidade está associada a defeitos na função ovárica que conduzem à produção de oócitos de menor qualidade e, conseqüentemente, reduzindo a viabilidade dos blastocistos. Estas

perturbações no desenvolvimento precoce do embrião poderão interferir com o crescimento fetal e contribuir para as origens fetais da doença adulta.

A possibilidade de que na presença de um ambiente metabólico alterado a função ovárica de uma mulher poderá produzir óocitos com uma capacidade severamente prejudicada para suportar o normal desenvolvimento do embrião é particularmente alarmante uma vez que a prevalência da obesidade nos países desenvolvidos continua a aumentar.³⁸

No estudo publicado por Shankar et al,³⁹ um grupo de ratos fêmea foi submetido a uma dieta hipercalórica até ficarem obesos e, posteriormente, acasalaram com ratos macho de peso normal. Após o acasalamento e durante a gestação as fêmeas obesas foram submetidas a uma dieta com o aporte calórico recomendado para a gestação em curso. Após o estudo da descendência, constatou-se que esta apresentava uma adipogénese aumentada e, conseqüentemente, uma maior suscetibilidade para a obesidade mesmo para os ratos que apresentaram um peso normal à nascença. Este facto sugere que a obesidade materna no momento da concepção está associada a um risco aumentado de obesidade na descendência, mesmo que seja seguida uma dieta com um aporte calórico recomendado durante a gravidez.

Curiosamente, ainda no estudo publicado por Shankar et al,³⁹ constatou-se que a obesidade materna aparentemente não influencia a quantidade de alimentos ingeridos pela descendência e, assim sendo, o aumento do tecido adiposo na descendência de ratos obesos ocorre com igual aporte calórico ao da descendência de ratos de peso normal. Contudo, o autor adverte que estes dados carecem de investigação mais aprofundada.

No estudo publicado por Bayol et al,⁴⁰ quantificou-se a gordura peri-renal de ratos submetidos a uma dieta hipercalórica rica em gordura, açúcar e sal ou a uma dieta equilibrada, cujos progenitores maternos foram igualmente submetidos a uma dieta hipercalórica ou a uma dieta equilibrada durante a gravidez e lactação. Os ratos submetidos a uma dieta hipercalórica cujos progenitores maternos também tinham sido submetidos à mesma dieta apresentaram

maior percentagem de gordura corporal bem como níveis séricos superiores de glicose, insulina, triglicéridos e/ou colesterol, 10 semanas após o parto, comparativamente aos ratos que também foram submetidos à mesma dieta hipercalórica mas cujos progenitores maternos foram submetidos a uma dieta equilibrada durante a gravidez e lactação. Os resultados deste estudo revelaram também que os ratos submetidos a uma dieta equilibrada mas cujos progenitores maternos foram submetidos a uma dieta hipercalórica durante a gravidez e lactação, apresentaram uma quantidade de gordura peri-renal superior bem como hipertrofia dos adipócitos, comparativamente aos ratos que nunca estiveram expostos à dieta hipercalórica, incluindo *in utero*. Estes resultados sugerem que os efeitos *in utero* da obesidade materna acarretam consequências a longo prazo para a descendência, nomeadamente, a predisposição para a obesidade bem como o desenvolvimento precoce de hiperglicémia, hiperinsulinémia e/ou hiperlipidémia.

Vários estudos epidemiológicos constataram uma associação entre um peso elevado ao nascer e um risco aumentado de excesso de peso e obesidade na adolescência e idade adulta.^{18,25,34,41-43} Yu et al,⁴² publicaram um estudo de meta-análise envolvendo 20 estudos no qual investigaram a associação entre o peso ao nascer e o desenvolvimento a longo prazo de obesidade. Os resultados revelaram que um elevado peso ao nascer (> 4000g) estava associado a um risco duas vezes superior de obesidade a longo prazo. Esta associação é relevante, uma vez que, tal como foi referido anteriormente, a obesidade materna pré-gravídica está associada a macrossomia fetal. Tal como foi sugerido por Catalano,²⁵ esta associação poderá conduzir a um ciclo vicioso de obesidade (ver **Figura 1**), uma vez que os recém-nascidos do sexo feminino macrossómicos ou grandes para a idade gestacional irão crescer e tornar-se mães obesas cuja descendência será igualmente macrossómica ou grande para a idade gestacional. Este conceito de transmissão intergeracional da obesidade foi demonstrado num estudo recente envolvendo 162 676 mulheres e o respetivo primeiro filho.

No estudo constatou-se que as mães que nasceram grandes para a idade gestacional apresentavam um risco acrescido de obesidade e uma maior predisposição para ter filhos com um peso ao nascer igualmente grande para a idade gestacional, após ajuste para o ano de nascimento das mães, idade com que tiveram o filho, educação, hábitos tabágicos e altura das mães na idade adulta. Tal como atrás referido, o número de recém-nascidos grandes para a idade gestacional foi maior entre as mães obesas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) que haviam já nascido com elevado peso.⁴³

