



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RAQUEL ALEXANDRA LINHARES CHIOTE

***ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS IMPLICADAS NO TRABALHO DE  
PARTO EM MULHERES OBESAS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ JOAQUIM SOUSA BARROS  
Dr.ª ANA FILIPA RODRIGUES FERREIRA

JANEIRO/2018

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO

ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS IMPLICADAS NO TRABALHO DE PARTO EM  
MULHERES OBESAS

**Aluna:** Raquel Alexandra Linhares Chiote

**Afiliação:** Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

**Endereço de Correio Electrónico:** rcraquel94@hotmail.com

**Co-orientadora:** Dr.<sup>a</sup> Ana Filipa Rodrigues Ferreira

**Afiliação:** Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

**Orientador:** Professor Doutor José Joaquim de Sousa Barros

**Afiliação:** Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

## ÍNDICE

RESUMO .....	4
ABSTRACT.....	5
ACRÓNIMOS.....	7
INTRODUÇÃO .....	8
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	12
1- ALTERAÇÕES DO TRABALHO DE PARTO ASSOCIADAS À OBESIDADE.....	12
2- MECANISMOS E FATORES IMPLICADOS NAS ALTERAÇÕES DO TRABALHO DE PARTO EM MULHERES OBESAS.....	14
2.1 – LÍPIDOS .....	14
2.2 – ADIPOCINAS .....	16
2.2.1 Leptina .....	17
2.2.2 Grelina e apelina .....	20
2.2.3 Adiponectina e visfatina .....	23
2.3 – OCITOCINA .....	26
DISCUSSÃO .....	29
CONCLUSÃO .....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	35

## RESUMO

Atualmente as estatísticas relativas à obesidade atingem os maiores números de sempre e têm demonstrado uma tendência para aumentar. Para além dos já conhecidos efeitos negativos desta condição nos sistemas cardiovascular, digestivo, respiratório, metabólico e osteoarticular, há evidências de que a obesidade afeta também a saúde reprodutiva. As gestantes obesas apresentam um risco acrescido para múltiplas complicações no parto e no pós-parto, tais como parto prolongado, parto pós-termo e hemorragia pós-parto. Estas mulheres apresentam uma maior probabilidade de ter um parto por cesariana por estas complicações, tendo isto repercussões sobretudo a nível da saúde mas também a nível económico.

Este trabalho tem como objetivo principal analisar os mecanismos fisiopatológicos implicados no parto em mulheres obesas. Trata-se de uma revisão bibliográfica que incide principalmente sobre o estudo da influência da obesidade no parto, nomeadamente a nível das alterações das concentrações de colesterol e lípidos, das adipocinas e da afinidade entre a ocitocina e respetivo recetor. Foram encontradas evidências de que as alterações das concentrações plasmáticas de colesterol e de adipocinas interferem com a normal contractilidade uterina. Para além disso é criado um estado de inflamação crónica que prejudica a dinâmica do parto. Há também influência da obesidade a nível das concentrações de ocitocina e da função do seu recetor.

Os diversos estudos permitem concluir que a obesidade interfere com o decorrer do trabalho de parto, provocando complicações que poderão causar graves consequências para a grávida ou para o feto. Assim, é um fator de risco a considerar no acompanhamento destas grávidas. Conhecendo as alterações que se encontram na base da etiologia destas complicações, o seu estudo torna possível a previsão do desenvolvimento do parto e o ajuste

de estratégias específicas para melhores resultados nestas mulheres, com vista a evitar o recurso a partos por cesariana.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Obesidade, Gravidez, Parto, Contractilidade uterina, Colesterol, Adipocinas, Ocitocina.

## **ABSTRACT**

Nowadays obesity is more prevalent than ever and the numbers are expected to increase. It's known to affect cardiovascular, gastrointestinal, respiratory, metabolic and osteoarticular systems. Recently, evidence was found that it affects reproductive health as well. Obese pregnant women show an increased risk to a number of complications in both partum and postpartum, such as prolonged labor, postterm delivery and postpartum bleeding. These women are more prone to the need for cesarean due to these complications. As a result, there are repercussions on their health as well as increased costs for the health system.

The purpose of this revision is to analyze the pathophysiologic mechanisms implied in obese women's labor. It is a bibliographic revision that focuses on the influence of obesity in labor, namely on the variations of the cholesterol, lipids and adipokines levels and the affinity between oxytocin and its receptor. Evidence shows that these changes affect the normal uterine contractility. Furthermore a chronic inflammation status occurs and harms the labor dynamics with consequences both for the mother and the child. Obesity also seems to influence oxytocin levels aside from altering its receptor's function.

Several studies lead to the conclusion that obesity has adverse effects on labor outcomes. Therefore, it is an important risk factor to consider in pregnancy follow-up. By knowing the abnormalities that are responsible for such complications, its study makes it possible to predict how the labor develops and act accordingly in order to get better results, with the aim of avoiding cesarean deliveries.

## **KEYWORDS**

Obesity, Pregnancy, Labor, Uterine contractility, Cholesterol, Adipokines, Oxytocin.

## ACRÓNIMOS

AMPK – *5' AMP-activated protein kinase*

APJ – recetor da apelina

cGMP – monofosfato cíclico de guanosina

COX-2 – ciclo-oxigenase-2

DNA – ácido desoxirribonucleico

ERK1/2 – *extracellular signal-regulated kinases*

HDL-C – *high-density lipoprotein cholesterol*

HSP47 – *heat shock protein 47*

IL-6 – interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

IRS – *insulin receptor substrate*

LDL-C – *low-density lipoprotein cholesterol*

MMP – metaloproteinase

NAD<sup>+</sup> – dinucleótido de nicotinamida e adenina

NK – *Natural Killer Cell*

OTR – recetor da ocitocina

PBEF – *pre-B-cell colony-enhancing factor 1*

PGE<sub>2</sub> – prostaglandina E2

RNA – ácido ribonucleico

ROS – *Reactive Oxygen Species*

VLDL-C – *very low-density lipoprotein cholesterol*

## INTRODUÇÃO

Em Portugal cerca de 59.1% da população adulta tem excesso de peso e 26.3% das mulheres são obesas (1). É conhecido que a obesidade materna é um grande fator de risco que prejudica o sucesso de um parto vaginal. As taxas de cesariana são mais elevadas em mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, nomeadamente em mulheres com obesidade de graus mais elevados.

As gestantes obesas apresentam um maior risco de ter complicações não só durante a gravidez como também durante e após o parto. A obesidade é fator de risco para diabetes gestacional, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Para além disso, as grávidas obesas têm uma maior probabilidade de ter gestações prolongadas e complicações no parto, verificando-se um maior recurso a técnicas de indução do parto e a cesarianas. Tal implica o aparecimento de efeitos indesejados não só a nível da saúde materna e neonatal como também a nível económico.

As transformações fisiológicas que afetam o miométrio e o colo uterino durante a gestação e o parto podem ser divididas em 4 fases. Cerca de 95% da gravidez encontra-se na fase 1, que corresponde à quiescência uterina com apagamento progressivo do colo uterino. Durante este período, o músculo liso uterino encontra-se relaxado e não responde a estímulos enquanto se desenrolam alterações do tamanho e vascularização do útero. O colo uterino vai-se tornando progressivamente mais distensível e com maior *compliance* no fim da gravidez, como resultado do aumento da vascularização, hipertrofia do estroma, hipertrofia e hiperplasia das glândulas e das alterações estruturais progressivas da matriz extracelular. (2)

A fase 2 tem como objetivo principal garantir a preparação para o parto e tem lugar nas últimas 6 a 8 semanas da gravidez. Nesta fase há ativação uterina, em que ocorre cessação do relaxamento do miométrio e alteração na expressão de proteínas que controlam a

contractilidade (como OTR e recetor da prostaglandina F). Ademais, o colo uterino sofre alterações a nível do tecido conjuntivo, alterações estas que fazem parte do processo de amadurecimento cervical. Ocorre dispersão das fibrilhas de colagénio e degradação deste pelas metaloproteinases (MMP), a par da ação das prostaglandinas sobre a matriz extracelular. Tal resulta na perda da integridade do colo e no aumento da *compliance*. (2)

