



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
(UNIRIO)

JULIA DE FÁTIMA DA CONCEIÇÃO VERÍSSIMO LOPES

INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS MATERNOS NO GENE FTO SOBRE O PESO AO
NASCER DOS NEONATOS

RIO DE JANEIRO

2024



JULIA DE FATIMA DA CONCEIÇÃO VERÍSSIMO LOPES

INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS MATERNOS NO GENE FTO SOBRE O PESO AO
NASCER DOS NEONATOS

Tese apresentada ao Programa de graduação da
Escola de Nutrição da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro como parte dos
requisitos necessários à obtenção do título de
Bacharel.

Orientadora:

Profa. Dra. Karina dos Santos

Coorientador:

Claudia Saunders

Rio de Janeiro

2024

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

d de Fátima da Conceição Verissimo Lopes, Julia
Influência de Polimorfismos Maternos no Gene FTO Sobre
o Peso ao Nascer dos Neonatos / Julia de Fátima da
Conceição Verissimo Lopes. -- Rio de Janeiro, 2024.
40

Orientador: Karina dos Santos.
Coorientador: Claudia Saunders.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Graduação
em Nutrição, 2024.

1. Genética humana. 2. Peso ao Nascer. I. dos Santos,
Karina , orient. II. Saunders, Claudia, coorient. III.
Titulo.



UNIRIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

Aos 08 dias do mês de agosto de 2024, a aluna Julia de Fátima da Conceição Verissimo Lopes apresentou o trabalho de conclusão de curso intitulado "Influência de polimorfismos maternos no gene FTO sobre o peso ao nascer dos neonatos" para avaliação da banca composta por Profa. Dra. Karina dos Santos (orientadora), Profa. Dra. Gabriella Pinto Belfort Araújo e Profa. Nut. Katherine Bittencourt Mendes Leitão de Jesus. Após apresentação do TCC e arguição pela banca, a mesma conferiu à estudante nota final igual a 9,5, sendo decidido pela:

- Aprovação
 Reprovação com oportunidade de aprimoramento
 Reprovação

Observação: Segundo Resolução da UNIRIO nº 1561 de 09 de janeiro de 1996, é necessária nota mínima 7,0 (sete) em cada uma das avaliações para aprovação. Em caso de média ou uma das notas inferior a 7,0 (sete) e não inferior a 4,0 (quatro), o aluno terá uma nova oportunidade para aprimorar ou refazer o seu trabalho para uma segunda avaliação, pelos mesmos avaliadores.

Rio de Janeiro, 08 de agosto de 2024.

Presidente da banca – Orientadora

Profª Karina dos Santos
SIAPE: 1214737
UNIRIO

Avaliadora 1

Avaliadora 2

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Karina dos Santos, por ter me direcionado nesta última etapa e tornado este trabalho possível. A construção deste estudo foi de grande aprendizado.

Agradeço também aos professores do Curso de Nutrição da UNIRIO pelas aulas maravilhosas e por todo o conhecimento compartilhado, em especial ao Carlos Magno Barros, Kênia Balbi El-Jaick, Fabrícia Junqueira das Neves, Fernanda Jurema Medeiros, Gabriella Pinto Belfort Araújo e Thais da Silva Ferreira.

Minha gratidão se estende aos meus colegas de curso e amigos, que dividiram esta jornada comigo. Sou extremamente grata por todo o incentivo nesta trajetória e pelas palavras de apoio nos momentos difíceis. Agradeço, especialmente, à Giulia Maria e à Luma Starec pelos inúmeros momentos compartilhados nos estágios obrigatórios.

Agradeço também ao Igor Magalhães, por sempre me apoiar e manter a fé em mim, e à Ana Júlia Mathias pelo incentivo precioso nesta reta final.

À minha família, pelo apoio incondicional e parceria de sempre.

Por último, agradeço à Katherine Bittencourt e à Gabriella Pinto Belfort por aceitarem o convite para compor a banca avaliadora.

A todos, o meu mais sincero muito obrigado.

RESUMO

Introdução: O peso ao nascer é um parâmetro significativo na avaliação das condições de saúde do neonato, sujeito à influência de fatores ambientais e genéticos durante a gestação. Polimorfismos no gene FTO materno podem ser fatores de risco para desfechos adversos em gestações de alto risco, influenciando o estado nutricional dos recém-nascidos. **Objetivo:** Investigar se há influência dos polimorfismos maternos no gene FTO (rs9939609T/A, rs17817449T/G) sobre o peso ao nascer dos neonatos. **Métodos:** Estudo observacional, realizado no Rio de Janeiro/Brasil. Foram incluídas gestantes com: idade gestacional > 28 semanas, idade > 18 anos, gestação de feto único, não fumantes e não etilistas. O peso ao nascer foi categorizado em baixo peso >2500 g, adequado \geq 2500 g e \leq 3999 g, e macrossomia \geq 4000 g. A genotipagem ocorreu através da extração do DNA contido em amostras de saliva coletadas, através da aplicação de PCR em tempo real. Para a análise estatística utilizou-se teste Qui-quadrado, t de student, ANOVA e correlação de Pearson. Os dados foram processados no software SPSS versão 20.0, utilizando $p < 0,05$. **Resultados:** As gestantes apresentaram IMC pré-gestacional médio de 28,7 kg/m², totalizando 32,7% de sobrepeso e 38,5% de obesidade pré-gestacional. A maior parcela afirmou ter ensino médio completo (74,9%), viver com o companheiro (80,8%), não possuir outra doença crônica pré-existente (82,7%) e exercer atividade remunerada (63,5%). O ganho de peso médio gestacional foi de 12,1 kg (\pm 5,3 kg). Quanto aos neonatos, obteve-se 5,8% com baixo peso, 80,8% com adequação e 13,5% com macrossomia. Não foi observada associação dos genótipos dos polimorfismos rs9939609 (T/A) e rs17817449 (T/G) no gene FTO com o peso ao nascer ou com macrossomia. **Conclusão:** Polimorfismos no gene FTO não demonstraram influenciar o peso ao nascer dos neonatos, sendo necessário realizar mais estudos acerca desta temática.

Palavras-chave: rs17817449; rs9939609; Diabetes Mellitus; Macrossomia Fetal; Gestação de Alto Risco.

ABSTRACT

Introduction: Birth weight is a significant parameter in the assessment of a newborn's health conditions, subject to the influence of environmental and genetic factors during pregnancy. Polymorphisms in the maternal FTO gene may be risk factors for adverse outcomes in high-risk pregnancies, influencing the nutritional status of newborns. **Objective:** To investigate whether there is an influence of maternal polymorphisms in the FTO gene (rs9939609T/A, rs17817449T/G) on the birth weight of newborns. **Methods:** Observational study carried out in Rio de Janeiro/Brazil. Pregnant women were included: gestational age > 28 weeks, age > 18 years, pregnant with a single fetus, non-smokers and non-alcoholics. Birth weight was categorized as low birth weight <2500g, adequate birth weight \geq 2500g and \leq 3999g, and macrosomia \geq 4000g. Genotyping occurred through the extraction of DNA contained in collected saliva samples, through the application of real-time PCR. For statistical analysis, the Chi-square test, Student's t test, ANOVA and Pearson's brightness test were used. Data were processed in SPSS software version 20.0, using $p < 0.05$. **Results:** The pregnant women had an average pre-gestational BMI of 28.7 kg/m², totaling 32.7% overweight and 38.5% pre-gestational obesity. The majority reported completed high school (74.9%), to live with a partner (80.8%), did not have another pre-existing chronic disease (82.7%) and were working (63.5%). The average gestational weight gain was 12.1 kg (\pm 5.3 kg). As for the newborns, 5.8% were underweight, 80.8% were adequately gestational and 13.5% had macrosomia. No association was observed between the genotypes of the rs9939609 (T/A) and rs17817449 (T/G) polymorphisms in the FTO gene with birth weight or macrosomia. **Conclusion:** Polymorphisms in the FTO gene did not show any influence on the birth weight of newborns, and further studies on this topic are needed.

Keywords: rs17817449; rs9939609; Diabetes Mellitus; Fetal Macrosomia; High-Risk Pregnancy.