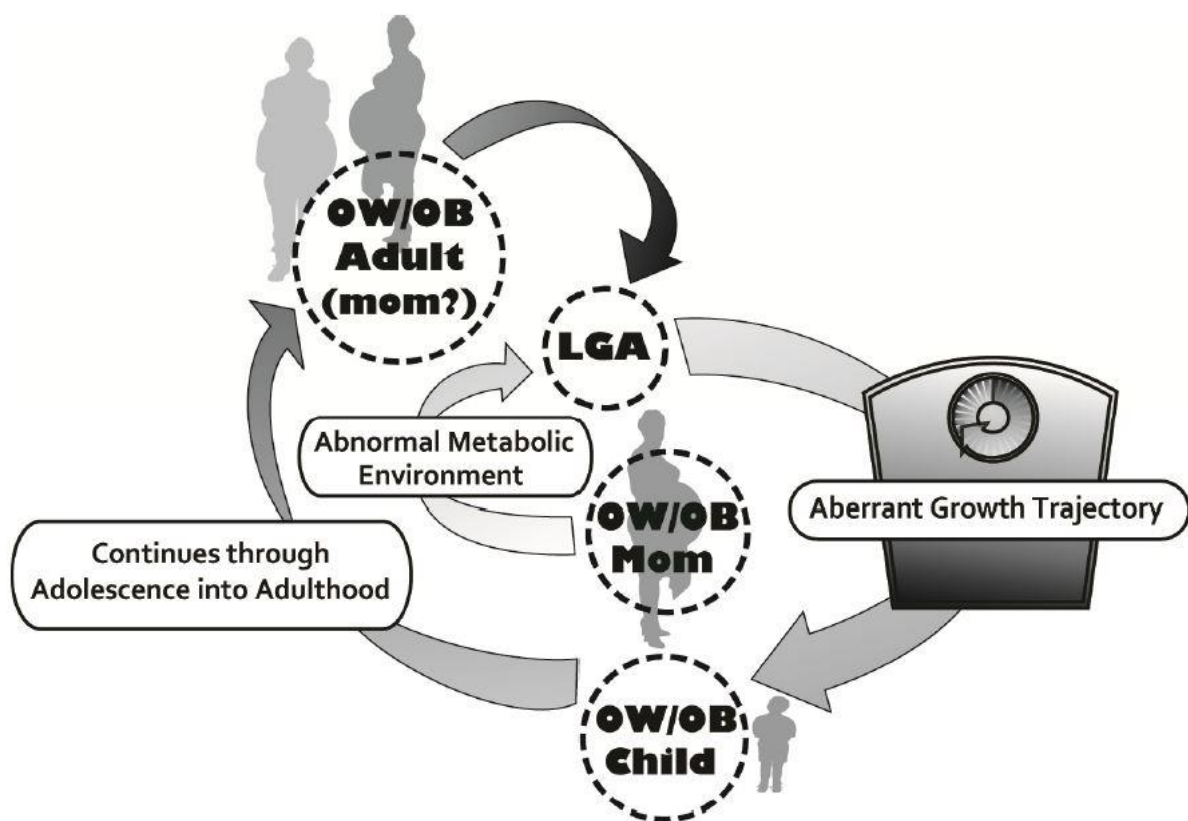


Figura 1. O Ciclo Intergeracional da Obesidade. LGA - fetos grandes para a idade gestacional, OW/OB – excesso de peso/obesidade. Figura retirada de *Adamo et al (2012)*.⁴⁴

Outros estudos publicados constataram que a exposição pré-natal ao excesso de peso⁴⁵ e obesidade^{45,46} materna aumenta os casos de diagnóstico de asma na descendência aos 3 anos de idade⁴⁶ e aumenta a suscetibilidade para o aparecimento de sintomas de asma até à adolescência.⁴⁵ Contudo, os autores destes estudos alertam que os resultados apresentados são

preliminares e necessitam de replicação e de investigação mais aprofundada, porém, estes resultados sugerem, pelo menos parcialmente,⁴⁵ a existência de uma associação intergeracional complexa entre a obesidade materna e o desenvolvimento de asma na descendência.⁴⁶

Num estudo envolvendo 189 783 crianças suecas, verificou-se que um IMC materno elevado estava associado a um risco aumentado de asma na descendência e constatou-se que os filhos de mulheres obesas necessitavam mais frequentemente de medicação e de hospitalização devido à asma em idades compreendidas entre os 8 e 10 anos.⁴⁷

Um estudo recente publicado por Harpsøe et al,⁴⁸ advoga que na origem desta suscetibilidade para o desenvolvimento de asma na descendência estão mecanismos inflamatórios não-alérgicos com origem *in utero* resultantes da inflamação associada à obesidade materna.

Estudos com base em modelos animais indicam que a obesidade materna aumenta o risco de desenvolvimento de disfunções neurológicas e psicológicas na descendência.⁴⁹ Estudos realizados em seres humanos reforçam este conceito de que a obesidade materna está associada a distúrbios da saúde mental na descendência.⁴⁹ Um estudo envolvendo 1004 crianças constatou que mulheres obesas tinham uma probabilidade 67% maior de ter um filho com um distúrbio do espectro autista e uma probabilidade duas vezes superior de ter um filho com um atraso de desenvolvimento de acordo com os resultados das escalas *Mullen Scales of Early Learning*.⁵⁰ Outro estudo verificou que os filhos de mulheres que iniciaram a gravidez com excesso de peso ou obesidade apresentaram mais frequentemente sintomas de perturbação de hiperatividade com défice de atenção, de acordo com a descrição sintomática presente na DSM-IV.⁵¹ Noutro estudo constatou-se que a obesidade materna pré-gravídica estava associada a um risco duas vezes superior da descendência apresentar dificuldades no controlo emocional.⁵²

No estudo publicado por Schaefer et al,⁵³ verificou-se que um IMC materno pré-gravídico elevado estava associado a um risco quase três vezes superior de esquizofrenia e de outros distúrbios associados na descendência adulta, comparativamente à descendência de mulheres com IMC pré-gravídico normal. Esta associação era independente de possíveis variáveis de confundimento, incluindo idade materna, raça, educação, paridade, sintomatologia psiquiátrica e tabagismo.

