

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

CASSIANO NEVES DE PINHO

RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE CORTISOL E OBESIDADE EM
GESTANTES NO MUNICÍPIO DE PELOTAS/RS

Pelotas

2024

CASSIANO NEVES DE PINHO

**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE CORTISOL E OBESIDADE EM
GESTANTES NO MUNICÍPIO DE PELOTAS/RS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde e Comportamento.

Orientador: Profa. Dra. Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

Pelotas

2024

**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE CORTISOL E OBESIDADE EM
GESTANTES NO MUNICÍPIO DE PELOTAS/RS**

Conceito final: _____

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Jéssica Puchalski Trettim – Universidade Católica de Pelotas.

Prof. Dr. Marcos Raniel Stralioatto – Universidade Católica de Pelotas.

Orientador – Profa. Dra. Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica

Pinho, Cassiano Neves de

Relação entre os níveis de cortisol e obesidade em gestantes no município de Pelotas/Rs/ Cassiano Neves de Pinho. - Pelotas: UCPEL, 2024.

68 f.

Orientador: Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

Dissertação (mestrado) - Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento. - Pelotas, BR-RS, 2024.

1.Gravidez. 2. Cortisol. 3.Obesidade. I.Ghisleni, Gabriele Cordenonzi. II.Título.

Bibliotecária responsável: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

Dedicatória

Dedico este trabalho a todas as mulheres, gestantes e a quem esta pesquisa possa ajudar de alguma forma.

Agradecimento

Agradeço, primeiramente, a Deus, que me deu energia e benefícios para concluir todo esse trabalho.

Agradeço a minha mãe pelo apoio.

Ao meu namorado pelo incentivo.

A CAPES por ter financiado meu estudo.

A minha orientadora por não desistir de mim.

Aos meus colegas que participaram das pesquisas.

Aos meus amigos, que, mesmo longe, me apoiaram de alguma forma e contribuíram para que esse trabalho se realizasse.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte dessa etapa decisiva da minha vida.

*“Permita-se ser o que você quiser nessa
vida, menos infeliz”*

Flávio Pietro

RESUMO

A prevalência de sobrepeso/obesidade tem aumentado a nível mundial, tornando-se um problema de saúde pública. Dados apontam que o ganho de peso em mulheres cresceu aproximadamente 50% nos últimos 30 anos, e atualmente, mais da metade (51,9%) das brasileiras entre 20 e 44 anos estão com um índice de massa corporal (IMC) acima do esperado. Ainda, durante a gestação a prevalência da obesidade chega a 28%, recebendo atenção devido aos problemas de saúde para ambos, mãe e bebê. A desregulação do eixo HPA, com consequente aumento do cortisol circulante tem sido apontada como um dos mecanismos associados à etiologia da obesidade. Na gestação os níveis alterados de cortisol podem impactar seriamente a saúde da mãe e o desenvolvimento do feto. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os níveis séricos de cortisol com a obesidade gestacional em coorte de base populacional realizada com gestantes do município de Pelotas/RS. Mulheres com até 24 semanas de gestação foram avaliadas no momento da identificação (1ª onda, N = 983) e novamente 60 dias após a entrevista inicial (2ª onda, N = 840) através de questionários sociodemográficos e de estilo de vida, assim como realizado uma coleta de material biológico através de punção venosa no período da manhã. A obesidade foi determinada considerando o estado nutricional e a semana gestacional seguida pela classificação de Atalah. A dosagem do cortisol foi realizada através do método de Elisa. A análise estatística foi feita no SPSS 22.0 e todas as gestantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (CEP/UCPel) sob protocolo de número 1.174.221. Nossos resultados encontraram uma prevalência de 24,9% e 28,7% de obesidade ao longo da gravidez, e a análise de regressão logística ajustada para idade materna, classe socioeconômica, presença de diabetes *mellitus*, hipertensão, e uso de medicação, mostrou uma redução significativa dos níveis séricos de cortisol em gestantes obesas tanto na primeira [OR: 0,46 (0,24-0,86); p = 0,015] quanto na segunda avaliação [OR: 0,45 (0,22-0,89); p = 0,022]. Nossas descobertas são consistentes com estudos anteriores que indicam que mulheres grávidas obesas apresentam níveis mais baixos de cortisol em comparação com mulheres com peso normal. À luz dos desafios de saúde pública, os nossos resultados destacam a necessidade da implementação de protocolos de intervenção precoce para mitigar potenciais complicações tanto para a mãe como para o recém-nascido. Entretanto, mais estudos são necessários para confirmar os dados e propor os mecanismos associados.