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - critérios para o diagnóstico	13
Figura 1 - Localização do gene FTO no cromossomo 16	17
Quadro 2 - Variáveis analisadas	22
Tabela 1 - Características da população no início do acompanhamento	25
Tabela 2 - Características sociodemográficas e condições clínicas da amostra	26
Tabela 3 - Frequência genotípica dos polimorfismos rs9939609 e rs17817449	28
Tabela 4 - Avaliação das condições de saúde ao nascer	29
Tabela 5 - Categorização geral dos neonatos	29
Tabela 6 - Associação dos polimorfismos rs9939609 e rs17817449 no gene FTO com o peso ao nascer	30
Tabela 7 - Associação dos genótipos dos polimorfismos rs9939609 e rs17817449 no Gene FTO com a incidência de macrossomia	31

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	Adequado para Idade Gestacional
APGAR 1	Appearance, Grimace, Activity and Respiration at 1 minute
APGAR 5	Appearance, Grimace, Activity and Respiration at 5 minutes
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GIG	Grande para Idade Gestacional
GPG	Ganho de Peso Gestacional
HbA1c	Hemoglobina glicada
IC	Intervalo de confiança
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	Institute of Medicine
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase chain reaction
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RNA	Ácido ribonucleico
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SNP	Single nucleotide polymorphism
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VET	Valor energético total

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1 Peso ao nascer como marcador de saúde neonatal.....	11
2.2. Diabetes Mellitus e ganho de peso fetal.....	13
2.3. Impacto de fatores genéticos no peso ao nascer.....	16
2.4. Polimorfismos no Gene FTO: rs9939609 e rs17817449.....	17
3. JUSTIFICATIVA.....	19
4. OBJETIVOS.....	20
4.1 Objetivo geral.....	20
4.2 Objetivos Específicos.....	20
5. MÉTODOS.....	21
5.1. Delineamento do local.....	21
5.2 Características da população.....	21
5.3. Coleta de dados.....	22
5.4. Análise dos dados.....	23
5.5. Questões éticas.....	24
6. RESULTADOS.....	25
7. DISCUSSÃO.....	32
8. CONCLUSÕES.....	35
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica de etiologia variável, caracterizada pelo quadro de hiperglicemia sanguínea e constantemente associada a outras complicações. Devido ao aumento de sua incidência no mundo, pode ser considerada um problema de saúde pública global (*International Diabetes Federation - IDF, 2021*).

Gestações com presença de DM são consideradas de risco, pois apresentam maior chance de complicações em decorrência, principalmente, do descontrole glicêmico e doenças associadas. O descontrole glicêmico na fase de organogênese fetal pode levar ao aborto e anomalias congênitas, enquanto a hiperglicemia materna durante a gestação aumenta o risco de desenvolvimento de neonatos com macrosomia, hipoglicemia fetal pós-parto e afins (Golbert e Campos, 2008; Schaefer-Graft; Napoli; Nolan, 2018). A macrosomia, quando presente em gestações com DM, acarreta desfechos clínicos materno-fetais negativos, tais como hemorragia puerperal, lesão de esfíncter anal, prematuridade, asfixia neonatal, maior risco de distorção de ombros e fraturas neonatais, etc (Pires *et al.*, 2022).

Deste modo, um parâmetro significativo na avaliação das condições de saúde do neonato fundamenta-se na aferição do peso ao nascer na primeira hora após o parto. Este atua como preditor para o desenvolvimento de possíveis complicações de saúde a curto e longo prazo (Tourinho e Reis, 2012).

O peso ao nascer pode ser categorizado, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 1995), em baixo peso ao nascer (abaixo de 2,5 kg), peso adequado (entre 2,5 e 3,999 kg) e macrosomia (acima de 4 kg). Ademais, os neonatos também são classificados de acordo com a adequação de seu peso para idade gestacional, sendo incluídos nas classes a seguir: Pequeno para Idade Gestacional (PIG - peso inferior ao percentil 10), Adequado para a Idade Gestacional (AIG - peso entre o percentil 10 e o percentil 90) e Grande para Idade Gestacional (GIG - peso acima do percentil 90) (Pedreira *et al.*, 2011; Guedes *et al.*, 2020).

Já o ganho de peso ideal a ser seguido na gestação é baseado nas recomendações do *Institute of Medicine* (IOM, 2009, 2013), que considera o Índice de Massa Corporal (IMC) pré-concepcional da paciente. O ganho de peso gestacional (GPG) excessivo (Kac e Velásquez-Meléndez, 2005), IMC pré gestacional elevados (Carvalhes *et al.*, 2013) e presença

de diabetes (Ramírez-Montoya *et al.*, 2021; Guarnotta *et al.*,2021) relacionam-se com uma maior incidência de nascidos com macrosomia.

No entanto, as variações de ganho de peso materno-fetais também estão sujeitas à influência de fatores ambientais (alimentação, estresse, trauma, exercício físico, etc.) quanto de fatores genéticos. Em relação aos aspectos genéticos, destacam-se os polimorfismos rs9939609 e rs17817449 do gene FTO, que parece se relacionar ao peso corporal, IMC e obesidade extrema na população brasileira adulta (Fonseca *et al.*, 2020).

Nas últimas décadas também têm sido realizados alguns estudos com o intuito de investigar a associação dos polimorfismos no gene FTO com o peso ao nascer, indicando uma possível relação de alguns polimorfismos com o ganho de peso fetal (Mârginean *et al.*, 2016; Franzago *et al.*, 2021; Barbieri *et al.*, 2021). Desta forma, polimorfismos presentes no gene FTO materno podem ser fatores de risco para desfechos adversos em gestações de alto risco, influenciando o estado nutricional dos recém-nascidos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Peso ao nascer como marcador de saúde neonatal

O peso ao nascer, aferido na primeira hora após o nascimento, é um importante marcador de saúde neonatal, uma vez que reflete as condições do ambiente intrauterino, além de atuar como um preditor de desenvolvimento e crescimento na infância e vida adulta. (Tourinho e Reis, 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (1995), o peso ao nascer pode ser categorizado em baixo peso (abaixo de 2,5 kg), peso adequado (entre 2,5 e 3,999 kg) e macrosomia (acima de 4kg). Ademais, os neonatos também podem ser classificados de acordo com a adequação de seu peso para idade gestacional, sendo incluídos nas classes a seguir: Pequeno para Idade Gestacional (peso inferior ao percentil 10), Adequado para a Idade Gestacional (peso entre o percentil 10 e o percentil 90) e Grande para Idade Gestacional (peso acima do percentil 90) (Pedreira *et al.*, 2011; Guedes *et al.*, 2020).

A importância de categorizar o peso ao nascer dos neonatos reflete-se pelo impacto direto que exerce na classificação de risco nutricional e taxa de mortalidade perinatal, sendo o baixo peso ao nascer, por exemplo, um dos principais fatores de risco para a mortalidade no primeiro ano de vida. Um estudo realizado em Pernambuco revelou maior probabilidade de apresentar risco nutricional aos 12 meses para nascidos com baixo peso (OR = 29,24; IC 95% = 9,77-87,49; $p < 0,001$) em relação àquelas com peso superior a 3,500g (Motta *et al.*, 2005). Arelado a isso, relacionam-se os resultados apontados por Cerón *et al.* (2021) em seu trabalho de revisão, que sugerem provável associação do peso ao nascer inferior a 2,600g com o desenvolvimento de Doenças Crônicas não Transmissíveis na vida adulta (DCNTs), como DM (OR = 1,607, IC 95% 1,324 a 1,951) e hipertensão (OR = 1,15, IC 95% 1,043 a 1,288). Deste modo, é possível inferir que o baixo peso ao nascer oferece risco nutricional, além de ser fator de risco para o desenvolvimento de DCNTs na vida adulta.

No Japão, Uchinuma *et al.* (2021) identificaram que crianças com baixo peso ao nascer refletem baixo risco para IMC elevado até os 3 anos, enquanto crianças com macrosomia apresentam risco elevado. Em contraposto, no Brasil, Resende *et al.*, (2021) observaram maior risco para presença de massa gorda total (homens: OR = 1,76, IC 95%:

1,37-2,25; mulheres: OR = 1,86, IC 95%: 1,42-2,44) e troncular (homens: OR = 1,68, IC 95%: 1,31-2,16; mulheres: OR = 1,73, IC 95%: 1,31-2,28) em indivíduos que apresentaram alto peso ao nascer, em detrimento daqueles com peso adequado ao nascer. Em relação ao baixo peso ao nascer, não houve significância estatística ($p > 0,11$) para as análises.