Existem assim cada vez mais evidências que a obesidade materna afeta a função neurológica da descendência incluindo a função cognitiva e contribui para distúrbios psiquiátricos ou do humor.³⁴ Um recente artigo de revisão de 12 estudos publicados concluiu que a descendência de mulheres obesas poderá apresentar um risco aumentado de problemas cognitivos e sintomas de perturbação de hiperatividade com défice de atenção na infância, de distúrbios alimentares na adolescência e de distúrbios psicóticos na idade adulta. Contudo, os autores deste artigo de revisão alertam que foram reconhecidas várias limitações na interpretação dos estudos analisados, pelo que estes resultados carecem de investigação mais aprofundada.⁵⁴

São assim necessários mais estudos para determinar se estes potenciais efeitos adversos da obesidade materna na função neurológica da descendência persistem até à idade adulta.⁴

Estudos realizados em ratos demonstraram que a obesidade materna induzida pela dieta resulta em hipertensão arterial persistente na descendência adulta.⁵⁵⁻⁵⁸ Diferentes estudos em ratos verificaram que a descendência de ratos obesos apresentava disfunção endotelial,^{55,59,60} incluindo uma reduzida vasodilatação dependente do endotélio tanto nos pequenos como nos grandes vasos,^{57,59,60} um conteúdo vascular em ácidos gordos alterado⁵⁹ e um aumento da rigidez da artéria aorta com redução do número de células musculares lisas e do volume de células endoteliais.⁵⁷ Samuelsson et al,⁵⁶ demonstraram no seu estudo que a pressão arterial média dos descendentes de ratos obesos estava já aumentada aos 30 dias de vida, o que indica

que a hipertensão arterial é uma consequência direta da exposição *in utero* ou pós-natal à obesidade materna e não uma consequência do excesso de tecido adiposo ou hiperleptinemia presentes na descendência apenas mais tarde. Além disso, constataram um aumento da atividade do sistema nervoso simpático e um aumento da concentração renal de norepinefrina e da expressão de renina, o que sugere que a obesidade materna induzida pela dieta conduz ao aparecimento de hipertensão arterial de origem simpática. Ainda segundo Samuelsson et al,⁵⁶ a exposição da descendência à obesidade materna durante a gravidez e lactação poderá afetar permanentemente o desenvolvimento cerebral fetal ou neonatal conduzindo assim a alterações persistentes nos mecanismos homeostáticos envolvidos no controle da pressão arterial.

Hochner et al,⁶¹ publicaram um estudo no qual analisaram fatores de risco cardiovasculares e metabólicos em 1400 adultos de 32 anos de idade. Neste estudo, constatou-se que os adultos estudados descendentes de mães com IMC pré-gravídico acima do recomendado, independentemente do peso ganho durante a gravidez e de outras variáveis de confundimento, apresentaram valores superiores de IMC, perímetro da cintura, pressão arterial diastólica e sistólica, insulina e de triglicédeos e valores inferiores de colesterol HDL, comparativamente aos adultos estudados descendentes de mães com IMC pré-gravídico dentro dos valores recomendados. Contudo, esta discrepância de resultados anulou-se após o ajuste para o IMC dos adultos estudados, o que sugere que estes resultados são consequência sobretudo da obesidade dos indivíduos estudados.

Outros estudos sugerem que a obesidade materna poderá predispor a descendência a um risco superior de doença arterial coronária ao longo da vida.^{26,58} Estudos recentes realizados em ratos indicam que a obesidade materna também conduz ao desenvolvimento de hipertrofia cardíaca^{62,63} e a irregularidades da contração miocárdica⁶³ na descendência.

Mas a consequência a longo prazo para os filhos de mães obesas mais investigada tem sido a *programação* de obesidade na descendência.²⁰ Estão já publicados vários estudos

observacionais que sustentam a associação entre a obesidade materna pré-gravídica e o risco aumentado de obesidade a longo-prazo na descendência (ver **Tabela 2**).⁶⁴⁻⁷¹

Além do risco de transmissão intergeracional da obesidade, diferentes estudos constataram também uma associação entre a obesidade materna e um risco aumentado de desenvolvimento de síndrome metabólico^{1,16,58,72,73} e de doença cardiovascular^{1,58,61,73} na descendência adulta.