Na fase 3, que corresponde ao parto ativo, há divisão do trabalho de parto em 3 estádios clínicos: o 1º estádio, que se inicia quando as contrações são suficientes em intensidade, frequência e duração para provocar encurtamento cervical e termina quando ocorre dilatação total (10 cm); o 2º estádio, em que há expulsão do feto, e o 3º estádio, que corresponde à separação e expulsão da placenta. Durante o parto ativo o intervalo entre as contrações vai gradualmente diminuindo até atingir uma duração de aproximadamente 1 minuto e a intensidade das contrações é variável. (2)

Por fim, a fase 4 compreende o puerpério, no qual ocorre involução uterina à custa da contração das fibras musculares. Há ainda encerramento progressivo do colo uterino. (3)

Pela constatação das diferenças entre o parto de grávidas com IMC normal e IMC elevado, especula-se que as últimas apresentem um perfil metabólico alterado que possa interferir com a normal fisiologia da gravidez e do parto. Nas obesas há aumento dos níveis de colesterol, triglicéridos e ácidos gordos. Sendo o colesterol um dos componentes da membrana celular, a alteração da sua concentração poderá interferir com a sua função, tendo como exemplo as trocas de cálcio necessárias ao ciclo contração-relaxamento das células musculares lisas do miométrio.

Por outro lado, o tecido adiposo, sendo um órgão endócrino, produz hormonas denominadas de adipocinas, tais como a leptina, visfatina, adiponectina, grelina e apelina. As adipocinas são citocinas que intervêm na regulação metabólica do organismo, homeostase

glicêmica e regulação do apetite, entre muitos outros processos biológicos do organismo. Na obesidade há maior produção de adipocinas pró-inflamatórias e menor secreção de adipocinas anti-inflamatórias. Estas alterações poderão conduzir a um estado de inflamação que poderá interferir com o desenvolvimento da gravidez e alterar a qualidade do parto em mulheres obesas.

Entre os vários sistemas de órgãos onde as adipocinas atuam, está o músculo liso. A ação mais conhecida das adipocinas sobre este tecido é no tônus vascular. Desta forma, a contractilidade uterina poderá ser também afetada por estas hormonas, cujas concentrações se encontram alteradas não só devido à obesidade como também pela própria gestação.

No entanto, a influência de todos estes fatores na fisiologia do parto em mulheres com excesso de peso e obesidade ainda é pouco estudada. Este artigo tem como objetivos rever os mecanismos fisiopatológicos implicados no trabalho de parto em mulheres obesas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica para a elaboração deste artigo de revisão, relativo ao tema “Alterações fisiopatológicas no parto em mulheres obesas” foi realizada com recurso a artigos existentes na base de dados *PubMed*. Recorreu-se também à consulta de normas da Direção Geral de Saúde (2015), de manuais de Obstetrícia e de referências bibliográficas utilizadas nos artigos selecionados.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave para a pesquisa: “obesity”, “pregnancy”, “labor complications”, “cesarean”, “failed induction of labor”, “dyslipidemia”, “meta-inflammation”, “calcium channels”, “adipokines”, “leptin”, “visfatin”, “adiponectin”, “ghrelin”, “apelin”, “prostaglandins”, “cervical maturation”, “oxytocin” e “OTR”.

Ao todo foram encontrados 140 artigos. Dentro destes foram selecionados 91 artigos publicados entre 2001 e 2017, em inglês e português.

## RESULTADOS

### 1- ALTERAÇÕES DO TRABALHO DE PARTO EM MULHERES OBESAS

As mulheres obesas são mais suscetíveis ao desenvolvimento de complicações durante a gravidez, o parto e após o parto (Tabela 1). A diabetes gestacional, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia são diagnosticadas com mais frequência neste grupo (4), tornando a obesidade numa patologia que influencia negativamente a normal evolução da gravidez.

Existe uma relação direta entre o risco de parto por cesariana não eletiva e o IMC materno. (5)(6) Verifica-se também uma maior morbidade perioperatória materna nestas grávidas, com maior ocorrência de complicações da anestesia, períodos superiores de hospitalização, complicações pós-operatórias, fenómenos tromboembólicos, anemia, infecção e morte perinatal durante a cesariana. (7)

Comparativamente às mulheres de peso normal, as grávidas obesas requerem maior tempo para evolução do parto por via vaginal. (8) Pela análise de curvas de dilatação cervical e de descida fetal para pesquisa de disfunções do parto, verificou-se que há uma incidência muito superior de paragem secundária da dilatação (aproximadamente o triplo) em grávidas com excesso de peso ou obesas relativamente a grávidas com peso normal. Note-se que a obesidade afeta principalmente o primeiro estágio do parto, onde a contractilidade uterina desempenha o papel mais importante. (9)

A progressão lenta do parto corresponde à causa mais comum para recurso a cesariana não eletiva nas grávidas obesas. (10) Esta condição encontra-se largamente relacionada com uma fraca contractilidade uterina. (9) Porém, nestas grávidas verificou-se um menor risco de recurso a cesariana por atraso no segundo estágio do trabalho de parto. (11) Tal significa que as grávidas que conseguiram desencadear atividade contráctil suficiente para provocar

dilatação cervical completa de forma a atingir o segundo estágio tiveram maior sucesso no parto vaginal, tendo recorrido menos a parto por cesariana.

O atraso no segundo estágio do parto encontra-se mais associado a desproporção óssea entre o diâmetro fetal e as dimensões do canal de parto e menos associada a diminuição da contractilidade uterina. Nestes casos recorre-se à cesariana por não progressão do feto ou rotação deficiente da apresentação. (11)

Há uma maior incidência de partos prematuros (induzidos e espontâneos com rotura prematura de membranas) e partos pós-termo (após as 42 semanas) nestas mulheres. (4)(12) Contudo verifica-se um risco reduzido para parto pré-termo espontâneo sem rotura prematura de membranas. (6)(13)

Comparativamente a mulheres com peso normal existe uma probabilidade maior das grávidas obesas necessitarem de indução do parto. Para além disso, há o dobro da probabilidade de falha na indução do parto, sendo o grau da obesidade, paridade e peso fetal variáveis importantes a considerar. (14) Há uma maior taxa de complicações pós-parto nas mulheres obesas, nomeadamente hemorragia pós-parto. (15)

**Tabela 1 – Complicações do trabalho de parto associadas à obesidade.**

Maior taxa de cesarianas
Aumento de complicações anestésicas
Parto pré-termo
Parto prolongado (1º estágio)
Aumento da necessidade de indução do parto
Aumento das falhas na indução do parto
Aumento da hemorragia pós-parto
Morte materna

## 2- MECANISMOS ENVOLVIDOS NA CONTRACTILIDADE UTERINA

### 2.1- LÍPIDOS

Numa gravidez normal há um aumento fisiológico dos níveis de colesterol e triglicéridos. Este aumento encontra-se relacionado com a necessidade de fornecimento de nutrientes ao feto e de apoio na biossíntese de colesterol fetal. (10) Foi sugerido que a elevação destes níveis possa ainda ter um papel em mecanismos envolvidos na manutenção da gravidez através da inibição das contrações uterinas. (16)

No início da gravidez ocorre acumulação de gordura à custa de um aumento na síntese de lípidos. Já no fim da gestação ocorre diminuição da atividade da lipase a nível dos adipócitos. Assim, ocorre uma situação de hiperlipidémia fisiológica. (17) Este fenómeno é justificado pelo aumento de necessidades metabólicas inerente à gestação. Há também diminuição da sensibilidade à insulina para que ocorram variações marcadas nas concentrações de insulina e glucose na circulação materna com o fim de facilitar o movimento de nutrientes para o compartimento fetal. (18)

Os níveis de triglicéridos no soro são os que sofrem um maior aumento durante a gestação. (19) Este aumento é superior em mulheres com diabetes gestacional. Por outro lado, os níveis de HDL-C diminuem drasticamente a partir do segundo semestre de gravidez. (17)

Há um aumento significativo nas concentrações de colesterol, LDL-C e VLDL-C do segundo para o terceiro trimestre. (20) O aumento de VLDL-C tem sido relacionado com um aumento do rácio colesterol livre/fosfolípidos e com alterações na fluidez da membrana. (11) Em situações de obesidade há aumento das concentrações de VLDL-C. Desta forma, a translocação de cálcio através da membrana poderá ser afetada, prejudicando a contração das fibras musculares.