Uma análise realizada na China, com 3.172 gestantes, demonstrou que mulheres com sobrepeso possuem 1,92 e 1,73 mais chances de gestarem fetos com macrossomia e GIG, respectivamente, quando comparados às gestantes eutróficas (Sun *et al.*, 2020). Já um estudo realizado no Brasil por Carvalhaes *et al.* (2013) revelou que mulheres com IMC pré-gestacional de sobrepeso possuem 4 vezes mais chances de extrapolar o ganho de peso adequado quando comparadas com gestantes eutróficas (OR 4,6, IC95% 2,1-9,9). Em contrapartida, o mesmo estudo mostrou que gestantes com baixo IMC pré-gestacional possuem risco aumentado para ganho gestacional insuficiente em 9 vezes em relação ao mesmo grupo controle (OR 9,3, IC95% 2,5-33,8).

Acerca do impacto do GPG na incidência de macrossomia, Kac e Velásquez-Meléndez (2005) contabilizaram ocorrência de 4,8% de macrossomia na amostra geral, sendo 10,4% referentes à prole de mulheres com ganho de peso excessivo e 2,5% referente àquele pertencente a mulheres com ganho de peso adequado. Na presença de GPG excessivo e idade superior a 20 anos, a razão de chance não ajustada torna-se 5,4 vezes maior para gestação de fetos com macrossomia (IC 95%: 1,11-26,34).

Outra pesquisa realizada no Brasil, com dados do município de Viçosa (Minas Gerais), mostrou que crianças que nasceram com peso inadequado ou baixo peso detiveram risco aumentado em 1,88 vezes para ganho de peso rápido infantil. Além disso, o mesmo estudo mostrou maior risco para ganho de peso rápido nos primeiros 6 meses de vida em casos de baixo peso relatado e sobrepeso ou obesidade pré-gestacional materna (Louro, 2022).

Manter o GPG adequado às faixas propostas pelo *Institute of Medicine* (IOM, 2009, 2013) mostra-se fundamental para reduzir os desfechos desfavoráveis na gestação, tal como nascidos PIG, GIG ou com macrossomia. As faixas de ganho de peso propostas consideram o Índice de Massa Corporal (IMC) pré-concepcional materno. Para a população brasileira, a caderneta de gestante publicada em 2022 agrega curvas para o acompanhamento do GPG, levando em consideração o IMC pré-gestacional para categorização nos gráficos (BRASIL, 2022).

Em relação aos resultados obstétricos observados, o ganho de peso (insuficiente ou excessivo), relaciona-se com a parto cesáreo, retenção de peso pós-parto, prematuridade, neonatos com baixo peso ou PIG, neonatos com macrossomia ou GIG e obesidade infantil (Rasmussen *et al.*, 2010). Além disso, o ganho de peso inadequado também é relacionado na literatura com anemia, enquanto o ganho excessivo com maior risco de desenvolver síndromes gestacionais intercorrentes, tal como síndrome hipertensiva gestacional e pré-eclâmpsia (Sun *et al.*, 2020).

2.2. Diabetes Mellitus e ganho de peso fetal

A Diabetes Mellitus é uma síndrome metabólica caracterizada pelo quadro de hiperglicemia sanguínea com origem multifatorial, que pode ser subdividida em Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

Por definição, a DM1 é uma condição autoimune que ocasiona a destruição das células Beta-pancreáticas, resultando na incapacidade ou baixa produção do hormônio insulina. Em contrapartida, a DM2 é uma condição adquirida ao longo da vida, na qual indivíduos desenvolvem resistência à insulina. Relaciona-se principalmente ao excesso de peso, má alimentação e sedentarismo, podendo ocasionar a redução da produção e secreção de insulina quando não tratada adequadamente (Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD, 2019; BRASIL, 2013).

Por último, a DMG é uma síndrome gestacional transitória, isto é, usualmente desaparece após o parto. É caracterizada por alterações no nível de glicose sanguínea e relaciona-se com uma maior probabilidade de desenvolvimento futuro de DM2. Possuir sobrepeso ou obesidade anterior à gestação constitui um dos principais fatores de risco para o surgimento de DMG (SBD, 2019; BRASIL, 2013). Para o diagnóstico de DM pré-existente (DM1 ou DM 2) e DMG consideram-se os critérios expressos no **quadro 1**.

Quadro 1 - critérios para o diagnóstico.

Diabetes Mellitus pré-existente	Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL Hemoglobina Glicada $\geq 6,5\%$ Teste Oral de Tolerância à Glicose ≥ 200 mg/dL (após 2h com ingestão de 75g de glicose) Glicemia casual ≥ 200 mg/dL
Diabetes Mellitus Gestacional	Glicemia de jejum ≥ 92 mg/ dL e ≤ 125 mg/dL Teste Oral de Tolerância à Glicose ≥ 92 mg/dL (em jejum, realizado entre 24 e 28 semanas de gestação) Para as gestantes que não apresentaram critérios para o diagnóstico de DMG ou DM no início da gravidez: Teste Oral de Tolerância à Glicose ≥ 180 mg/dL (após 1 hora com ingestão de 75g de glicose); ≥ 153 mg/dL (após 2 horas com ingestão de 75g de glicose)

Fonte: METZGER *et al.*, 2010; OMS, 2013.

Mulheres com DM1 e DM2 apresentam taxa de mortalidade perinatal 3 a 4 vezes maior em comparação com a população sem DM. Além disso, apresentam frequentemente anomalias congênitas, natimortos e crescimento fetal excessivo (Schaefer-Graft *et al.*, 2018).

O maior risco de agravos em gestações com DM ocorre devido ao descontrole da glicemia. O descontrole glicêmico na fase de organogênese fetal, por exemplo, pode levar ao aborto e anomalias congênitas, enquanto a hiperglicemia materna após o fim do primeiro trimestre oferece maior probabilidade de neonatos com macrossomia, hipoglicemia e afins. Portanto, é de extrema importância realizar os cuidados pré-concepção e controle da glicemia durante a gestação (Golbert e Campos, 2008; Schaefer-Graft; Napoli; Nolan, 2018)

Um estudo realizado na Espanha, que incluiu mulheres de gestação única, buscou comparar os desfechos obtidos nas gestações com presença de DM1 e DM2, mostrando que o IMC pré-gestacional, o GPG materno e o controle glicêmico, em especial no terceiro trimestre, parecem predominar sobre o peso neonatal. (Ballesteros *et al.*, 2024). Corroborando a tese acima, koyama *et al.* (2023) observaram que gestantes com DM1 tiveram neonatos com

maior peso ao nascer em comparação com gestantes DM2, provavelmente decorrente da maior dificuldade de controle da HbA1c apresentada no terceiro trimestre.

Na França, Lemaitre *et al.* (2022) identificaram que níveis elevados de HbA1C no primeiro (OR 1,03; IC 95% 1,01-1,05 por aumento de 0,1%; $P < 0,001$) e no terceiro trimestre (OR 1,07; IC 95% 1,05-1,10 por aumento de 0,1%; $P < 0,001$) estavam associados a uma maior taxa de nascidos GIG em mulheres com DM1. Outro estudo, realizado na Itália, mostrou maior incidência de neonatos com macrosomia em gestantes com DM1 ($p = 0,012$) em detrimento daquelas com DM2, estando este fato associado também ao maior GPG ($p < 0,001$) e à maiores índices de HbA1c no terceiro trimestre ($p = 0,009$) (Guarnotta *et al.*, 2021).

Já Strøm-Roum *et al.* (2021), ao analisar gestações com e sem presença de diabetes, encontraram maior peso médio neonatal e placentário em gestantes com DM1 quando comparadas com as demais. Além disso, as mulheres com DM1 apresentaram maior risco para GIG (OR ajustado 6,9; IC 95% 6,2–7,8) em comparação com mulheres com DM2 (OR ajustado 2,1; IC 95% 1,8–2,5) e mulheres com DMG (OR ajustado 1,6; IC 95% 1,5–1,6).

Dentre os mecanismos que buscam explicar a relação da DM com o risco aumentado para nascidos GIG (acima do percentil 90) e com macrosomia (acima de 4 kg), destaca-se a teoria de roubo de glicose fetal proposta por Desoye e Nolan (2016). Esta afirma que a hiperinsulinemia fetal, originada no início da gestação com o descontrole glicêmico materno, é capaz de aumentar o gradiente de concentração de glicose na placenta, oferecendo um maior aporte de glicose ao feto. Uma vez estabelecida a hiperinsulinemia fetal, a maior disponibilidade de glicose para o feto será mantida durante todo o curso da gestação, mesmo com o controle glicêmico materno posterior. O quadro pode ser agravado pelo descontrole da glicemia materna no terceiro trimestre, resultando no aumento da adiposidade da prole.