Palavras chave: gravidez, cortisol, obesidade.

ABSTRACT

The prevalence of overweight/obesity has increased worldwide, becoming a public health problem. Data shows that weight gain in women has increased by approximately 50% in the last 30 years, and currently, more than half (51.9%) of Brazilian women between 20 and 44 years old have a body mass index (BMI) above what is expected. Furthermore, during pregnancy the prevalence of obesity reaches 28%, receiving attention due to health problems for both mother and baby. Dysregulation of the HPA axis, with a consequent increase in circulating cortisol, has been identified as one of the mechanisms associated with the etiology of obesity. During pregnancy, altered cortisol levels can seriously impact the mother's health and the development of the fetus. Thus, the present study aimed to evaluate serum cortisol levels with gestational obesity in a population-based cohort carried out with pregnant women in the city of Pelotas/RS. Women with up to 24 weeks of gestation were assessed at the time of identification (1st wave, N = 983) and again 60 days after the initial interview (2nd wave, N = 840) through sociodemographic and lifestyle questionnaires, as well as a collection of biological material through venipuncture in the morning. Obesity was determined considering nutritional status and gestational week followed by the Atalah classification. Cortisol measurement was performed using the Elisa method. Statistical analysis was carried out in SPSS 22.0 and all pregnant women signed the Informed Consent Form. The project was approved by the Research Ethics Committee of the Catholic University of Pelotas (CEP/UCPel) under protocol number 1,174,221. Our results found a prevalence of 24.9% and 28.7% of obesity throughout pregnancy, and the logistic regression analysis adjusted for maternal age, socioeconomic class, presence of diabetes mellitus, hypertension, and medication use, showed a significant reduction in serum cortisol levels in obese pregnant women both in the first [OR: 0.46 (0.24-0.86); $p = 0.015$] and in the second assessment [OR: 0.45 (0.22-0.89); $p = 0.022$]. Our findings are consistent with previous studies indicating that obese pregnant women have lower cortisol levels compared to normal-weight women. In light of public health challenges, our results highlight the need to implement early intervention protocols to mitigate potential complications for both mother and newborn. However, more studies are needed to confirm the data and propose the associated mechanisms.

Keywords: pregnancy, cortisol, obesity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descritores utilizados para busca bibliográfica.....	20
Tabela 2 – Cronograma.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH - hormônio adrenocorticotrófico.

CRH - hormônio liberador da corticotropina.

DOHaD - Origens de Desenvolvimento da Saúde e Doença.

hCRH - hormônio liberador de corticotropina humana.

HPA - Hipotálamo-Hipófise-Adrenal.

IMC – Índice de Massa Corporal.

pCRH - hormônio liberador de corticotropina pela placenta.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	13
PARTE I: PROJETO DE PESQUISA QUALIFICADO	14
1 IDENTIFICAÇÃO.....	15
1.1 TÍTULO	15
1.2 MESTRANDO.....	15
1.3 ORIENTADOR	15
1.4 INSTITUIÇÃO	15
1.5 CURSO	15
1.6 LINHA DE PESQUISA	15
1.7 DATA	15
2 INTRODUÇÃO	16
3 OBJETIVOS	18
4 HIPÓTESES	19
5 REVISÃO DE LITERATURA	20
6 MÉTODO	25
6.1 DELINEAMENTO	25
6.2 PARTICIPANTES	26
6.3 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS.....	26
6.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	27
6.5 ASPECTOS ÉTICOS	28
6.6 CRONOGRAMA	29
6.7 ORÇAMENTO	29
REFERÊNCIAS DO PROJETO	30
PARTE II: ARTIGO	36
ARTIGO 1	37
REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO	46
PARTE III: CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
ANEXOS	56
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido	56
Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido – menores de 18 anos	58
Anexo C: Questionário Geral de Identificação das Mães.....	60