Num estudo *in vitro*, verificou-se que houve uma diminuição tanto na amplitude e frequência das contrações como nas concentrações de cálcio intracelular do miométrio com o aumento do IMC. (11) Assim, concluiu-se que as alterações nas concentrações de cálcio são responsáveis pela diminuição da contratilidade uterina e que o excesso de peso influencia o poder de contração das fibras de miométrio.

Efetivamente, os canais de cálcio permitem e controlam o influxo de cálcio que decorre após a despolarização da membrana celular, desencadeando a contração. (21) Os bloqueadores dos canais de cálcio, tendo como principal exemplo a nifedipina, têm como função a inibição da recaptação de cálcio através destes canais específicos. Dessa forma, este grupo de fármacos provoca o relaxamento do músculo liso uterino, sendo utilizado como tocolítico no parto pré-termo. (22)

Um outro estudo demonstrou que a elevação dos níveis de colesterol durante a fase inicial da gestação (14 a 16 semanas) não representa um fator de risco para parto por cesariana. (23) Por outro lado, a função do recetor da ocitocina é regulada pelos níveis de colesterol nas membranas das células do miométrio. Assim, o aumento na concentração de colesterol diminui a afinidade entre a ocitocina e o respetivo recetor, diminuindo também desta forma a contractilidade uterina. (16)

Quando os níveis de ácidos gordos livres saturam a capacidade de armazenamento dos adipócitos, o excesso é sequestrado sob a forma de triglicéridos em novos adipócitos ou em gordura ectópica no fígado, músculo e pâncreas. (24) Quando há um aumento contínuo desses níveis, os ácidos gordos vão para a circulação e são utilizados no metabolismo celular. (25) Tal resulta na produção de ROS, o que levará a uma condição de lipotoxicidade, na qual há dano dos organelos e diminuição da resposta à insulina. Consequentemente, constitui-se um

estado de meta-inflamação – um estado de inflamação crónico desencadeado por vias metabólicas, com efeitos deletérios a longo prazo. (26)

## 2.2 - ADIPOCINAS

As adipocinas são mediadores de sinalização celular produzidas em maior parte por adipócitos e secundariamente pelo músculo esquelético, linfócitos e células NK (*natural killer cells*) (27). A leptina, adiponectina, interleucina 6 (IL-6) e factor de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) (28), grelina, visfatina, apelina e resistina, (10) são algumas das adipocinas conhecidas. Os adipócitos conseguem ainda produzir angiotensina de ação local, pelo que esta hormona é também considerada como uma adipocina com efeitos parácrinos. Assim sendo, o tecido adiposo tem sido considerado um órgão que funciona como glândula endócrina e parácrina. (29)

Na obesidade não só há aumento da quantidade de tecido adiposo mas também alteração da sua função. Em consequência destas alterações, verifica-se o aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias e a diminuição da produção de adipocinas anti-inflamatórias, o que afetará vários sistemas de órgãos que são regulados por estas hormonas. (27)

As adipocinas interferem com o funcionamento do tecido muscular liso, tónus vascular, vias respiratórias, trato gastrointestinal, vesícula biliar e bexiga. Embora menos conhecidos, alguns estudos sugerem que estas hormonas intervêm também a nível da contractilidade do miométrio. (10) Assim, a alteração do perfil normal de adipocinas no metabolismo poderá interferir com o normal mecanismo do trabalho de parto, prejudicando a qualidade deste e aumentando o risco de complicações obstétricas e de morbilidade materna e fetal.

### 2.2.1 Leptina

A leptina é um péptido com 167 resíduos de aminoácidos produzido pelos adipócitos sob regulação do gene *Ob*. (30) Algumas das suas ações conhecidas são a homeostase da glicose, o desenvolvimento e promoção da plasticidade dos tecidos neuronais e a regulação da temperatura corporal. (31) Esta adipocina atua ainda a nível do músculo liso e encontra-se envolvida em vários mecanismos autonómicos, inflamatórios, cardiovasculares e endócrinos. (30) Intervém, ainda, em mecanismos de sinalização intracelular (32) e é responsável pela supressão do apetite, pela estimulação da hipertrofia dos adipócitos e pelo aumento da oxidação dos ácidos gordos livres. (33)

As concentrações séricas de leptina aumentam significativamente com o IMC e com o aumento da percentagem de gordura corporal. (35) No entanto, muitos indivíduos obesos apresentam um *feedback* de saciedade comprometido devido ao desenvolvimento de resistência à leptina. Esta resistência poderá ser o resultado da exposição crónica a mediadores pró-inflamatórios que perturbam o equilíbrio hipotalâmico. (36)

Durante a gravidez há produção de leptina pela placenta. (37) A leptina e seus respetivos recetores são também expressados no cordão umbilical, membranas fetais (38) e tecido uterino. (39) Os níveis de leptina sérica são marcadamente mais elevados durante a gravidez (40), aumentando principalmente durante o segundo trimestre, e mostram-se significativamente diminuídos pouco antes ou no momento do parto. (30)

Os efeitos da leptina na contractilidade uterina foram estudados em miométrio *in vitro*. Observou-se que a administração desta hormona reduziu a amplitude e frequência das contrações espontâneas e das induzidas por ocitocina, demonstrando-se um potente efeito inibitório da contractilidade uterina. (30)

Os mecanismos responsáveis por esta ação da leptina não são ainda completamente esclarecidos. No entanto, foi sugerido que a leptina estimula o cGMP para que ocorra inibição dos canais de cálcio tipo-L, provocando a diminuição do influxo de cálcio. Assim, há diminuição da concentração de cálcio intracelular, resultando na diminuição da contractilidade das fibras musculares. (10)

Por outro lado, a leptina provoca a estimulação de um canal de  $K^+$  cálcio-dependente responsável pela hiperpolarização dos miócitos e pelo seu relaxamento. Desta forma, a leptina intervém a nível molecular nas alterações dinâmicas do citosqueleto de actina dos filamentos do miométrio através deste canal. (41)

Outro estudo observou que pequenas concentrações de leptina estimulam a proliferação de células do miométrio. No entanto, verificou-se um efeito anti-proliferativo para doses elevadas da mesma hormona, que é secundário à ativação dos recetores de IL-6 e responsável pela alteração do sinal da leptina para o recetor. (42)

A maturação cervical depende das prostaglandinas para que ocorram fenómenos de remodelação da matriz extracelular no colo uterino. A  $PGE_2$  tem a capacidade de estimular a sua própria síntese através do aumento da expressão da COX-2 e da PGE sintase e da diminuição do próprio metabolismo através da redução da enzima 15-PGDH (15-hidroxi-prostaglandin-desidrogenase). (44) O processo de remodelação da matriz extracelular do colo uterino requer a ação das metaloproteinases da matriz, que degradam os proteoglicanos presentes no estroma. (43)

Por outro lado, a leptina promove a indução de COX-2 para produção e libertação de  $PGE_2$  através de vias de sinalização da inflamação. (45) Por conseguinte, há um aumento crónico da produção de  $PGE_2$  nas mulheres grávidas obesas. No entanto, quando este aumento se encontra associado a um estado de meta-inflamação – estado de inflamação crónico

desencadeado por vias metabólicas caracterizado pela alteração da produção de adipocinas e ativação de vias inflamatórias com contínua produção de ROS (27)(32) - poderá haver uma diminuição da sensibilidade dos tecidos à PGE2 durante a fase de desencadeamento do parto. (33) O aumento da expressão de COX-2 tem sido relacionado com os mesmos mecanismos que promovem a retirada funcional da progesterona, fenómeno importante para a ocorrência do início do trabalho de parto. Traduz-se num aumento mais lento das concentrações de progesterona sérica relativamente ao aumento rápido da produção de estradiol para a circulação de forma elevar o rácio estrogénio/progesterona. (46)