Os mecanismos responsáveis por estas associações permanecem desconhecidos, contudo para os efeitos da obesidade materna se perpetuarem na descendência, esta *programação* terá de incluir alterações permanentes na estrutura ou função celular da descendência como consequência das alterações metabólicas da obesidade materna.⁷⁴

Estudos em animais demonstraram que o estado nutricional materno durante a gravidez pode afetar determinados mecanismos do desenvolvimento fetal, o que contribui para um risco acrescido de desregulação metabólica e obesidade a longo prazo.¹⁸ Na origem da *programação* fetal de obesidade vários mecanismos têm sido propostos, nomeadamente, alterações na regulação neuronal do apetite e do comportamento alimentar, alterações no desenvolvimento do tecido adiposo do feto, alterações no metabolismo energético devido a disfunção mitocondrial, a exposição *in utero* a um ambiente inflamatório ou com produção aumentada de espécies reativas de oxigénio, conduzindo a stress oxidativo.^{18,72} Desta forma, vários sistemas fetais são afetados pela obesidade materna, incluindo o hipotálamo e o sistema neuro-endócrino associado, o qual influencia o apetite, o sistema músculo-esquelético bem como o fígado e o pâncreas, os quais influenciam a insulinoresistência e o metabolismo da glicose, e também sistemas relacionados com o stress oxidativo.¹⁷ Contudo, até ao momento, estes mecanismos específicos ainda não foram estudados em seres humanos.¹⁷

Tipo de estudo	Amostra	Método de avaliação da obesidade materna	Idade da descendência aquando do estudo	Método de avaliação da obesidade na descendência	Resultados principais	Referência Bibliográfica
Coorte Prospetivo	3171	IMC \geq 30Kg/m ² pré-gravídico	14 meses	IMC \geq 30Kg/m ²	O aumento de uma unidade no IMC materno correspondeu ao aumento de 0.041 (95% IC: 0.030-0.053) kg/m ² no IMC da descendência	64
Coorte Retrospectivo	8494	IMC \geq 30Kg/m ² no primeiro trimestre	2-4 anos	IMC \geq percentil 95 para a idade e género	O RR de obesidade infantil foi de 2 (95% IC: 1.7-2.3) aos 2 anos idade e de 2.3 (95% IC: 2.0-2.6) aos 3 e 4 anos	65
Coorte Retrospectivo	2636	IMC \geq 30Kg/m ² pré-gravídico	2-14 anos	IMC \geq percentil 95 para a idade e género	A descendência apresentou um risco aumentado de excesso de peso [OR: 4.1 (2.6-6.4); IC: 95%]	66
Coorte Retrospectivo	3022	IMC $>$ 30Kg/m ² pré-gravídico	2-7 anos	IMC \geq percentil 95 para a idade e género	O aumento do risco de excesso de peso na descendência com a idade: OR de 1.37 (95% IC: 1.02-1.84) aos 2-3 anos, OR de 1.69 (95% IC: 1.22-2.34) aos 4-5 anos, OR de 2.91 (95% IC: 2.09-4.03) aos 6-7 anos	67
Coorte Prospetivo	8234	IMC $>$ 30Kg/m ² pré-gravídico	7 anos	IMC \geq percentil 95 para a idade e género	A descendência apresentou um risco aumentado de excesso de peso [OR: 4.25 (2.86-6.32); IC: 95%]	68
Coorte Prospetivo	26 506	IMC $>$ 29Kg/m ² pré-gravídico	18 anos	IMC $>$ 30Kg/m ²	A descendência apresentou um risco de obesidade 6.1 vezes maior	69
Coorte Prospetivo	1103	IMC \geq 30Kg/m ² pré-gravídico	18 anos	IMC \geq 30Kg/m ²	A descendência apresentou um risco aumentado de excesso de peso ou de obesidade [OR: 1.23 (1.16-1.30); IC: 95%]	70
Coorte Prospetivo	2973	IMC \geq 30Kg/m ² no primeiro trimestre	23 anos	IMC \geq 30Kg/m ²	Por cada unidade de IMC materno, o IMC da descendência aumentou 0.65 e 0.63 Kg/m ² nos homens e mulheres, respetivamente (P $<$ 0.001)	71

Tabela 2. Estudos que sustentam a associação entre a obesidade materna e o risco aumentado de obesidade a longo-prazo na descendência.

Uma área de investigação que tem despertado bastante interesse recentemente tem sido o potencial papel de mecanismos epigenéticos na mediação dos efeitos da obesidade materna na descendência. O termo “modificações epigenéticas” geralmente é utilizado para descrever alterações na função de genes, as quais não são explicadas por modificações na sequência do DNA e que podem ser transmitidas hereditariamente.³⁴ O mecanismo epigenético mais estudado tem sido a metilação do DNA.⁴ Estas “modificações epigenéticas” são o mecanismo mais provável para explicar como um único genótipo pode conduzir a diferentes fenótipos dependendo das condições pré-natais.⁴ Contudo, a hipótese de que a obesidade materna poderá transmitir o risco de obesidade à sua descendência através de mecanismos não mendelianos, como é o caso das modificações epigenéticas, requiere ainda longa investigação.³⁷

Conclui-se assim que a epidemia global de obesidade tem origem não apenas nas más escolhas dietéticas e défice de atividade física mas também poderá ter origens *in utero* e ser perpetuada nas futuras gerações, como resultado de alterações ocorridas numa fase precoce da vida devido a um ambiente metabólico anormal durante a gestação.²⁵

Tem-se revelado um desafio delinear as contribuições específicas da obesidade materna no momento da conceção na determinação da composição corporal da descendência a longo prazo através de estudos epidemiológicos devido ao grande número de variáveis de confundimento presentes.³⁹