Em suma, a presença de qualquer tipo de DM torna a gestação de alto risco. Recomenda-se acompanhamento pré-natal especializado por uma equipe multidisciplinar, a fim de garantir o controle da glicemia e minimizar o risco de possíveis intercorrências materno-fetais (BRASIL, 2012a; ADA, 2021). O manejo da gravidez em caso de DM pré-existente deve ser iniciado antes da concepção, uma vez que é ideal que a hemoglobina glicada (HbA1c) esteja dentro dos parâmetros normais desde o início da gravidez. Além disso, o monitoramento da glicemia capilar deve ser executado para garantir níveis de glicose

em jejum entre 80 e 110 mg/dl, e de até 155 mg/dl no período pré-concepcional (Golbert; Campos, 2008).

2.3. Impacto de fatores genéticos no peso ao nascer

Considerando o impacto genético no ganho de peso materno-fetal, uma análise feita por Lunde *et al.* (2007) comprovou associação das variáveis peso ao nascer, comprimento ao nascer, circunferência da cabeça e idade gestacional com fatores genéticos fetais e maternos. Aspectos genéticos maternos explicariam entre 19% da variação da circunferência da cabeça e 22% das variações no peso e comprimento ao nascer, enquanto os aspectos genéticos fetais justificariam respectivamente 27% e 31% da variação observados. Já para idade gestacional, o estudo mostra que os fatores genéticos maternos seriam responsáveis por 14% da variação, sugerindo importante influência genotípica materna.

Em acordo, uma revisão realizada por Bouchard (2009) demonstrou que a obesidade parental refletiria risco aumentado para a obesidade infantil, em função do componente de herdabilidade genética para o peso ao nascer (com significativa influência genotípica materna), características genotípicas do feto e inserção da criança em um ambiente obesogênico. Com base nos achados destes estudos, seria possível inferir que tanto polimorfismos genéticos maternos quanto fetais exercem influência sobre os desfechos gestacionais.

A influência genética na modulação da adiposidade corporal pode se manifestar através: (1) presença de Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) de risco para o desenvolvimento de obesidade no indivíduo, (2) modificações epigenéticas sofridas durante a gestação e (3) influência de padrões de herança mitocondrial prejudicados (presentes principalmente em casos de obesidade materna). Desta forma, o indicador peso ao nascer pode sofrer intervenção de genes maternos, condições intrauterinas e placentárias, IMC materno, alcoolismo, tabagismo e alimentação durante a gestação, dentre outros. (Rao *et al.*, 2014).

Os polimorfismos genéticos são modificações que ocorrem em pontos do genoma, com presença em 1% ou mais da população total. Os SNPs compreendem alterações em uma ou duas bases de um códon de DNA. Esta modificação pode resultar na alteração do

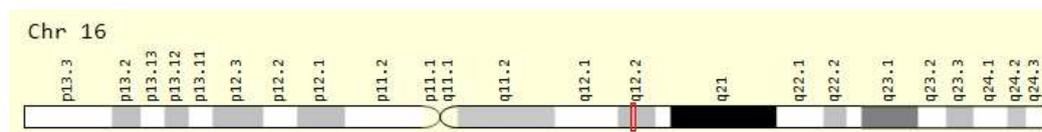
aminoácido codificado e, por consequência, alterar a conformação da proteína formada. A proteína poderá ter a sua funcionalidade modificada, sendo esta aumentada ou reduzida (Fuji, 2018). Diversos polimorfismos em genes variados são associados à obesidade, ganho de peso e adiposidade corporal (Gasques *et al.*, 2018; Rao *et al.* 2014).

Cabe destacar também que a modificação epigenética (sem alteração na sequência de nucleotídeos) pode ser induzida pelo ambiente intrauterino adverso durante a proliferação celular e desenvolvimento fetal, através da metilação do DNA, modificação de histonas, *imprinting* genômico, remodelação da cromatina, RNA não codificante e etc. Esta ação gera uma modificação permanente na programação metabólica fetal, que persiste na fase adulta (Zhu *et al.*, 2019).

2.4. Polimorfismos no Gene FTO: rs9939609 e rs17817449

O FTO (*fat mass and obesity associated*), gene localizado no cromossomo 16, mais especificamente no *locus* 16q.12.2 (**figura 1**), é responsável por codificar uma proteína com função demetilase. É expresso no hipotálamo (núcleo arqueado), tecido adiposo, placenta, entre outros tecidos, sugerindo que o gene desempenha função importante no balanço energético e no controle do peso corporal. (Fagerberg *et al.*, 2014; Franzago *et al.*, 2021)

Figura 1 – Localização do gene FTO no cromossomo 16. Fonte: Genecards® The Human Gene Database.



Estudos mostram que o gene FTO age como regulador da adiposidade corporal, porém, quando associado a polimorfismos específicos pode predispor ao desenvolvimento de obesidade. Neste contexto, a variante rs9939609 indica forte relação com sobrepeso, IMC elevado, dislipidemias e resistência à insulina em diferentes faixas etárias populacionais (Pereira Filho *et al.*, 2021). Outro estudo, realizado com uma coorte de 4 mil indivíduos, demonstrou uma associação significativa da obesidade com os SNPs rs17817449/G e rs9939609/A do gene FTO (Saqlain *et al.*, 2022).

Na população brasileira adulta, vemos que os polimorfismos rs9939609 e rs17817449 estão associados ao peso corporal, IMC e obesidade extrema. Os indivíduos portadores do genótipo TT para rs17817449/FTO possuem risco aumentado em 4,5 vezes para desenvolver obesidade extrema, enquanto os portadores de apenas um alelo T detêm um aumento de risco de 1,98 vezes. Além disso, notou-se maior prevalência do alelo A/rs9939609 em indivíduos com obesidade extrema (0,54 vs. 0,41; $p = 0,003$), com risco aumentado em 1,7 vezes para desenvolver esta condição (Fonseca *et al.*, 2020). Em contraposto, um trabalho desenvolvido por Martins (2019) revelou que indivíduos portadores do genótipo GG/rs17817449 detêm um risco 4,2 vezes superior para desenvolvimento de obesidade, enquanto os portadores de um alelo de risco G apresentam risco aumentado em 1,6 vezes.

Em paralelo, nas últimas décadas foram desenvolvidas algumas pesquisas com o intuito de investigar o impacto dos polimorfismos do gene FTO no peso ao nascer dos neonatos. Neste sentido, um estudo realizado na China por Liu *et al.* (2015) mostrou associação da alta expressão de FTO na placenta com o aumento do peso ao nascer em recém-nascidos.

Já um estudo transversal realizado na romênia, com 355 pares mãe-recém nascido, revelou que a presença do alelo variante A (rs9939609/FTO) nas mães foi associado à redução do IMC ($P = 0,012$) e da circunferência média do braço nos neonatos ($P = 0,029$) em comparativo com as medidas pertencentes à prole de mães portadoras do alelo T (Mărginean *et al.*, 2016). Em contrapartida, outro estudo considerando este mesmo polimorfismo materno mostrou associação positiva com o peso ao nascer, sendo um maior peso ao nascer (expresso em percentis) observado nos filhos de mulheres com genótipo AA quando comparados com aquelas portadoras do alelo T (Franzago *et al.*, 2021).

Barbieri *et al.* (2021), por sua vez, identificaram uma associação do genótipo TA para rs9939609/FTO com o menor risco de Restrição de Crescimento Intra-Uterino na prole masculina quando comparado ao genótipo TT (OR=0,47, IC 95%: 0,26-0,86). Não foi observada associação significativa para rs17817449/FTO neste estudo.

No geral, os estudos relacionando polimorfismos materno-fetais e ganho de peso ainda são escassos, havendo necessidade de mais pesquisas acerca da temática.

3. JUSTIFICATIVA

O ganho de peso durante a gestação, embora se relacione a dieta, estresse e demais fatores ambientais, parece sofrer influência genética significativa. Dentre os genes associados à obesidade e ganho de peso, destaca-se a influência do gene FTO. A presença de alelos de risco para os polimorfismos rs9939609 e rs17817449 no gene FTO materno poderia estar relacionada à maior incidência de macrossomia, em especial quando há presença de DM pré-existente.

Conhecer a associação dos polimorfismos no gene FTO com a adequação do peso ao nascer e prevalência de neonatos com macrossomia é extremamente importante para a construção de estratégias nutricionais assertivas no âmbito da nutrição personalizada, visando a obtenção de desfechos clínicos melhores e avanços no atendimento nutricional pré-natal direcionado às gestantes de alto risco.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar se há influência dos polimorfismos maternos no gene FTO (rs9939609T/A, rs17817449T/G) sobre o peso ao nascer dos neonatos.