A ação da leptina tem ainda efeitos a nível da remodelação da matriz extracelular do miométrio. Elevadas concentrações de leptina resultam na diminuição da expressão e da atividade de MMP2 e MMP9, duas metaloproteinases da matriz que têm como função a degradação da matriz extracelular no miométrio. Assim, o aumento desta adipocina prejudica a depleção do conteúdo de colagénio existente no miométrio, que é importante na remodelação da matriz extracelular implicada na rotura de membranas e maturação cervical. (43)

Para além de perturbar a degradação da matriz extracelular cervical, a leptina provoca a diminuição da apoptose das células do colo uterino. As propriedades anti-apoptóticas da leptina devem-se à ativação da via de sinalização ERK1/2, como foi demonstrado com a estimulação *in vitro* do recetor do gene Ob do miométrio de grávidas obesas. (47)

Por fim, a leptina estimula ainda a síntese de colagénio no colo uterino na fase final da gravidez. Como existe em concentrações superiores em mulheres grávidas obesas, a leptina provoca o aumento da expressão de HSP47, uma proteína de choque térmico que funciona como *chaperone* específica do colagénio (proteína que auxilia o enovelamento ou desdobraimento de outras estruturas moleculares). Assim, esta proteína favorece a maturação

de moléculas de colagénio, estimulando a produção de matriz extracelular e contrariando a fisiologia normal do início do trabalho de parto, em que há inibição deste fenómeno. (43)

Elevados níveis de leptina em mulheres obesas estarão envolvidos na inibição da apoptose que ocorre aquando da involução uterina no pós-parto. Assim, este fenómeno poderá explicar a ocorrência de uma maior taxa de complicações perinatais em grávidas obesas, nomeadamente de hemorragias pós-parto. (43)

Em suma, o aumento das concentrações de leptina decorrente da obesidade associa-se a diminuição da contractilidade do miométrio e diminuição da sensibilidade às prostaglandinas. Por outro lado interfere com a remodelação da matriz extracelular do miométrio, afetando a maturação cervical e a rotura de membranas.

### **2.2.2 Grelina e apelina**

Também se pensa que a grelina terá um efeito a nível da contractilidade uterina. Trata-se de um péptido produzido maioritariamente pelas células secretoras de grelina do estômago e em menor quantidade pelo hipotálamo, gónadas, endométrio e placenta. (48) A grelina funciona como um neuropéptido que tem como principais ações a regulação do apetite, estimulando a ingestão de alimentos, e também a estimulação da secreção da hormona de crescimento. (49) Tem, ainda, um papel na distribuição do metabolismo energético.(48)

Para além destes efeitos, também atua a nível do sistema reprodutor. Com efeito, a grelina inibe a secreção de GnRh e tem sido sugerido que seja responsável pela manutenção da função basal do endométrio. Níveis mais baixos de grelina e seus recetores têm sido relacionados com diminuição da fertilidade em mulheres que não apresentam alterações anatómicas ou fisiológicas no sistema reprodutor. (50)

Ademais, durante a gestação a grelina é produzida a nível dos pulmões do feto (51), favorecendo o crescimento do tecido pulmonar. Os seus níveis no sangue do cordão umbilical mostram que também estará relacionada com o peso fetal. (52)

A grelina atua como inibidor da contractilidade do miométrio *in vitro*, sendo este efeito cumulativo e aplicável tanto em contrações espontâneas como em contrações induzidas por ocitocina. (53) Pensa-se então que esta hormona desempenhe um papel na manutenção do relaxamento do útero durante a gravidez. Durante e após o parto verifica-se uma diminuição na expressão da grelina no miométrio (48), o que é a favor da hipótese de que a grelina intervém na preparação do miométrio para o parto.

Apesar destes resultados, outros estudos afirmam que a grelina exerce um efeito contrário sobre as contrações uterinas espontâneas. Verificou-se que a grelina provocava aumento da contractilidade do miométrio de ratos *in vitro*, provavelmente mediada por aumento das concentrações intracelulares de cálcio no miométrio. (49)

Tendo em conta estes resultados contraditórios, mais estudos deverão ser realizados para esclarecer a influência da grelina na contractilidade uterina. Sabe-se que a expressão do gene da grelina varia conforme a fase da gravidez, ocorrendo *downregulation* na altura do parto. Assim, a função inibitória da contractilidade uterina é salvaguardada durante a gravidez e suprimida no fim da gestação para que ocorra preparação do útero para o parto. (48)

A apelina é um péptido com 36 aminoácidos que se liga ao recetor APJ, um recetor acoplado a proteína G. Esta adipocina encontra-se envolvida no funcionamento de vários sistemas, dependendo do órgão onde o recetor é expressado. (54)

É principalmente produzida no tecido adiposo, mas também na hipófise, coração, pulmão, fígado, rins, trato gastrointestinal, glândulas suprarrenais, gónadas, glândulas mamárias, cérebro, endotélio e plasma, assim como na placenta e membranas fetais. (55)

Como tal, apresenta diversas funções, nomeadamente a nível da contractilidade cardíaca, angiogénese, vasodilatação e vasoconstrição e no controlo do equilíbrio eletrolítico. (56)

Também intervém no metabolismo energético e dos hidratos de carbono, sendo produzida em resposta à secreção de insulina. Uma deficiência no recetor APJ pode condicionar elevação da pressão arterial, o que sugere uma ação hipotensiva da apelina. (57)

Na obesidade é observado um aumento da concentração plasmática de apelina, principalmente em indivíduos com hiperinsulinémia. A administração periférica de apelina promove a entrada de glucose nos tecidos musculares (58) e provoca a diminuição da resistência à insulina tanto em ratos de peso normal como em ratos obesos. (59)

Durante o segundo trimestre da gravidez, principalmente entre as 24 e 28 semanas, há diminuição dos níveis séricos de apelina. Esta exerce um potente efeito uterorelaxante que é dependente da sua concentração e que se aplica tanto em contrações espontâneas como em contrações induzidas por ocitocina em miométrio humano *in vitro*. (60)

Embora o mecanismo de ação ainda não seja conhecido, é sugerido que esta ação decorra da atividade do recetor APJ acoplado à proteína G. Caso este mecanismo funcione da mesma forma no tecido uterino, é possível que a diminuição da contractilidade se deva ao mecanismo de relaxamento resultante da ativação de óxido nítrico para estimulação da síntese de cGMP. (61)

Foi descoberto que tanto a ocorrência de parto espontâneo pré-termo como de termo provoca *downregulation* da expressão da apelina. (62) Assim, especula-se um papel anti-inflamatório da apelina na regulação dos mediadores do parto. Tal poderá significar que a inibição da secreção desta adipocina permite a libertação de citocinas pró-inflamatórias.