Um grande número de estudos observacionais concluiu que a obesidade materna e da sua descendência estão relacionadas de forma positiva e crescente.¹⁷ Contudo, os estudos observacionais são incapazes de distinguir a influência da componente genética ou do ambiente pós-natal da real importância do ambiente intrauterino.^{6,17}

Os estudos em seres humanos que provavelmente melhor ilustram a importância da obesidade materna e do ambiente intrauterino associado no desenvolvimento de obesidade na

descendência são os estudos que examinam gravidezes antes e após a realização de cirurgia bariátrica.^{75,76} Barisione et al,⁷⁵ publicaram um estudo no qual se avaliou os efeitos da diminuição significativa do IMC de mulheres sujeitas a cirurgia bariátrica entre gravidezes subsequentes, minimizando desta forma as influências genéticas e ambientais na saúde da descendência. Assim, constatou-se que a descendência prévia à realização de cirurgia bariátrica nestas mulheres apresentava um peso corporal significativamente superior, aos 12 anos e entre os 21 e os 25 anos de idade, do que a descendência depois da realização de cirurgia bariátrica, apoiando assim a hipótese que a obesidade materna tem influências a longo-prazo no peso corporal e IMC da descendência, independentemente de fatores genéticos, ambientais ou de estilo de vida. Contudo, o autor adverte que é provável que as modificações dietéticas realizadas pelas mães após a cirurgia bariátrica tenham influenciado a ingesta alimentar e o estilo de vida da sua descendência após a cirurgia bariátrica e que estas alterações poderão ter contribuído para os níveis de obesidade inferiores em adição aos efeitos *in utero*.

Noutro estudo⁷⁶ comparou-se a prevalência de obesidade em 217 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos. Destas, 172 crianças nasceram posteriormente a cirurgia bariátrica materna, após a qual as mães perderam uma quantidade substancial de peso, contudo permaneceram obesas (IMC: $31 \pm 9 \text{ kg/m}^2$). As restantes 45 crianças nasceram antes da cirurgia bariátrica das mães (IMC: $48 \pm 8 \text{ kg/m}^2$). Após a cirurgia bariátrica materna, a prevalência de obesidade (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$) na descendência diminuiu 52% e a prevalência de obesidade severa (IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$) diminuiu 45.1%, comparativamente aos irmãos que nasceram antes da cirurgia bariátrica materna.

Evidências de estudos observacionais sugerem que a obesidade materna é um fator de risco independente de obesidade infantil e de síndrome metabólica, devido ao efeito do ambiente nutricional materno excessivo no desenvolvimento da descendência. Contudo,

devido à existência de múltiplas variáveis de confundimento, a associação causal não pode ser facilmente provada.⁵⁶ Estudos realizados em ratos constataram que a descendência adulta exposta à obesidade materna durante a gravidez e aleitamento desenvolveram determinadas características fenotípicas associadas a síndrome metabólico, incluindo hipertensão, dislipidemia, aumento de tecido adiposo e alteração do metabolismo da glicose.⁶⁰

Diferentes estudos constataram que a descendência de ratos obesos apresenta valores aumentados de triglicerídeos hepáticos, o que constitui um fator de risco para o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica,^{72,77-79} a qual está geralmente associada a síndrome metabólico.⁷² Segundo Bruce et al,⁷⁸ a obesidade materna contribui para o desenvolvimento de EHNA na descendência adulta devido a alterações da atividade dos complexos da cadeia mitocondrial hepática transportadora de eletrões e a uma expressão aumentada de genes hepáticos envolvidos na lipogénese, stress oxidativo e inflamação. Contudo, o efeito da obesidade materna no conteúdo hepático em triglicerídeos da descendência também foi estudado em primatas não humanos. Foi constatado que a descendência apresentava um valor de triglicerídeos hepáticos três vezes superior aos valores de referência bem como evidência de stress oxidativo hepático aumentado consistente com o desenvolvimento de EHNA, independentemente das progenitoras serem obesas ou não. Estes resultados sugerem, pelo menos neste modelo de estudo, que esta acumulação de lípidos no fígado da descendência poderá ser independente da obesidade materna.⁷⁷

Outros estudos sugerem que a obesidade materna poderá aumentar a suscetibilidade para o desenvolvimento de diabetes na descendência ao longo da vida.^{16,24,35,80,81}

Num estudo conduzido por Samuelsson et al,⁵⁵ verificou-se que a descendência de ratos obesos sujeitos a uma dieta hipercalórica ao longo da gestação e lactação apresentava hiperinsulinémia aos 3 meses de idade. Esta hiperinsulinémia estava associada a um aumento da produção pancreática de insulina, bem como a um aumento do número de ilhéus e da

massa de células beta pancreáticas precocemente na vida da descendência.⁷³ Contudo, a longo prazo, constatou-se um declínio nos níveis de insulina^{72,73} devido a estimulação persistente.⁷³

No estudo publicado por Zhang et al,⁸¹ foi estudada a descendência de ovelhas submetidas a uma dieta hipercalórica para induzir obesidade e a qual mantiveram durante a concepção e ao longo da gestação. Durante a primeira metade da gestação verificou-se na descendência um aumento substancial do crescimento pancreático, da proliferação de células beta pancreáticas e da secreção de insulina, seguido de uma redução no crescimento pancreático e da massa de células beta pancreáticas no final da gestação, culminando com uma redução dos níveis plasmáticos de insulina após o parto. Os autores deste estudo especulam que a incapacidade do pâncreas em recuperar a composição e a função celular normal no período pós-natal poderá resultar numa desregulação da glicémia devido a hipoinsulinémia e eventualmente em intolerância à glicose e diabetes a longo prazo.