Anexo D: Carta de Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa.....	62
Anexo E: Questionário de Classificação Socioeconômica da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa.....	66

APRESENTAÇÃO

O presente estudo é um recorte de um estudo maior chamado: “Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar.” O presente estudo aborda a temática da relação entre os níveis de cortisol com a obesidade gestacional e é apresentado como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Saúde e Comportamento do Programa de Pós-Graduação da Universidade Católica de Pelotas.

A dissertação encontra-se dividida em três partes: a primeira refere-se ao projeto intitulado “**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE CORTISOL E OBESIDADE EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE PELOTAS/RS**” qualificado no dia 23 de Novembro de 2023 pela banca examinadora formada pela professora Dra. Jéssica Puchalski Trettim e pela professora Dra. Fernanda Pedrotti Moreira. A segunda parte está composta pelo artigo, produto desse projeto, intitulado Relação entre os níveis de cortisol e o estado nutricional ao longo da gestação: Uma coorte de base populacional no Sul do Brasil organizado de acordo com as normas de formatação da revista “Psyconeuroendocrinology”, a qual será submetido. A terceira parte está composta pelas considerações finais da dissertação.

PARTE I: PROJETO DE PESQUISA QUALIFICADO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 TÍTULO: Relação entre os níveis de cortisol e obesidade em gestantes no município de Pelotas/RS.

1.2 MESTRANDO: Cassiano Neves de Pinho.

1.3 ORIENTADOR: Profa. Dra. Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

1.4 INSTITUIÇÃO: Universidade Católica de Pelotas (UCPel).

1.5 CURSO: Mestrado em Saúde e Comportamento.

1.6 LINHA DE PESQUISA: Saúde Materno-Infantil.

1.7 DATA: Novembro de 2023.

2. INTRODUÇÃO

A prevalência de sobrepeso/obesidade tem se tornado um grave problema de saúde pública (Campos *et al.*, 2019; Monteschio *et al.*, 2021). Altas prevalências de sobrepeso/obesidade na gestação tem alcançado níveis internacionais, entre 42,3% a 50,7%, (Fayed *et al.*, 2022; Soltani *et al.*, 2017) e níveis nacionais de 38,3% a 70,0% (David *et al.*, 2023; Campos *et al.*, 2019; Monteschio *et al.*, 2021; Ferreira *et al.*, 2020). Esses números podem ser influenciados por mudanças no estilo de vida, como sedentarismo, alimentação inadequada (David *et al.*, 2023; Monteschio *et al.*, 2021; Manera *et al.*, 2019) aspectos socioculturais (David *et al.*, 2023, Magalhães *et al.*, 2015) falta de apoio social (David *et al.*, 2023; Maranhão *et al.*, 2014) e presença de sintomas depressivos (David *et al.*, 2023; McDonald *et al.*, 2020).

Nas mulheres, os casos de sobrepeso/obesidade são ainda mais graves, pois 21% das mulheres brasileiras estão obesas (Organização Pan-Americana da Saúde, 2023). No entanto, a gestação pode agravar ou até mesmo desencadear a obesidade. As mulheres já possuem maior prevalência para adquirir obesidade, e um estilo de vida inadequado favorece o sedentarismo e aumenta os riscos de desenvolver a doença (Organização Pan-Americana da Saúde, 2023).

No entanto, um fator importante para o controle da obesidade, é o bom funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (ou eixo HPA), pois se trata de um importante regulador de situações adversas da vida, ele libera uma glicoproteína chamada cortisol que serve como um mediador ao estresse psicológico, o cortisol afeta diferentes processos do nosso corpo, e atualmente existem vários tipos de situações que podem desencadear situações adversas, sejam elas de origem emocional ou física (Bose, Olivá, Laferrière, 2009).