### 2.2.3 Adiponectina e visfatina

A adiponectina é um péptido composto por 244 aminoácidos que se encarrega de múltiplos processos metabólicos, tais como a regulação do equilíbrio glicémico e oxidação dos ácidos gordos. (28) Trata-se da adipocina mais abundante na circulação, constituindo 0.01% das proteínas plasmáticas. (63) É secretada pelo tecido adiposo e pela placenta durante a gestação. (64)

Ao contrário da leptina, trata-se de uma adipocina com propriedades anti-inflamatórias, antiangiogénicas e anti-ateroscleróticas. (34) A adiponectina atua em diferentes recetores. No músculo esquelético atua a nível de AdipoR1, no fígado atua no recetor AdipoR2 e no endotélio e músculo liso atua no recetor t-caderina. (63) Encarrega-se principalmente da regulação do metabolismo energético através do aumento da captação da glicose, da degradação lipídica (65) e da sensibilidade à insulina. (22)

A adiponectina é ainda considerada uma adipocina vasoprotectora. Através de vários mecanismos celulares, entre os quais o aumento da produção de óxido nítrico e ativação de AMPK, a adiponectina promove o relaxamento das células musculares lisas dos vasos. (66)

A diminuição da sua concentração sanguínea tem sido associada com obesidade, aterosclerose, hipertensão arterial, dislipidémia e doença coronária. Esta alteração tem ainda um papel no desenvolvimento de diabetes *o gntwmu* tipo 2. (22) A adiponectina apresenta um efeito protetor contra a asma, verificando-se que níveis séricos mais baixos desta hormona poderão predizer maior risco de desenvolver esta patologia no futuro. (67)

Em indivíduos obesos há diminuição da produção de adiponectina. Os níveis plasmáticos desta adipocina também se encontram reduzidos em condições de hiperinsulinémia e hiperlipidémia. (65) Em contraste, verifica-se um aumento significativo da adiponectina circulante com a redução da massa corporal. (39)

Durante a gestação há também uma diminuição das concentrações plasmáticas de adiponectina. Existe uma relação inversa entre os níveis séricos maternos de adiponectina e a produção de glucose. Assim, há um aumento da produção de glucose no fígado materno com o objetivo de apoiar o crescimento fetal. Com o mesmo propósito, a resistência à insulina fisiológica necessária durante este período está também associada à diminuição dos níveis de adiponectina. (20)

No entanto, verificou-se que esta diminuição da concentração plasmática da adiponectina é muito mais acentuada nas grávidas com obesidade e diabetes gestacional. É conhecido que a via AMPK tem significância a nível do miométrio, sendo ativada pela adiponectina de baixo peso molecular. Por outro lado, a adiponectina de alto peso molecular e de peso molecular médio ativam a via de NF- $\kappa$ B, demonstrando diferentes ações biológicas dos complexos multiméricos da adiponectina. (26) Contudo, ainda não há informação disponível acerca da relação entre esta hormona protetora e a contractilidade uterina.

A visfatina é uma proteína constituída de 52 KDa produzida na sua maioria pelo tecido adiposo visceral. É também sintetizada pelo fígado, músculo esquelético, linfócitos e medula óssea(68), embora em menores concentrações.

Esta adipocina constitui um fator de crescimento para células B, sendo também conhecida como *pre-B cells colony-enhancing factor* (PBEF). (69) Verifica-se um aumento da expressão da visfatina em múltiplas condições, tais como sépsis, síndrome metabólico (70), artrite reumatoide (71) e corioamnionite (72). É conhecido que a visfatina inibe a apoptose de células do epitélio do âmnio, de células mesenquimatosas (69) e de neutrófilos (73).

Tem sido ainda estudado um efeito insulino-mimético da visfatina. No entanto, atualmente ainda há poucos dados sobre o assunto. Foi demonstrado que a visfatina tem a

capacidade de estimular a fosforilação do recetor da insulina (IR) e dos respetivos substratos (IRS-1 e IRS-2), favorecendo o transporte de glicose nos osteoblastos. (74)

Durante a gestação há um aumento da expressão de visfatina no miométrio, placenta e membranas amnióticas. Com o aumento da idade gestacional há uma maior distensão das membranas fetais. A nível das membranas verifica-se *upregulation* em resposta ao estiramento mecânico das fibras musculares que ocorre durante o parto de termo e pré-termo. (75)

Dados indicam que o parto pré-termo associado a infeção encontra-se relacionado com concentrações superiores de visfatina no plasma materno quando comparadas com as concentrações num parto de termo. Assim, tem sido sugerido que para além de haver libertação desta adipocina em resposta a estímulos mecânicos, há também aumento da sua expressão perante uma situação de inflamação. (76)

Assim, o aumento da expressão da visfatina, que tem um efeito anti-apoptótico a nível do epitélio do âmnio, poderá constituir um mecanismo protetor contra a apoptose das membranas fetais de forma a prevenir a rotura prematura das membranas. (76)

A visfatina exerce ainda um efeito importante a nível da inibição das contrações uterinas.(37) Durante a contração verifica-se a ocorrência de fenómenos transitórios de hipóxia, o que estimula a expressão desta hormona. Tal resulta na ativação da síntese de óxido nítrico endotelial, na libertação de PGE<sub>2</sub> e na síntese de NAD<sup>+</sup>. (77) No entanto, os mecanismos de ação da visfatina aplicados ao miométrio ainda não são bem conhecidos.

Relativamente à relação entre a obesidade e visfatina, verifica-se que os níveis desta hormona na circulação são superiores em indivíduos obesos e diabéticos. (78) Também se observou que as concentrações de visfatina se encontram alteradas em algumas complicações da gravidez, como a pré-eclâmpsia (79) e diabetes gestacional. (80)

## 2.3 – OCITOCINA

A ocitocina é a mais potente substância estimuladora da contractilidade uterina conhecida. É uma hormona sintetizada principalmente por neurónios especializados dos núcleos paraventricular e supraóptico no hipotálamo e desempenha várias funções no organismo. Também é produzida a nível periférico no ovário (pelas células da granulosa), testículos, timo, rim e coração. Em relação ao seu papel na gravidez e no parto, algumas das suas ações são a estimulação das contrações uterinas aquando do parto, a ejeção do leite materno após o parto, a promoção do comportamento maternal e o reconhecimento de emoções faciais, entre outras. (81)

O hipotálamo secreta ocitocina seguindo um padrão pulsátil. A libertação de ocitocina pela neurohipófise é promovida por estimulação mecânica através da distensão do colo do útero ou por sucção mamária após o parto. Nos dias que antecedem o parto, os pulsos de libertação de ocitocina aumentam em frequência e amplitude, favorecendo a ocorrência de contrações uterinas. (82)

A natureza pulsátil da secreção de ocitocina deve-se ao potencial de ação de alta frequência nos neurónios dos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo. Este potencial deve-se a um mecanismo de *feedback* positivo. O parto estimula a libertação somato-dendrítica de ocitocina, atuando sobre os recetores nos neurónios de ocitocina de forma a estimular a produção de mais ocitocina. (83) Há ainda produção desta hormona pela decídua que aliada ao aumento da expressão do recetor de ocitocina (OTR) desencadeia o processo de ativação uterina. (82)

A secreção de ocitocina é máxima no terceiro estágio do parto. O aumento da secreção nesta fase tem também como objetivos a expulsão da placenta e a compressão das arteríolas

espirais do miométrio. Assim, a ocitocina desempenha também um papel na prevenção da hemorragia pós-parto. (84)

O recetor de ocitocina (OTR) é um recetor acoplado à proteína G. A estimulação deste recetor tem como principais funções a estimulação das contrações uterinas (85) e da síntese de prostaglandinas pela decídua. (86) Verifica-se um aumento da expressão do gene OTR no miométrio previamente ao início do parto, atingindo o pico da sua concentração durante o parto. Quando há inibição da síntese de prostaglandinas há redução da *upregulation* de OTR. (86)

A sua expressão é principalmente regulada pelos estrogénios e pela progesterona. O estrogénio aumenta a expressão de OTR, enquanto a progesterona a diminui. Nos dias que precedem o parto, ocorre a retirada funcional da progesterona, resultando numa queda no rácio progesterona/estrogénio. Assim, promove-se o início do parto, com o aumento relativo das concentrações de estrogénio a favorecer a ocorrência de contrações do miométrio. (81)

Por norma, a ocitocina sintética é utilizada para indução do parto em grávidas com idade gestacional de 41 semanas completas. É normalmente administrada em perfusão endovenosa com bomba perfusora. Outras indicações para indução do parto são patologias médicas ou obstétricas graves que ponham em risco a saúde materna ou fetal, a existência de oligoâmnios numa gestação de termo, a restrição de crescimento intrauterino acompanhada de alterações na fluxometria e a ocorrência de morte fetal. (87) Para além do uso da ocitocina na indução do parto, também se recorre à administração desta hormona para aceleração do trabalho de parto de forma a diminuir a necessidade de realização de cesariana (22) e ainda na dequitação.