Foi publicado recentemente um estudo realizado em roedores, no qual foi estudada a descendência de ratos sujeitos a uma dieta hipercalórica que teve início 8 semanas antes do acasalamento e se prolongou ao longo da gestação e lactação, tendo-se verificado alterações estruturais pancreáticas durante o período neonatal que sugerem que a nutrição materna desempenha um papel central no desenvolvimento de insulinoresistência e diabetes na descendência em idade adulta.⁸⁰

Perante esta possível associação entre a obesidade materna e efeitos adversos a longo prazo para a descendência, Smith et al,⁶ procuraram averiguar se intervenções que resultassem numa perda de peso materna seriam benéficas para a descendência. Desta forma, estudaram fatores de risco cardiometabólicos em 57 crianças nascidas após cirurgia bariátrica materna e compararam os resultados com os de 54 crianças nascidas antes da cirurgia bariátrica, com o objetivo de testar a hipótese de que uma perda significativa de peso materno poderá modificar fatores relacionados com a obesidade que são transmitidos no meio intrauterino. As crianças

nascidas após a cirurgia bariátrica das mães apresentaram menor prevalência de macrossomia do que as crianças nascidas antes da cirurgia bariátrica (1.8% vs 14.8%). Na altura em que este estudo foi realizado, as crianças analisadas apresentavam idades compreendidas entre os 2,5 anos e os 26 anos. Constatou-se que as crianças nascidas após cirurgia bariátrica materna apresentavam uma prevalência de obesidade severa (\geq percentil 98 ou $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) três vezes inferior ao das crianças nascidas antes da cirurgia bariátrica materna, bem como uma maior sensibilidade à insulina, um perfil lipídico melhorado, valores séricos inferiores de proteína C reativa e valores séricos superiores da hormona grelina. Os autores deste estudo atribuíram esta melhoria dos marcadores cardiometabólicos a um ambiente intrauterino mais favorável. Estes resultados salientam assim a importância do ambiente intrauterino na transmissão intergeracional da obesidade e de outras alterações metabólicas.

Apesar do número crescente de evidências que apoiam a existência de efeitos nefastos da obesidade materna sobre a descendência a longo prazo, serão necessários ainda mais estudos de modo a determinar o impacto da obesidade materna no aparecimento de morbilidades na descendência e se estes efeitos na saúde da descendência persistem até à idade adulta.³⁴

CONCLUSÃO

A saúde materna e a alimentação durante a gravidez tem um profundo impacto na saúde ao longo da vida da descendência.¹⁸ De facto, com base em estudos animais e em humanos, constatou-se que a descendência de mulheres obesas apresenta um risco aumentado de desenvolver obesidade bem como outras alterações metabólicas, perpetuando assim a transmissão intergeracional da obesidade e do risco de doença cardiovascular ao longo de várias gerações.³⁴ Desta forma, a influência da obesidade materna na descendência está a impor-se como um importante fator na perpetuação da epidemia global de obesidade.¹⁸

Assim sendo, o principal objetivo não é o tratamento da obesidade durante a gravidez, embora este aspeto não deve ser descurado, mas sim a sua prevenção.³ É fundamental desenvolver iniciativas com o objetivo de prevenir a obesidade e promover estilos de vida saudáveis em toda a população, com especial atenção às mulheres em idade fértil.¹⁷ Ao atuarmos precocemente, nomeadamente, quando as mulheres jovens ainda estão a considerar formar família existe o benefício adicional de promover a fertilidade uma vez que o excesso de peso e a obesidade são um fator de risco para infertilidade.^{3,17,23,38} Se a gravidez for o pretexto para o compromisso de alterar o regime alimentar das futuras mães, antes de engravidarem e durante a gravidez, não estaremos apenas a contribuir para a saúde fetal mas para a saúde da descendência a longo prazo, uma vez que as mudanças alimentares nos progenitores poderão se perpetuar nas escolhas nutricionais da descendência.³⁵

Apesar de ainda serem poucos os progressos alcançados nesta área de investigação, existe já a certeza de que a obesidade materna tem um impacto direto e duradouro sobre a descendência através de causas multifatoriais ainda não totalmente compreendidas.

À medida que a investigação prossegue, seremos capazes de descrever melhor os mecanismos subjacentes a esta relação e desenvolver estratégias de intervenção tendo como

objetivo limitar a transmissão de fatores de risco adversos de mães para filhos durante a gravidez.