4.2 Objetivos Específicos

- a) Descrever as frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos estudados;
- b) Avaliar a adequação do peso ao nascer dos recém-nascidos;
- c) Investigar a associação dos polimorfismos estudados com a prevalência de macrossomia;
- d) Avaliar a correlação entre GPG e peso ao nascer.

5. MÉTODOS

5.1. Delineamento do local

Trata-se de um estudo observacional desenvolvido na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), situada no município do Rio de Janeiro/RJ. A unidade é referência no atendimento de gestantes com DM para acompanhamento, desde o pré-natal até o puerpério. Oferece atendimento multiprofissional completo e realização de exames de forma gratuita.

5.2 Características da população

A população do estudo foi composta por gestantes com DM1 ou DM2, que realizaram a assistência pré-natal na Maternidade Escola da UFRJ, de 2016 a 2020. Foram consideradas para inclusão as gestantes que possuíam: idade cronológica superior a 18 anos no momento da concepção, gestação de feto único e idade gestacional inferior a 28 semanas. Além disso, não deveriam ser fumantes e etilistas.

Os critérios de exclusão foram: falta do registro do peso ao nascer do neonato e nascimento pré-termos (<37 semanas) com baixo peso (<2500g).

Todas as gestantes receberam prescrição médica individual para o tratamento com insulina e treinamento referente aos cuidados necessários para o acompanhamento da DM (monitoramento e controle da glicemia). A insulina e os equipamentos para medição da glicemia capilar foram disponibilizados de forma gratuita.

O acompanhamento nutricional, após a inclusão no estudo, ocorreu através do agendamento prévio de 6 consultas com a nutricionista. As duas primeiras consultas foram agendadas com intervalo de quinze dias, enquanto as consultas de acompanhamento possuíam intervalo máximo de um mês. As participantes tiveram o Valor Energético Total (VET) diário e o adicional energético da gestação calculados individualmente, a fim de garantir sua adequação ao GPG recomendado (IOM, 2009). Considerando o VET de cada uma, a dieta foi fracionada da seguinte forma: 45-55% de carboidratos, 15-20% de proteínas e

25-30% de lipídios. A alimentação deveria ser composta por 5 a 6 refeições diárias, seguindo horários regulares. Um plano alimentar (organizado por grupos alimentares - cereais, frutas, vegetais, leguminosas, carnes, leite e gorduras) e uma lista de substituição foram distribuídos a todas. Houve a reavaliação do plano alimentar em cada consulta, considerando as projeções do GPG, sintomatologia digestiva e demais intercorrências relatadas.

5.3. Coleta de dados

A captação de gestantes para o projeto ocorreu diariamente no ambulatório de assistência pré-natal, a partir de 2 etapas: (1) avaliação do prontuário para verificação dos critérios de elegibilidade e (2) realização do convite de participação na pesquisa à gestante. Os dados sociodemográficos, histórico familiar e história clínica foram extraídos do formulário inicial e complementados com informações adicionais apuradas durante as consultas de acompanhamento nutricional.

A coleta de saliva de cada participante ocorreu usualmente na primeira consulta. Para tal, a gestante realizou um bochecho com 5 mL de água miliQ, que foi armazenado em tubo falcon de 15 mL com 3 mL de solução conservante TNE. Seguiu-se o protocolo validado por Aidar e Line (2007) para extração de DNA das amostras, sendo consideradas viáveis aquelas que possuíam no mínimo 5 µg de DNA. A genotipagem foi realizada por Polymerase Chain Reaction (PCR em tempo real) com auxílio do equipamento Step One Plus™, seguindo as recomendações do fabricante. A identificação dos genótipos ocorreu através da utilização de gráficos de discriminação alélica disponíveis no software *Applied Biosystems*. Todas as análises genéticas foram executadas no Laboratório de Genética Humana da Fiocruz.

Em relação às gestantes, apurou-se o peso pré-gestacional, estatura e peso ao longo da gestação. O peso pré-gestacional foi auto referido, sendo considerado aquele aferido dentro do período máximo de 2 meses anterior à concepção. A altura foi obtida na primeira consulta, utilizando um estadiômetro acoplado à balança. Já o peso corporal foi aferido nas consultas pré-natais pela equipe de enfermagem, com auxílio de uma balança eletrônica tipo plataforma da marca Balmak®. Conhecendo-se estes dados, foi possível calcular o IMC pré-gestacional e o GPG de cada participante. O IMC pré-gestacional foi categorizado seguindo a preconização da OMS (1995) e o GPG segundo os critérios estipulados pelo IOM (2009).

A respeito dos recém nascidos, computou-se a idade gestacional no parto, o peso ao nascer, comprimento, perímetro cefálico, APGAR 1, APGAR 5 e sexo. Os dados foram coletados do prontuário médico. O peso ao nascer foi classificado em baixo peso (abaixo de 2500g), adequado (entre 2500g e 3999 g) e macrossomia (igual ou superior a 4000g). Os neonatos também foram categorizados de acordo com o peso para idade gestacional (Pequeno para Idade Gestacional, Adequado para Idade Gestacional e Grande para Idade Gestacional).

5.4. Análise dos dados

As variáveis analisadas encontram-se descritas no **quadro 2**.

Quadro 2 - Variáveis analisadas.

Variável	Unidade de medida
rs9939609 FTO	TT / AT / AA
rs17817449 FTO	TT / GT / GG
Peso ao Nascer	gramas [peso aferido na primeira hora após o nascimento] Baixo peso (menor que 2500g), adequado (entre 2500g e 3999g) e macrossomia (maior ou igual a 4000g)
Ganho de Peso Gestacional	Kg [peso na admissão - peso pré-gestacional]

Analisaram-se também as covariáveis descritas a seguir: maternas - idade (anos), cor da pele (branca/preta/parda/amarela, autorreferida), escolaridade (ensino básico, médio ou superior), situação marital (vive com o companheiro/vive sem o companheiro), idade gestacional (semanas), trabalho remunerado (sim/não), doença crônica pré-existente (sim - hipotireoidismo ou hipertensão/não), IMC pré-gestacional (kg/m^2 - baixo peso, peso adequado, sobrepeso e obesidade); neonatais – idade gestacional no parto (semanas), sexo (feminino/masculino), perímetro cefálico (mm), APGAR 1 e APGAR 5.

A normalidade das variáveis foi avaliada por meio da análise gráfica de histograma. As variáveis numéricas foram expostas como média e intervalo interquartilico, enquanto as

variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas (porcentagens). Executou-se os testes t de student e ANOVA para comparação de médias e o teste Qui-quadrado para comparação de frequências. A correlação de Pearson foi empregada para investigar a presença de relação linear entre GPG total e peso ao nascer. Todas as análises estatísticas foram executadas no software SPSS versão 20.0, utilizando $p < 0,05$ como ponto de corte para significância estatística.

5.5. Questões éticas

O estudo foi conduzido em acordo com as Resoluções 466/2012 (BRASIL, 2012b) e 510/2016 (BRASIL, 2016), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da UFRJ em julho de 2015 (CAAE – 46913115.0.0000.5275). Foi incluído no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – Rebec (RBR-4tbgv6). O presente estudo é um recorte do referido ensaio clínico, constando apenas as participantes do grupo controle, ou seja, sem a intervenção relacionada ao projeto matriz.

6. RESULTADOS

Para a análise estatística, excluíram-se do grupo inicial ($n = 58$) as gestantes que não apresentavam dados de peso ao nascer ($n = 3$) e que deram à luz a nascidos pré-termo e com baixo peso ($n = 3$), totalizando ao fim 52 participantes.

Conforme evidenciado nas **tabelas 1 e 2**, as gestantes da amostra apresentaram IMC pré-gestacional médio de $28,771 \text{ kg/m}^2$, sendo classificadas majoritariamente com sobrepeso (32,7%) ou obesidade (38,5%) pré-gestacional. A maior parcela afirmou possuir no mínimo ensino médio completo (74,9%), viver com o companheiro (80,8%), não possuir outra doença crônica pré-existente além do DM (82,7%) e exercer atividade remunerada (63,5%). Dentre elas, 30,8% se autodeclararam brancas, 25% pretas e 38,5% pardas, enquanto 5,8% não informaram a cor da pele.

Tabela 1. Características da população no início do acompanhamento

N = 52		
Características	Média	σ
Idade na primeira consulta com nutricionista (em anos)	30,8	6,4
Idade Gestacional no Início do Pré-natal (semanas)	13,9	5,9
Idade Gestacional na primeira consulta com nutricionista (semanas)	15,7	6,4
IMC Pré-gestacional (kg/m^2)	28,8	5,4

σ : desvio padrão; IMC: Índice de Massa Corporal.