Acerca da relação entre ocitocina e obesidade, observou-se que há uma relação inversa entre os níveis plasmáticos de ocitocina e o IMC. Os níveis desta hormona também se

encontram diminuídos nos diabéticos tipo 2 e doentes com síndrome metabólica. Foi assim proposto que a acumulação de gordura corporal poderá estar ligada à diminuição dos níveis plasmáticos de ocitocina. (88)

É conhecido que as mulheres obesas têm necessidades de concentrações superiores de ocitocina para indução do parto. Sabe-se que a progressão do parto é influenciada pela expressão de OTR, e foi demonstrado em amostras *in vitro* que a expressão e/ou função de OTR é afetada pelo IMC. (89) Assim, a maior ocorrência de partos prolongados encontrada no grupo das mulheres com excesso de peso e obesidade poderá ser explicada através da alteração do recetor da ocitocina. Desta forma, haverá uma inibição de OTR que terá como efeito a redução do influxo de cálcio e conseqüentemente a inibição das contrações do miométrio.

## **DISCUSSÃO**

O excesso de peso e a obesidade constituem fatores de risco tanto para ocorrência de complicações na gestação como no parto. Esta condição cada vez mais frequente não só traduz um risco acrescido para a saúde materna como também para a saúde fetal. Já existem dados clínicos que confirmam a relação entre o aumento do IMC e determinadas alterações no trabalho de parto.

A obesidade encontra-se associada à inibição do processo de maturação cervical, à alteração da remodelação da matriz extracelular do miométrio e à diminuição da força contráctil das fibras do miométrio. O aumento das concentrações plasmáticas de colesterol, a alteração do padrão de produção e secreção de adipocinas e a alteração da expressão ou função de OTR são os principais fatores responsáveis por estas alterações. Na tabela 2 encontra-se um resumo dos mecanismos e fatores implicados nas alterações do trabalho de parto em mulheres obesas.

**Tabela 2 – Principais mecanismos fisiopatológicos implicados no trabalho de parto em mulheres obesas.**

<b>Alteração fisiopatológica</b>	<b>Fator</b>	<b>Mecanismo</b>
↓ da maturação cervical (FASE 2)	↑ Leptina	↑ da produção de PGE2 associado a ↓ da sensibilidade às prostaglandinas
↓ da resposta a ocitocina sintética na indução do parto (FASE 2)	Inibição da expressão/ função de OTR	↓ da afinidade entre ocitocina e OTR
Alteração da remodelação da matrix extracelular do miométrio (FASE 2)	↑ Leptina	↓ da expressão e atividade de MMP2 e MMP9 ↓ da apoptose das células do colo uterino Estimulação da síntese de colagénio no colo uterino
↓ da contractilidade uterina (FASES 3, 4)	↑ VLDL-C	Alteração da translocação do cálcio através da membrana
	↑ Leptina	Inibição dos canais de cálcio Estimulação dos canais de K <sup>+</sup> cálcio-dependente
	↑ Grelina ↑ Apelina ↑ Visfatina	Desconhecido
	Inibição da expressão/ função de OTR	↓ dos níveis plasmáticos de ocitocina ↓ da afinidade entre ocitocina e OTR

Existem ainda algumas questões para responder em relação às alterações dos mecanismos do trabalho de parto associadas à obesidade. O estudo deste tema deverá ser continuado para melhorar o acompanhamento e conseqüentemente a situação clínica das gestantes obesas.

- 1- Quais os fenômenos fisiopatológicos que ocorrem no parto em gestantes obesas que reduziram o peso durante a gravidez? É importante conhecer os efeitos da diminuição da massa corporal nestas mulheres para saber se é possível melhorar o quadro clínico nestas mulheres através de medidas gerais de modificação dos hábitos e estilo de vida.
- 2- Haverá risco para o feto se forem implementadas medidas para perda de peso na mãe, como realização de exercício físico? Em teoria, pensou-se que o exercício físico poderá levar a estimulação da contractilidade do miométrio, diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário por desvio de sangue para os músculos esqueléticos e possível hipoglicemia fetal que decorre do aumento da captação da glicose pelos músculos esqueléticos a par da redução da glicemia materna. No entanto estes efeitos ainda não foram comprovados.

O exercício poderá ter influência na resistência à insulina, podendo desta forma intervir a nível do peso fetal. Exercício intenso poderá provocar partos de recém-nascidos leves para a idade gestacional. Todavia, foi demonstrado que 2 horas de exercício moderado por semana tem sido associado a menor risco de parto de recém-nascidos grandes para a idade gestacional. Assim, a prática de exercício físico poderá ter benefícios nas grávidas obesas de forma a evitar o nascimento de fetos macrossômicos que tragam mais complicações obstétricas. (90)

- 3- Como adequar e adaptar os cuidados de saúde aquando do parto em gestantes obesas? Já que estas mulheres apresentam mecanismos fisiopatológicos alterados devido a esta condição, deverá ser aprofundado como decorre o parto nestas mulheres, tendo em atenção a duração de cada estágio do parto para que seja possível reverter as taxas de recurso a cesariana. Os partos vaginais estão relacionados com uma menor morbilidade (dor, hemorragia e risco de infeção), menor duração de recuperação e hospitalização (91) e menores custos para o Serviço Nacional de Saúde, pelo que deverão ser preferidos.
- 4- Como se poderá alterar o protocolo de administração de ocitocina sintética para indução do parto nas obesas? Tendo em conta o aumento das taxas de falha na indução do parto é justificável utilizar uma dose mais eficaz desta hormona.
- 5- Haverá lugar para o uso de adipocinas no controlo da contractilidade uterina? Uma vez que a leptina, grelina, visfatina e apelina têm demonstrado possuir propriedades uterorelaxantes, poder-se-á abrir possibilidades para o controlo da contractilidade do miométrio por outros métodos farmacológicos para além dos tocolíticos já conhecidos. Desta forma poderão criar-se alternativas no tratamento e prevenção de parto pré-termo.

## CONCLUSÃO

Algumas complicações do parto surgem com maior incidência nas mulheres com IMC superior ao normal. Estas gestantes apresentam maiores taxas de parto por cesariana, aumento do número de partos prolongados e aumento da necessidade de recurso a indução do parto, assim como taxas superiores de falha na indução do parto. Como tal, a obesidade deverá ser considerada como causa de progressão anormal do parto. Devido à tendência atual de aumento da prevalência da obesidade, este assunto tem crescente relevância nas várias áreas da Medicina.

Há que considerar ainda o aumento significativo que a obesidade infantil tem sofrido nos últimos anos. Este aumento poderá piorar ainda mais as estatísticas a nível do número de grávidas obesas num futuro próximo. Tal implicará consequências não só a nível da Saúde como também na Economia, uma vez que o número de realização de cesarianas irá continuar a aumentar devido às várias condições obstétricas associadas à obesidade.

No trabalho de parto das gestantes obesas, a função dos canais de cálcio tipo-L é afetada pelas alterações dos níveis plasmáticos de colesterol. Há maior produção de adipocinas pró-inflamatórias, resultando numa diminuição do poder de contração do miométrio. Por outro lado, há inibição da função de OTR, outro fator que diminui a contractilidade uterina.

Concluindo, as alterações fisiopatológicas implicadas no trabalho de parto em mulheres obesas afetam principalmente a preparação para o parto e o parto ativo (nomeadamente o 1º estágio do trabalho de parto). A diminuição da contractilidade do miométrio poderá justificar as maiores taxas de partos prolongados e partos por cesarianas em obesas, assim como a maior ocorrência de hemorragias pós-parto. Há alteração da função do recetor da ocitocina, que se traduz num aumento das taxas de indução do parto e de falha de

indução do parto. Por outro lado, alterações a nível da remodelação da matriz extracelular inibem a ocorrência da rotura espontânea das membranas.