Desta forma, até compreendermos melhor as predisposições genéticas subjacentes, a fisiologia e os mecanismos relacionados com as interações maternas e fetoplacentárias envolvidas no desenvolvimento e crescimento fetal, todos os tratamentos terão de ser necessariamente empíricos.³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sirimi N, Goulis DG. Obesity in pregnancy. *Hormones*. 2010; 9(4): 299-306.
2. WHO Fact Sheet Obesity and Overweight. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> [consultado a 2 de novembro de 2012].
3. Yogev Y, Catalano PM. Pregnancy and Obesity. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2009; 36: 285-300.
4. O'Reilly JR, Reynolds RM. The Risk of Maternal Obesity to the Long Term Health of the Offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78(1): 9-16.
5. Carmo I, Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, Reis L, Myatt J, Galvão-Teles A. Overweight and obesity in Portugal; national prevalence in 2003 – 2005. *Obesity reviews*. 2008; 9: 11-19.
6. Smith J, Cianflone K, Biron S, et al. Effects of Maternal Surgical Weight Loss in Mothers on Intergenerational Transmission of Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(11): 4275–4283.
7. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 2000.
8. Institute of Medicine of the National Academies. Weight Gain During Pregnancy - Reexamining the Guidelines. Report Brief. 2009. Disponível em: <http://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines/Report%20Brief%20-%20Weight%20Gain%20During%20Pregnancy.pdf> [consultado a 24 de dezembro de 2012].

9. Poston L. Maternal obesity, gestacional weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 26: 627–639.
10. Flenady V, Koopmans L, Middleton P et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011; 377: 1331-1340.
11. Chu SY, Kim SY, Lau J, et al. Maternal obesity and risk for stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 223–228.
12. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG*. 2005;112: 403–408.
13. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, et al. Prepregnancy Obesity and Fetal Death. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 250–259.
14. Salihu HM, Dunlop A, Hedayatzaheh M, et al. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. *Obstet Gynecol*. 2007;110: 552– 557.
15. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *International Journal of Obesity*. 2001; 25: 1175-1182.
16. Vasudevan C, Renfrew M, McGuire W. Fetal and perinatal consequences of maternal obesity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011; 96(5): 378-382.
17. Lawlor DA, Relton C, Sattar N, Nelson SM. Maternal adiposity—a determinant of perinatal and offspring outcomes? *Nature Reviews Endocrinology*. 2012; 8: 679-688.
18. Sen S, Carpenter AH, Hochstadt J, Huddleston JY, Kustanovich V, Reynolds AA, Roberts S. Nutrition, weight gain and eating behavior in pregnancy: A review of experimental evidence for long-term effects on the risk of obesity in offspring. *Physiology & Behavior*. 2012; 107: 138-145.

19. Bo S, Menato G, Signorile A, et al. Obesity or diabetes: what is worse for the mother and for the baby? *Diabetes Metab.* 2003;29: 175–178.
20. Norman JE, Reynolds R. Symposium I: Consequences of obesity and overweight during pregnancy. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2011; 70: 450-456.
21. Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al. FASTER Research Consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate: a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190: 1091–1097.
22. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health.* 2001; 91: 436–440.
23. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 239–244.
24. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 111: 9-14.
25. Catalano PM. Obesity and pregnancy – the propagation of a viscous cycle? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 3505– 3506.
26. Lepe M, Gascón MB, Castañeda-González LM, Morales MEP, Cruz AJ. Effect of maternal obesity on lactation: systematic review. *Nutr Hosp.* 2011; 26(6): 1266-1269.
27. Heslehurst N, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a metaanalysis. *Obesity Reviews.* 2008. 9(6): 635-683.

28. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301: 636-650.
29. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008; 198(6): 611–619.
30. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *European Journal of Epidemiology*. 2004; 19: 1029-1036.
31. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of Maternal Obesity on the Ultrasound Detection of Anomalous Fetuses. *Obstetrics & Gynecology*. 2009; 113: 1001-1007.
32. Amir LH, Donath S. A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2007; 7:9.
33. Mok E, Multon C, Piguel L, Barroso E, Goua V, Christin P, Perez MJ, Hankard R. Decreased full breastfeeding, altered practices, perceptions, and infant weight change of prepregnant obese women: a need for extra support. *Pediatrics*. 2008; 121(5): 1319-1324.
34. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction*. 2010; 140: 387-398.
35. Frias AE, Grove KL. Obesity: A Transgenerational Problem Linked to Nutrition during Pregnancy. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2012; 30: 472-478.
36. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(6): 494-504
37. Li M, Sloboda DM, Vickers MH. Maternal Obesity and Developmental Programming of Metabolic Disorders in Offspring: Evidence from Animal Models. *Experimental Diabetes Research*. 2011. doi: 10.1155/2011/592408.

38. Minge CE, Bennett BD, Norman RJ, Robker RL. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality. *Endocrinology*. 2008; 149(5): 2646–2656.
39. Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJJ, Badger TM. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008; 294: 528–538.
40. Bayol SA, Simbi BH, Bertrand JA, Stickland NC. Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. *J Physiol*. 2008; 586(13): 3219-3230.
41. Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(5): 627-639.
42. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2011; 12(7): 525– 542.
43. Cnattingius S, Villamor E, Lagerros YT, et al. High birth weight and obesity-a vicious circle across generations. *International Journal of Obesity (London)*. 2012; 36(10): 1320-1324.
44. Adamo KB, Ferraro ZM, Brett KE. Can we modify the intrauterine environment to halt the intergenerational cycle of obesity? *Int J Environ Res Public Health*. 2012; 9(4): 1263-1307.
45. Patel SP, Rodriguez A, Little MP, et al. Associations between pre-pregnancy obesity and asthma symptoms in adolescents. *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66(9): 809-814.
46. Reichman NE, Nepomnyaschy L. Maternal pre-pregnancy obesity and diagnosis of asthma in offspring at age 3 years. *Matern Child Health J*. 2008; 12(6): 725–733.