Tabela 2. Características sociodemográficas e condições clínicas da amostra.

N = 52		
Características	Frequência (<i>n</i>)	Frequência relativa (%)
Município		
Rio de Janeiro - Centro	5	9,6
Rio de Janeiro - Zona Norte	20	38,5
Rio de Janeiro - Zona Oeste	9	17,3
Rio de Janeiro - Zona Sul	10	19,2
Baixada Fluminense	6	11,5
Outros municípios do RJ	2	3,8
Naturalidade		
Rio de Janeiro	36	69,2
Pernambuco	1	1,9
Maranhão	2	3,8
Paraíba	2	3,8
Ceará	5	9,6
São Paulo	1	1,9
Espírito Santo	1	1,9
Espanha	1	1,9
Não Informado	3	5,8
Situação Marital		
Vive sem o companheiro	9	17,3
Vive com o companheiro	42	80,8
Não informado	1	1,9
Nível de escolaridade		
Sabe ler e escrever	1	1,9
Ensino fundamental incompleto	4	7,7

Ensino fundamental completo	2	3,8
Ensino médio incompleto	6	11,5
Ensino médio completo	23	44,2
Ensino superior incompleto	5	9,6
Ensino superior completo	10	19,2
Pós-graduação	1	1,9
Atividade remunerada		
Não	17	32,7
Sim	33	63,5
Não informado	2	3,8
Cor da pele		
Branca	16	30,8
Preta	13	25,0
Parda	20	38,5
Não informado	3	5,8
Doença crônica preexistente		
Nenhuma	43	82,7
Hipertensão arterial crônica	4	7,7
Hipotireoidismo	4	7,7
Hipotireoidismo e Síndrome do Ovário Policístico	1	1,9
IMC pré-gestacional (kg/m²)		
Baixo Peso	1	1,9
Peso Adequado	14	26,9
Sobrepeso	17	32,7
Obesidade	20	38,5

IMC: Índice de Massa Corporal.

Ao avaliar a distribuição genotípica dos polimorfismos, encontrou-se 46,2% TT, 40,4% AT e 13,5% AA para rs9939609/FTO e 51,9% TT, 34,6% GT e 13,5% GG para rs17817449/FTO, tal como expresso na **tabela 3**.

Tabela 3. Frequência genotípica dos polimorfismos rs9939609 e rs17817449.

N = 52		
Características	Frequência (n)	Frequência relativa (%)
Genótipo FTO rs9939609		
TT	24	46,2
AT	21	40,4
AA	7	13,5
Genótipo rs17817449		
TT	27	51,9
GT	18	34,6
GG	7	13,5

FTO: *fat mass and obesity-associated gene*.

Em relação aos neonatos, nota-se que o peso ao nascer variou entre 2110 g e 4945 g, totalizando 5,8% com baixo peso, 80,8% com adequação e 13,5% com macrosomia (**tabelas 4 e 5**). A média de GPG foi de 12,1 kg, (**tabela 4**). Além disso, 78,8% foram classificados como AIG e 21,2% como GIG. Quanto à avaliação dos sinais vitais neonatais, o valor mínimo na escala APGAR 1 e APGAR 5 foi, respectivamente, 6 e 8 (**tabela 5**).

Tabela 4. Avaliação das condições de saúde ao nascer.

N = 52				
Características	Média $\pm \sigma$	Mínimo	Máximo	Não informado (n)
Idade Gestacional no Parto	37,5 \pm 0,9	34,0	38,0	0

(semanas)				
Peso ao Nascer (gramas)	3371,0 ± 553,8	2110,0	4945,0	0
Comprimento (cm)	47,9 ± 2,7	41,0	53,0	2
Perímetro Cefálico (mm)	34,5 ± 1,6	31,0	38,5	4
APGAR 1	8,3 ± 0,7	6,0	9,0	3
APGAR 5	8,9 ± 0,5	8,0	10,0	3
Ganho de Peso Gestacional Total (kg)	12,1 ± 5,3	-1,4	26,0	0

σ: Desvio padrão da amostra; APGAR 1: *Appearance, Grimace, Activity and Respiration at 1 minute*; APGAR 5: *Appearance, Grimace, Activity and Respiration at 5 minutes*.

Tabela 5. Categorização geral dos neonatos

N = 52		
Características	Frequência (n)	Percentual (%)
Classificação do Peso ao Nascer		
Baixo peso ao nascer (< 2500 g)	3	5,8
Peso Adequado (≥ 2500 g)	42	80,8
Macrossomia (≥ 4000 g)	7	13,5
Classificação Peso para Idade Gestacional (US, Curva Intergrowth)		
AIG	41	78,8
GIG	11	21,2
Sexo do RN		
Feminino	24	46,2
Masculino	28	53,8

AIG: Adequado para Idade Gestacional; GIG: Grande para Idade Gestacional; RN: Recém-nascido.

Para ambos os polimorfismos estudados (rs9939609 e rs17817449) não foi observada associação dos genótipos com o peso ao nascer (**tabela 6**) ou com macrosomia (**tabela 7**).

Tabela 6. Associação dos polimorfismos rs9939609 e rs17817449 no gene FTO com o peso ao nascer.

	Genótipos	Frequência	Peso ao nascer $\pm \sigma$	P ($p < 0,05$)
FTO rs9939609				
Modelo Codominante	TT	24	3423,5 \pm 602,2	-
	AT	21	3296,2 \pm 544,7	-
	AA	7	3415,7 \pm 441,6	0,73
Modelo dominante	TT	24	3423,5 \pm 602,2	-
	AT e AA	28	3326,1 \pm 515,7	0,54
Modelo recessivo	AA	7	3415,7 \pm 441,6	-
	AT e TT	45	3364,1 \pm 573,2	0,79
FTO rs17817449				
Modelo codominante	TT	27	3372,6 \pm 542,6	-
	GT	18	3351,4 \pm 632,4	-
	GG	7	3415,7 \pm 441,6	0,97
Modelo dominante	TT	27	3372,6 \pm 542,5	-
	GT e GG	25	3369,4 \pm 577,0	0,98
Modelo recessivo	GG	7	3415,7 \pm 441,6	-
	GT e TT	45	3364,1 \pm 573,2	0,79

σ : desvio padrão; P: significância estatística; FTO: *fat mass and obesity-associated gene*.

Tabela 7. Associação dos genótipos dos polimorfismos rs9939609 e rs17817449 no Gene FTO com a incidência de macrosomia

	Genótipos	Sem macrosomia <i>n</i> (%)	Com macrosomia <i>n</i> (%)	P (<i>p</i> < 0,05)
FTO rs17817449				
Modelo dominante	TT	24 (88,9)	3 (11,1)	-
	GT e GG	21 (84,0)	4 (16,0)	0,45
Modelo recessivo	GG	6 (85,7)	1 (14,3)	-
	GT e TT	39 (86,7)	6 (13,3)	1,00
FTO rs9939609				
Modelo dominante	TT	20 (83,3)	4 (16,7)	-
	AT e AA	25 (89,3)	3 (10,7)	0,69
Modelo recessivo	AA	6 (85,7)	1 (14,3)	-
	AT e TT	39 (86,7)	6 (13,3)	1,00

P: significância estatística; FTO: *fat mass and obesity-associated gene*.

7. DISCUSSÃO

O peso médio dos recém-nascidos foi de 3371,1 g (\pm 553,8 g). A maior parcela dos neonatos apresentou peso ao nascer adequado (80,8%) e peso adequado para a idade gestacional (78,8%). A taxa de macrosomia na amostra foi de 13,5%, já para nascidos GIG foi de 21,2%. Esta incidência de macrosomia parece ser elevada quando comparada com dados de outro estudo realizado no Rio de Janeiro, que apresentou incidência de apenas 2,8% (Seabra *et al.*, 2011). Contudo, esta taxa elevada pode ser explicada por nossa população de estudo ser constituída por gestantes com DM pré-existente. Segundo Pires *et al.* (2022), a macrosomia pode afetar de 15 a 45% dos recém-nascidos de mães diabéticas, sendo esta estimativa três vezes menor em mães não diabéticas e diretamente associada ao nível de controle glicêmico da gestação. Corroborando isso, um estudo conduzido em Recife, Brasil, demonstrou que a presença de diabetes clínico ou gestacional pode aumentar em quase nove vezes o risco para incidência de macrosomia fetal (RP = 8,9; IC 95% = 4,1-19,4), mesmo quando houver GPG controlado (Amorim *et al.*, 2009).