As situações clínicas de gestantes com excesso de peso ou com obesidade deverão ser consideradas de risco. Estas mulheres apresentam um risco metabólico superior ao das grávidas com IMC normal, com efeitos indesejados a nível do parto e no pós-parto. Tendo em conta estas diferenças a nível do perfil metabólico e a estatísticas relativas às complicações obstétricas mais comuns em obesas, assim como ao número de cesarianas, o acompanhamento destas grávidas deveria ser especializado.

Deverá ser estudada a elaboração de cuidados específicos para a saúde para que as grávidas com excesso de peso e obesidade os ponham em prática com vista à redução do IMC para níveis que previnam estas alterações metabólicas. Para além disso, já que o trabalho de parto tem uma evolução distinta comparativamente com as gestantes de IMC normal, com maiores tempos de progressão do parto (principalmente o 1º estágio), deverá ser efetuada uma reavaliação e adaptação das curvas de parto consideradas “normais” para mulheres obesas. Desta forma, aumentando-se os limites da duração normal de cada estágio pode-se evitar o parto por cesariana não eletiva nestas grávidas, prevenindo assim as comorbidades associadas. Por fim, deverão ser estudadas possíveis alterações dos protocolos de indução do trabalho de parto nestas mulheres, estabelecendo-se a administração de uma dose superior mais eficaz de ocitocina sintética para que se consiga reduzir as taxas de insucesso na indução do parto. Assim, é muito importante investir no estudo da influência da obesidade no desempenho do parto, com o propósito de melhorar o acompanhamento das grávidas no parto e de diminuir as taxas de parto por cesarianas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organization WH. Nutrition, Physical Activity and Obesity - Portugal. 2013.
2. Cunningham FG, Leveno K, Bloom S, Spong C, Dashe J, Hoffman B, et al. Williams Obstetrics. 2014. 408–417 p.
3. Graça L. Medicina Materno-Fetal. 2010.
4. Raposo L, Ferreira C, Fernandes M, Pereira S, Moura P. Complicações da obesidade na gravidez. Arq Med. 2011.
5. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, S Smith WC, Bhattacharya S. Diagnostic in Obesity and Comorbidities Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women – systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev.* 2009;10:28–35.
6. Bogaerts A, Witters I, Van den Bergh BRH, Jans G, Devlieger R. Obesity in pregnancy: Altered onset and progression of labour. *Midwifery.* 2013;29(12).
7. Seligman LC, Duncan BB, Branchtein L, Miranda Gaio DS, Mengue SS, Schmidt MI. Obesity and gestational weight gain: Cesarean delivery and labor complications. *Rev Saude Publica.* 2006.
8. Chin JR, Henry E, Holmgren CM, Varner MW, Branch DW. Maternal obesity and contraction strength in the first stage of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2012.
9. Verdiales M, Pacheco C, Cohen WR. The effect of maternal obesity on the course of labor. *J Perinat Med.* 2009.
10. Alsaif S, Mumtaz S, Wray S. A short review of adipokines, smooth muscle and uterine contractility. *Life Sci.* 2015.
11. Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2007.

12. Deruelle P, Servan-Schreiber E, Riviere O, Garabedian C, Vendittelli F. Does a body mass index greater than 25kg/m<sup>2</sup> increase maternal and neonatal morbidity? A French historical cohort study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* . 2017.
13. Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:5–14.
14. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):128.e1-128.e7.
15. Muir R, Ballan J, Clifford B, McMullen S, Khan R, Shmygol A, et al. Modelling maternal obesity: the effects of a chronic high-fat, high-cholesterol diet on uterine expression of contractile-associated proteins and ex vivo contractile activity during labour in the rat. *Clin Sci*. 2015.
16. Smith RD, Babychuk EB, Noble K, Draeger A, Wray S. Increased cholesterol decreases uterine activity: functional effects of cholesterol alteration in pregnant rat myometrium. *AmJPhysiol Cell Physiol*. 2005;288:0363–6143.
17. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122(5):643–51.
18. Brooks VL, Dampney RAL, Heesch CM. Pregnancy and the endocrine regulation of the baroreceptor reflex. *AJP Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299(2):R439–51.
19. Keshavarz P, Nobakht M Gh BF, Mirhafez SR, Nematy M, Azimi-Nezhad M, Afin SA, et al. Alterations in Lipid Profile, Zinc and Copper Levels and Superoxide Dismutase Activities in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Am J Med Sci*. 2017;353(6):552–8.
20. Pusukuru R, Shenoi AS, Kyada PK, Ghodke B, Mehta V, Bhuta K, et al. Evaluation of

- Lipid Profile in Second and Third Trimester of Pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):QC12-6.
21. Gáspár R, Hajagos-Tóth J. Calcium channel blockers as tocolytics: Principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations. *Pharmaceuticals.* 2013;6(6):689–99.
  22. Hajagos-Tóth J, Ducza E, Samavati R, Vari SG, Gaspar R. Obesity in pregnancy: a novel concept on the roles of adipokines in uterine contractility. *Croat Med J.* 2017.
  23. Fyfe EM, Rivers KS, Thompson JM, Thiyagarajan KP, Groom KM, Dekker GA, et al. Elevated maternal lipids in early pregnancy are not associated with risk of intrapartum caesarean in overweight and obese nulliparous women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13(1):143.
  24. Liu L, Mei M, Yang S, Li Q. Roles of chronic low-grade inflammation in the development of ectopic fat deposition. *Mediators Inflamm.* 2014.
  25. Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling V, Hoeks J, Hesselink MKC. Mitochondrial dysfunction and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2010;1801(3):266–71.
  26. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O, Mittal P, Chaiworapongsa T, et al. Dysregulation of maternal serum adiponectin in preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(10):887–904.
  27. Azais H, Leroy A, Ghesquiere L, Deruelle P, Hanssens S. Effects of adipokines and obesity on uterine contractility. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2017.
  28. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int.* 2014.

29. Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin–angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney Int.* 2011;79(2):162–8.
30. Moynihan AT, Hehir MP, Glavey S V., Smith TJ, Morrison JJ. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2006.
31. Ramos-Lobo AM, Donato J. The role of leptin in health and disease. Vol. 8940, *Temperature.* 2017. 1-34 p.
32. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J.* 2006;393(1):7–20.
33. Carlson NS, Hernandez TL, Hurt KJ. Parturition dysfunction in obesity: time to target the pathobiology.
34. Dos Santos E, Serazin V, Morvan C, Torre A, Wainer R, De Mazancourt P, et al. Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. *Fertil Steril.* 2012;97(3).
35. Al Maskari MY, Alnaqdy AA. Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2006;6(2):27–31.
36. de Git KCG, Adan RAH. Leptin resistance in diet-induced obesity: The role of hypothalamic inflammation. *Obes Rev.* 2015;16(3):207–24.
37. Mumtaz S, Alsaif S, Wray S, Noble K. Inhibitory effect of visfatin and leptin on human and rat myometrial contractility. *Life Sci.* 2015;125:57–62.
38. Akerman F, Lei ZM, Rao C V. Human umbilical cord and fetal membranes co-express leptin and its receptor genes. *Gynecol Endocrinol.* 2002;16(4):299–306.
39. Kawwass JF, Summer R, Kallen CB. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: A critical review. *Mol Hum Reprod.* 2015;21(8):617–32.

40. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, et al. Role of Leptin in Pregnancy—A Review. *Placenta IFPA Elsevier Sci Ltd Placenta*. 2002;23(16):80–6.
41. O'Malley D, Irving AJ, Harvey J. Leptin-induced dynamic alterations in the actin cytoskeleton mediate the activation and synaptic clustering of BK channels. *Faseb J*. 2005;19(1530–6860):1917–9.
42. Barrichon M, Hadi T, Wendremaire M, Ptasinski C, Seigneuric R, Marcion G, et al. Dose-dependent biphasic leptin-induced proliferation is caused by non-specific IL-6/NF- $\kappa$ B pathway activation in human myometrial cells. *Br J Pharmacol*. 2015;172(12):2974–90.
43. Wendremaire M, Mourtialon P, Goirand F, Lirussi F, Barrichon M, Hadi T, et al. Effects of Leptin on Lipopolysaccharide-Induced Remodeling in an In Vitro Model of Human Myometrial Inflammation1. *Biol Reprod*. 2013;88(2):1–10.
44. Kishore AH, Liang H, Kanchwala M, Xing C, Ganesh T, Akgul Y, et al. Prostaglandin dehydrogenase is a target for successful induction of cervical ripening. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(31):E6427–36.
45. Basu S, Nachat-Kappes R, Caldefie-Chézet F, Vasson M-P. Eicosanoids and adipokines in breast cancer: from molecular mechanisms to clinical considerations. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(3):323–60.
46. Zakar T, Hertelendy F. Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):289–96.
47. Wendremaire M, Bardou M, Peyronel C, Hadi T, Sagot P, Morrison JJ, et al. Effects of leptin on lipopolysaccharide-induced myometrial apoptosis in an in vitro human model of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):363.e1-363.e9.
48. O'Brien M, Earley P, Morrison JJ, Smith TJ. Ghrelin in the human myometrium. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:55.

49. Dayangaç A, Kutlu S, Konar V. Stimulatory effects of ghrelin on spontaneous contractions in the rat myometrium. 2010;34(March):35–8.
50. Aghajanova L, Rumman A, Altmäe S, Wånggren K, Stavreus-Evers A. Diminished endometrial expression of ghrelin and ghrelin receptor contributes to infertility. *Reprod Sci.* 2010;17(9):823–32.
51. Volante M, Fulcheri E, Allia E, Cerrato M, Pucci A, Papotti M. Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *JHistochemCytochem.* 2002;50(0022–1554):1013–21.
52. Wierup N, Sundler F. Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(3):405.
53. Hehir MP, Glavey S V., Morrison JJ. Uterorelaxant effect of ghrelin on human myometrial contractility. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):1–5.
54. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology.* 2005;146(4):1764–71.
55. Lv X, Kong J, Chen WD, Wang YD. The role of the apelin/APJ system in the regulation of liver disease. *Front Pharmacol.* 2017;8(APR):1–5.
56. Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigné C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: Friend or foe? *Mol Cell Endocrinol.* 2006;245(1–2):7–9.
57. El Messari S, Iturrioz X, Fassot C, De Mota N, Roesch D, Llorens-Cortes C. Functional dissociation of apelin receptor signaling and endocytosis: Implications for the effects of apelin on arterial blood pressure. *J Neurochem.* 2004;90(6):1290–301.
58. Fournel A, Drougard A, Duparc T, Marlin A, Brierley SM, Castro J, et al. Apelin targets gut contraction to control glucose metabolism via the brain. *Gut.*

- 2017;66(2):258–69.
59. Attané C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E, et al. Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes*. 2012;61(2):310–20.
  60. Hehir MP, Morrison JJ. The adipokine apelin and human uterine contractility. *Am J Obstet Gynecol*. 2012.
  61. Seth a. Pub Med Central CANADA. *Disabil Rehabil*. 2008;49(2):743–50.
  62. Lim R, Barker G, Riley C, Lappas M. Apelin Is Decreased With Human Preterm and Term Labor and Regulates Prolabor Mediators in Human Primary Amnion Cells. *Reprod Sci*. 2013;20(8):957–67.
  63. Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M, Mellouk N, Levy R. Adipokines in human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;24(1):11–24.
  64. Logan CA, Thiel L, Bornemann R, Koenig W, Reister F, Brenner H, et al. Delivery mode, duration of labor, and cord blood adiponectin, leptin, and C-reactive protein: Results of the population-based Ulm Birth Cohort Studies. *PLoS One*. 2016;11(2):1–16.
  65. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: The role of adipokines. *J Ren Nutr*. 2005;15(1):131–6.
  66. Hong K, Lee S, Li R, Yang Y, Tanner MA, Wu J, et al. Adiponectin Receptor Agonist, AdipoRon, Causes Vasorelaxation Predominantly Via a Direct Smooth Muscle Action. *Microcirculation*. 2016;23(3):207–20.
  67. Bossé Y. Endocrine regulation of airway contractility is overlooked. *J Endocrinol*. 2014;222(2).
  68. Rezvan N, Hosseinzadeh-Attar MJ, Masoudkabar F, Moini A, Janani L, Mazaherioun M. Serum visfatin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal

- pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(5):1257–62.
69. Kendal-Wright CE, Hubbard D, Bryant-Greenwood GD. Chronic Stretching of Amniotic Epithelial Cells Increases Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor (PBEF/Visfatin) Expression and Protects Them from Apoptosis. *Placenta.* 2008;29(3):255–65.
  70. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome [3]. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(1):71–2.
  71. Nowell M, Evans L, Williams A. PBEF/NAMPT/visfatin: a promising drug target for treating rheumatoid arthritis? *Future Med Chem.* 2012;4(6):751–69.
  72. Pavlová T, Novák J, Bienertová-Vašků J. The role of visfatin (PBEF/Nampt) in pregnancy complications. *J Reprod Immunol.* 2015;112:102–10.
  73. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, et al. Pre – B cell colony – enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest.* 2004;113(9).
  74. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int.* 2007;80(3):201–10.
  75. Nemeth E, Millar LK, Bryant-Greenwood G. Fetal membrane distention: II. Differentially expressed genes regulated by acute distention in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1):60–7.
  76. Mazaki-tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Gotsch F, Mittal P, et al. NIH Public Access. 2008;36(4):485–96.
  77. Bi J, Li H, Ye SQ, Ding S. Pre-B-cell colony-enhancing factor exerts a neuronal protection through its enzymatic activity and the reduction of mitochondrial dysfunction in in vitro ischemic models. *J Neurochem.* 2012;120(2):334–46.

78. Chang Y CD. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. 2011;(Diabetes Metab Res Rev 2011):27: 515–527.
79. Zulfikaroglu E, Isman F, Payasli A, Kiliç S, Kucur M, Danisman N. Plasma visfatin levels in preeclamptic and normal pregnancies. Arch Gynecol Obstet. 2010;281(6):995–8.
80. Liang Z, Wu Y, Xu J, Fang Q, Chen D. Correlations of serum visfatin and metabolisms of glucose and lipid in women with gestational diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2016;7(2):247–52.
81. Gimpl G, Fahrenholz F, Gene C. The Oxytocin Receptor System : Structure , Function , and Regulation. 2001;81(2):629–83.
82. Arthur P, Taggart MJ, Mitchell BF. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? Front Biosci. 2007;12:619–33.
83. Brunton PJ, Russell JA. The expectant brain: adapting for motherhood. Nat Rev Neurosci. 2008;9(1):11–25.
84. Russell JA, Leng G, Douglas AJ. The magnocellular oxytocin system, the fount of maternity: Adaptations in pregnancy. Front Neuroendocrinol. 2003;24(1):27–61.
85. Blanks AM, Ph D, Shmygol A, Thornton S. Regulation of Oxytocin Receptors and Oxytocin Receptor Signaling. Semin Reprod Med. 2007;1(212):52–9.
86. Kim SH, Bennett PR, Terzidou V. Advances in the role of oxytocin receptors in human parturition. Mol Cell Endocrinol. 2017;449:56–63.
87. George M. Dgs. 2015;2–5.
88. Maejima Y, Aoyama M, Sakamoto K, Jojima T, Aso Y, Takasu K, et al. Impact of sex, fat distribution and initial body weight on oxytocin's body weight regulation. Sci Rep. 2017;7(1):8599.

89. Roloff K, Peng S, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ. Cumulative oxytocin dose during induction of labor according to maternal body mass index. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(1).
90. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: Modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update.* 2009;16(3):255–75.
91. R.S. S, K.C. R, J.J. A, Suidan RS, Rondon KC, Apuzzio JJ, et al. Labor Outcomes of Obese Patients Undergoing Induction of Labor with Misoprostol compared to Dinoprostone. *Am J Perinatol.* 2015;30(2):187–92.