47. Lowe A, Braback L, Ekeus C, et al. Maternal obesity during pregnancy as a risk for early-life asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(5): 1107-1109.
48. Harpsøe MC, Basit S, Bager P, et al. Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: A study within the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2012. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.008.
49. Sullivan EL, et al. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav.* 2012; doi: 10.1016/j.physbeh.2012.07.014.
50. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics.* 2012; 129(5): 1121-1128.
51. Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, et al. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32(3): 550-557.
52. Rodriguez A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010; 51(2): 134-143.
53. Schaefer CA, Brown AS, Wyatt RJ, et al. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Bull.* 2000; 26: 275–286.
54. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obesity Reviews.* 2011; 12 (5): 548–559.
55. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension.* 2008; 51(2): 383-392.

56. Samuelsson AM, Morris A, Igosheva N, et al. Evidence for sympathetic origins of hypertension in juvenile offspring of obese rats. *Hypertension*. 2010; 55(1): 76-82.
57. Armitage JA, Lakasing L, Taylor PD, et al. Developmental programming of aortic and renal structure in offspring of rats fed fat-rich diets in pregnancy. *J Physiol*. 2005; 565(Pt 1): 171-184.
58. Oken E. Maternal and child obesity: the causal link. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009; 36(2): 361-377.
59. Ghosh P, Bitsanis D, Ghebremeskel K, et al. Abnormal aortic fatty acid composition and small artery function in offspring of rats fed a high fat diet in pregnancy. *J Physiol*. 2001; 533(Pt 3):815-822.
60. Taylor PD, Khan IY, Hanson MA, Poston L. Impaired EDHF-mediated vasodilatation in adult offspring of rats exposed to a fat-rich diet in pregnancy. *J Physiol*. 2004; 558(Pt 3): 943-951.
61. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, et al. Associations of maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardio-metabolic risk factors: the Jerusalem perinatal family follow-up study. *Circulation*. 2012; 125(11): 1381–1389.
62. Fernandez-Twinn DS, Blackmore HL, Siggins L, et al. The programming of cardiac hypertrophy in the offspring by maternal obesity is associated with hyperinsulinemia, AKT, ERK, and mTOR activation. *Endocrinology*. 2012; 153(12): 5961-5971.
63. Dong M, Zheng Q, Ford SP, et al. Maternal obesity, lipotoxicity and cardiovascular diseases in offspring. *J Mol Cell Cardiol*. 2013; 55: 111-116.
64. Mesman I, Roseboom TJ, Bonsel GJ, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index explains infant's weight and BMI at 14 months: results from a multi-ethnic birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2009; 94(8): 587-595.

65. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*. 2004; 114(1): e29-36.
66. Li C, Kaur H, Choi WS, et al. Additive interactions of maternal prepregnancy BMI and breast-feeding on childhood overweight. *Obes Res*. 2005; 13(2): 362-371.
67. Salsberry PJ, Reagan PB. Dynamics of early childhood overweight. *Pediatrics*. 2005; 116(6): 1329-1338.
68. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005; 330(7504): 1357.
69. Stuebe AM, Forman MR, Michels KB. Maternal-recalled gestational weight gain, pre-pregnancy body mass index, and obesity in the daughter. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33(7): 743-752.
70. Koupil I, Toivanen P. Social and early-life determinants of overweight and obesity in 18-year-old Swedish men. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(1): 73-81.
71. Tequeanes AL, Gigante DP, Assunção MC, et al. Maternal anthropometry is associated with the body mass index and waist:height ratio of offspring at 23 years of age. *J Nutr*. 2009; 139(4): 750-754.
72. Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet*. 2011; 2:27.
73. Rkhezay-Jaf J, O'Dowd JF, Stocker CJ. Maternal Obesity and the Fetal Origins of the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2012; 6(5): 487-495.
74. Poston L, Harthoorn LF, Van Der Beek EM, et al. Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr Res*. 2011; 69(2): 175-180.

75. Barisione M, Carlini F, Gradaschi R, et al. Body weight at developmental age in siblings born to mothers before and after surgically induced weight loss. *Surg Obes Relat Dis.* 2012; 8(4): 387-391.
76. Kral JG, Biron S, Simard S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics.* 2006; 118(6): 1644–1649.
77. McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, et al. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest.* 2009; 119(2): 323-335.
78. Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology.* 2009; 50(6): 1796-1808.
79. Buckley AJ, Keserü B, Briody J, et al. Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. *Metabolism.* 2005; 54(4): 500-507.
80. Bringhenti I, Moraes-Teixeira JA, Cunha MR, et al. Maternal Obesity during the Preconception and Early Life Periods Alters Pancreatic Development in Early and Adult Life in Male Mouse Offspring. *PLoS One.* 2013; 8(1): e55711.
81. Zhang L, Long NM, Hein SM, et al. Maternal obesity in ewes results in reduced fetal pancreatic β -cell numbers in late gestation and decreased circulating insulin concentration at term. *Domest Anim Endocrinol.* 2011; 40(1): 30-39.