Um estudo realizado na Espanha, incluindo gestantes de feto único com DM1 ou DM2, mostrou que o IMC pré-gestacional, o GPG materno e o controle glicêmico, em especial no terceiro trimestre, parecem predominar sobre o peso neonatal (Ballasteros *et al.*, 2024). Outros autores também demonstram que a dificuldade de controle glicêmico, característica da DM, parece relacionar-se com maior peso ao nascer (Koyma *et al.*, 2023; Lemaitre *et al.*, 2022; Guarnotta *et al.*, 2021).

Dentre os mecanismos que buscam explicar a relação do DM com o risco aumentado para nascidos GIG (acima do percentil 90) e/ou com macrosomia (acima de 4 kg), destaca-se a teoria de roubo de glicose fetal proposta por Desoye e Nolan (2016). Esta afirma que a hiperinsulinemia fetal, oriunda do descontrole glicêmico materno no início da gestação, é capaz de aumentar o gradiente de concentração de glicose na placenta e oferecer, conseqüentemente, um maior aporte de glicose ao feto. Uma vez que esta modificação é estabelecida, será mantida até o fim da gestação, mesmo que ocorra o controle glicêmico posterior. Caso o descontrole glicêmico esteja presente no terceiro trimestre, este panorama é agravado, podendo culminar no aumento significativo da adiposidade da prole. Tal hipótese elucidada a importância do controle glicêmico adequado desde a pré-concepção ao parto.

Contudo, em nosso estudo não foi possível analisar os índices de HbA1c ao longo da gestação.

Além disso, estudos demonstram que o nível de escolaridade materna seria um fator protetor para desfechos adversos na gestação. Almeida *et al.* (2015) revelaram que um alto nível de escolaridade, superior a 12 anos, caracterizaria fator protetor para desfechos negativos (macrossomia fetal, baixo peso ao nascer, asfixia neonatal) em gestações de alto risco (mulheres com idade igual ou superior a 41 anos), considerando partos a termo com presença mínima de 7 consultas pré-natais. Segundo os autores, tal associação seria decorrente da maior compreensão acerca das orientações médicas e melhores condições socioeconômicas. Fernandes *et al.* (2014, p. 53) mostram-se em concordância com esta tese ao afirmar que gestantes com ensino superior completo geraram neonatos com menor peso ao nascer em detrimento daquelas com ensino fundamental incompleto.

Neste contexto, destaca-se que 74,9% das gestantes analisadas em nosso estudo afirmaram possuir ensino médio completo (44,2% apenas ensino médio completo, 9,6% ensino superior em andamento, 19,2% ensino superior completo e 1,9% pós-graduação). Todas realizaram acompanhamento pré-natal na maternidade escola, com início médio na 13 semana gestacional, e participaram de 6 consultas com a nutricionista (com intervalo máximo de 1 mês entre as consultas). Deste modo, seria possível sugerir uma relação entre o acompanhamento multiprofissional adequado na gestação e o grau de escolaridade materno com melhores prognósticos clínicos (80,8% de adequação do peso ao nascer e 78,8% de neonatos AIG). O maior acesso à informação e o constante acompanhamento gestacional poderiam instigar uma melhor adesão às práticas para controle da glicemia no DM, assim como uma maior preocupação com os cuidados gestacionais.

Observou-se também que 53,9% e 48,1% da população possuíam ao menos um alelo de mutante para os polimorfismos rs9939609/FTO (alelo A) e rs17817449/FTO (alelo G), respectivamente. No entanto, o presente estudo não encontrou relação significativa entre os genótipos dos polimorfismos estudados no gene FTO com o peso ao nascer ou incidência de macrossomia, tanto no modelo recessivo como dominante. Do mesmo modo, Gesteiro *et al.*, (2016) conduziram um estudo na Espanha com 53 casais mãe-filho (nascidos a termo e AIG), no qual constataram a predominância do alelo A para rs9939609 em 66% dos casos, sem associação significativa dos genótipos com o peso ao nascer dos neonatos.

Em contrapartida, outra pesquisa realizada por Mărginean *et al.* (2016), com 355 casais mãe-recém nascidos na Romênia, mostrou que mães portadoras do alelo variante A para rs9939609/FTO (incidência de 52,1%) deram à luz a neonatos com menores IMC ($p = 0,012$) e circunferência de braço ($p = 0,029$) em relação a mães portadoras do genótipo TT (incidência de 47,9%).

A ausência de significância estatística em nossas análises pode estar associada ao tamanho limitado da amostra ($n = 52$), porém, é importante considerar também que o peso neonatal é uma variável sujeita à influência de diversos fatores, sejam ambientais (dieta materna, GPG, IMC pré-gestacional) ou genéticos (interações entre polimorfismos materno e fetais) tal como evidenciado na literatura (Lunde *et al.*, 2007; Bouchard, 2009; Rao *et al.*, 2014; Mărginean *et al.*, 2016). Todavia, nosso estudo analisou apenas a influência dos polimorfismos maternos sobre o peso ao nascer neonatal.

Por fim, também não foi encontrada correlação linear entre o GPG total e o peso ao nascer do neonato ($p=0,269$) na amostra estudada. A média de GPG total aferida foi 12,1 kg ($\pm 5,3$ kg), com ganho gestacional mínimo de -1,4 kg e máximo de 26,0 kg. Em contraposto, Kac e Velásquez-Meléndez (2005) observaram que o GPG excessivo foi o único preditor significativo para o risco de desenvolver macrosomia após analisar 230 conjuntos de mães e filhos residentes no município do Rio de Janeiro.

Corroborando isto, Uchinuma *et al.* (2021) demonstraram que o GPG excessivo no segundo e terceiro trimestres seria capaz de aumentar a incidência de nascidos com macrosomia ao examinarem os dados de 98.052 gestantes japonesas. Porém, quando o GPG excessivo foi comparado à prevalência de sobrepeso e obesidade pré-gestacionais em outro estudo (Gaillard *et al.*, 2012), observou-se influência limitada desta variável nos desfechos gestacionais - ainda que prevalecesse o risco aumentado para nascidos GIG (OR 2,17 [IC 95%: 1,72, 2,74]).

8. CONCLUSÕES

O ganho de peso neonatal está sujeito à influência de aspectos ambientais modificáveis (escolaridade, glicemia materna, acompanhamento pré-natal, etc) e genéticos (polimorfismos genéticos). Neste estudo não observamos correlação dos polimorfismos rs9939609 (T/A) e rs17817449 (T/G) no gene FTO com o peso ao nascer ou macrosomia fetal, elucidando a necessidade de realização de mais estudos acerca desta temática.

Ademais, o acompanhamento pré-natal multiprofissional mostra-se essencial para a obtenção de melhores desfechos clínicos nas gestações de alto risco. Quando voltado para a população diabética, deve estar em acordo com as recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde, com enfoque no controle dos níveis de hemoglobina glicada e glicemia capilar.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIDAR, M.; LINE, S.R.P. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. **Braz Dent J**, v. 18, n. 2, p. 148-152, 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. **Diabetes Care**, v. 44, supl. 1, p. S1-S232, 2021.

ALMEIDA, N. et al. Adverse perinatal outcomes for advanced maternal age: a cross-sectional study of Brazilian births. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 5, p. 493-498, 2015. DOI: 10.1016/j.jpdp.2015.07.004.

AMORIM, M. et al. Fatores de risco para macrosomia em recém-nascidos de uma maternidade-escola no nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 5, p. 241-248, 2009. DOI: 10.1590/S0100-72032009000500007.

BALLASTEROS, M. et. al, Prematurity and congenital malformations differ according to the type of pregestational diabetes. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 24, p. 335, 2024. DOI: 10.1186/s12884-024-06470-7.

Barbieri, M.R. et al. Effects of FTO and PPAR γ variants on intrauterine growth restriction in a Brazilian birth cohort. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. 2021, v. 54, n. 1, e10465.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n 466, de 12 de dezembro de 2012**. Trata sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n 510, de 7 de abril de 2016**. Trata sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em ciências humanas e sociais. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Caderneta da Gestante**. 6 ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico**. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 160 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36).

CARVALHAES, M. A. DE B. L. et al.. Sobrepeso pré-gestacional associa-se a ganho ponderal excessivo na gestação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 11, p. 523–529, nov. 2013.

CERÓN, NA. et al. Complicaciones cardiovasculares en relación con la programación fetal. **Repertorio de Medicina y Cirugía**, v. 30, n. 1, 2021. ISSN: 0121-7372. DOI: 10.31260/RepertMedCir.01217273.943.

CLAUDE, Bouchard. Childhood obesity: are genetic differences involved?. **The American Journal of Clinical Nutrition**. Baton Rouge, LA, 2009, p. 1494S-1501S.

DESOYE, Gernot; NOLAN, Christopher J. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. **Diabetologia**, v. 59, p. 1089–1094, 2016.

FAGERBERG, L. et al. Análise da expressão específica do tecido humano por meio da integração de transcriptômica e proteômica baseada em anticorpos em todo o genoma. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 13, n. 2, p. 397-406, fev. 2014.

FERNANDES, M. et al. Fatores maternos associados ao peso ao nascer em gestantes de baixo risco obstétrico de uma maternidade-escola do sul do Brasil. Maternal factors associated to birthweight in low obstetric risk pregnant of a teaching-hospital in southern Brazil. **Nutr. clín. diet. hosp.**, v. 34, n. 3, p. 48-56, 2014. DOI: 10.12873/343mayrapacheco.

FONSECA, A. C. P. D. et al. Genetic variants in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confer risk for extreme obesity and modulate adiposity in a Brazilian population. **Genet Mol. Biol.**, v. 43, p. e20180264, 2020. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2018-0264.

FUJII, Tatiane Mieko de Meneses. *Polimorfismos de nucleotídeo único associados à adiposidade corporal e ao metabolismo lipídico em indivíduos adultos participantes do estudo de base populacional (ISA-Capital)*. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2018.

FRANZAGO, M. et al. Modificações epigenéticas do gene associado à massa gorda e à obesidade (FTO) no diabetes gestacional: novos insights e possíveis conexões fisiopatológicas. **Acta Diabetologica**, v. 58, n. 8, p. 997–1007, 2021.

GENECARDS. FTO Gene - GeneCards | FTO Protein | FTO Antibody. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FTO>. Acesso em: 12 de dezembro de 2023.

GAILLARD, R. et al. Fatores de risco e resultados da obesidade materna e ganho excessivo de peso durante a gravidez. *Obesity (Silver Spring)*. Publicado pela primeira vez em 24 de outubro de 2012.

GASQUES, L. S. et al. Obesidade genética não sindrômica: histórico, fisiopatologia e principais genes. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 26, n. 2, p. 159-174, maio/ago. 2022.

GESTEIRO, E. et al. Polimorfismo FTO rs9939609 materno e neonatal afeta marcadores de sensibilidade à insulina e perfil de lipoproteínas ao nascer em neonatos a termo apropriados para a idade gestacional. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 72, n. 2, p. 169-181, jun. 2016.

GOLBERT, Airton; CAMPOS, Maria Amélia A. **Diabetes melito tipo 1 e gestação**. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 2, p. 307-314, mar. 2008.

GUARNOTTA, V. et al. Maternal-fetal complications in pregnancy: a retrospective comparison between type 1 and type 2 diabetes mellitus. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 21, p. 243, 2021.

GUEDES, R.R. et al. Perfil de prematuridade e adequação neonatal de peso em maternidade de Minas Gerais e comparação com literatura médica. **Residência Pediátrica**, [s.l.], 2022. Ahead of Print. ISSN 2236-6814. DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n1-265.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Implementing guidelines on weight gain and pregnancy**. Washington: The National Academies Press, 2013.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines**. Washington: The National Academies Press, 2009.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Diabetes Atlas 10th edition - 2021**. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em: 20 de Junho de 2024.

KAC, G. et al. Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. **Am J Clin Nutr**, v. 113, n. 5, p. 1351-1360, 2021.

KOYAMA, M. et al. Characteristics of pregnancy complicated with type 1 and type 2 diabetes. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 62, n. 5, p. 655-660, set. 2023.

LEMAITRE, M. et al. Association Between HbA1c Levels on Adverse Pregnancy Outcomes During Pregnancy in Patients With Type 1 Diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 107, n. 3, p. e1117–e1125, mar. 2022.

LIU, ZW. et al. O peso ao nascer está associado à massa de gordura placentária e à expressão gênica associada à obesidade e à metilação do promotor em uma população chinesa. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 1, p. 106-111, 2016.

LUNDE, A. et al. Influências genéticas e ambientais no peso ao nascer, comprimento ao nascer, circunferência da cabeça e idade gestacional pelo uso de dados populacionais de pais e filhos. **American Journal of Epidemiology**, v. 165, n. 7, p. 734–741, 1 abr. 2007.

MĂRGINEAN, C. et al. The FTO rs9939609 and LEPR rs1137101 mothers–newborns gene polymorphisms and maternal fat mass index effects on anthropometric characteristics in newborns: a cross-sectional study on mothers–newborns gene polymorphisms—The FTO-LEPR Study (STROBE-compliant article). **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 49, e5551, dez. 2016

MARTINS, Raisa da Silva. *Rastreamento de polimorfismos em genes associados à obesidade em indivíduos da Baixada Fluminense*. 2019. 121 f. Tese (Doutorado em Biomedicina Translacional) – Universidade do Grande Rio, Rio de Janeiro, 2019. Orientador: Dr. Pedro Hernan Cabello.

METZGER, B.E. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 676-682, 2010.

MOTTA, Maria Eugênia Farias Almeida et al. O peso ao nascer influencia o estado nutricional ao final do primeiro ano de vida? **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**, v. 81, n. 5, p. 371-378, out. 2005. DOI: 10.2223/JPED.1388.

PEDREIRA, Carlos E. et al. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 83, n. 2, p. 499-510, jun. 2011. DOI: 10.1590/S0001-37652011005000008.

PEREIRA FILHO, B. et al. A ação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPS) sobre o gene FTO, sua relevância e influência na obesidade: levantamento cienciométrico. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umarama, v. 25, n. 1, p. 61-77, jan./abr. 2021

PIRES, H. A. F. et al. Fetal macrosomy resulting from diabetes in pregnancy and its repercussions after birth: etiopatogenic aspects, diagnostic methods and preventive measures. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 8, n. 9, p. 62816-62829, set. 2022.

RASMUSSEN, KM. et al. Recomendações para ganho de peso durante a gravidez no contexto da epidemia de obesidade. **Obstetrics & Gynecology**, v. 116, n. 5, p. 1191-1195, nov. 2010.

RAMÍREZ-MONTOYA, D. et al. Efecto del comportamiento del peso materno en el peso del neonato. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**. 2021; 71(4): 290-299

RESENDE, CB. et al. Birth weight and body fat mass in adults assessed by bioimpedance in the ELSA-Brasil study. **Cadernos de Saúde Pública**. 2021, v. 37, n. 2

Seabra, G. et al. Sobrepeso e obesidade pré-gestacionais: prevalência e desfechos associados à gestação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** [online]. 2011, v. 33, n. 11, pp. 348-353.

SCHAEFER-GRAF, U. et al. J.; GRUPO DE ESTUDO DA GRAVIDEZ DIABÉTICA. **Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead**. Diabetologia, v. 61, n. 5, p. 1012-1021, 2018. DOI: 10.1007/s00125-018-4545-y.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Clannad, 2019.

STRØM-ROUM, E. et al. Offspring birthweight and placental weight—does the type of maternal diabetes matter? A population-based study of 319 076 pregnancies. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 100, n. 10, p. 1885–1892, out. 2021.

SUN, Y. et al. Efeitos do índice de massa corporal pré-gestacional e do ganho de peso gestacional nas complicações maternas e infantis. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 20, p. 390, 2020. Publicado online em 6 de julho de 2020.

TOURINHO, Amanda Braga; REIS, Lílian Barros de Sousa Moreira. Peso ao nascer: uma abordagem nutricional. **Comunicado Ciências Saúde**, v. 23, n. 1, p. 19-30, 2012. Recebido em: 13 jun. 2012. Aprovado em: 20 ago. 2012.

UCHINUMA, Hiroyuki et al. Ganho de peso corporal gestacional e risco de baixo peso ao nascer ou macrossomia em mulheres do Japão: um estudo de coorte nacional. **International Journal of Obesity** (Londres), v. 45, n. 12, p. 2666–2674, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy.** Geneva: World Health Organization, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry.** Report of a WHO Expert Committee. v. 452, p. 1–542, 1995.

ZHU, Z. et al. Epigenetic Programming and Fetal Metabolic Programming. **Frontiers in Endocrinology** (Lausanne), v. 10, p. 764, Dec. 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00764.