Ao longo da gestação, o cortisol da mãe é regulado pela placenta, pelo útero, pela membrana fetal e também pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Aubuchon-Endsley *et al.*, 2020). Nesse período são encontrados níveis significativamente elevados de cortisol no corpo da mãe, tornando um período fisiológico de hipercortisolismo (Aubuchon-Endsley *et al.*, 2020). Dessa forma, tanto a corrente sanguínea da mãe e a placenta são responsáveis por transportar o cortisol para o bebê, provocando uma maior exposição do feto a níveis elevados de cortisol (Aubuchon-Endsley *et al.*, 2020).

Sendo assim, pesquisas atuais feitas em seres humanos e animais mostraram que a exposição aos glicocorticóides no desenvolvimento pré-natal é necessária para que tenhamos um desenvolvimento fetal saudável, porém essa exposição de forma contínua a altos níveis de cortisol pode resultar em impactos negativos no desenvolvimento e crescimento fetal, podendo gerar parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer (Diego *et al.*, 2006; Wadhwa *et al.*, 2004; Bolten *et al.*, 2011).

As consequências causadas pelos níveis alterados de cortisol no período gestacional têm resultados adversos na prole, somando-se ao risco elevado para o surgimento de doenças cardiovasculares e metabólicas como hipertensão, doença cardíaca coronária, diabetes mellitus tipo II, resistência à insulina e hiperlipidemia, além de depressão, esquizofrenia e autismo (Field *et al.*, 2008).

Dessa forma, com base na literatura utilizada, podemos dizer que mais estudos são necessários para determinar como os níveis de cortisol podem afetar a saúde das mulheres e de seus filhos, aumentando o risco da mãe desenvolver obesidade, e para que mais profissionais possam trabalhar as medidas preventivas necessárias capazes de evitar esse problema. Assim, o presente estudo tem como objetivo associar os níveis de cortisol e o estado nutricional na gestação em um estudo de base populacional de gestantes do município de Pelotas/RS.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Associar a relação entre a obesidade gestacional com os níveis séricos de cortisol em uma coorte de gestantes no município de Pelotas/RS.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I) Avaliar a associação entre os principais fatores sociodemográficos, como classe econômica, idade, nível educacional com a obesidade gestacional;
- II) Investigar a associação entre aspectos clínicos da gestação como hipertensão arterial, diabetes mellitus, e o uso de medicamentos com a obesidade gestacional;
- III) Avaliar a relação entre marcadores biológicos como os níveis séricos de cortisol com a obesidade gestacional considerando fatores de confusão.

4. HIPÓTESES

4.1 HIPÓTESE GERAL

A obesidade gestacional está associada a uma redução nos níveis séricos de cortisol em uma coorte de gestantes no município de Pelotas/RS.

4.2 HIPÓTESES DOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I) Espera-se que a obesidade seja mais prevalente em mulheres gestantes com maior faixa etária, menor nível educacional e menor renda.
- II) A obesidade gestacional será mais frequente nas gestantes com quadro clínico de diabetes *mellitus*, hipertensão, em idade gestacional mais avançada, e em uso de medicação durante a gestação;
- III) A obesidade gestacional estará associada a níveis reduzidos de cortisol independente de fatores clínicos e sociodemográficos.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 DESCRITORES

A busca bibliográfica do presente trabalho foi realizada na base de dados do PUBMED, onde foram utilizados os seguintes descritores: *maternal cortisol and pregnant women*, *maternal BMI and cortisol levels*, *obesity maternal and cortisol pregnant women*. A busca nessa base de dados foi realizada sem a utilização de filtros.

O total da busca através dos descritores utilizados foi de 637 artigos (Tabela 1). A busca ocorreu no período de agosto de 2023 a novembro do mesmo ano. Deste total, 62 foram incluídos no estudo após um refinamento na busca. Além disso, alguns artigos utilizados neste projeto foram advindos das referências dos artigos selecionados e através de pesquisadores importantes na área.

Tabela 1. Descritores utilizados para busca bibliográfica

Descritores	Total de artigos encontrados
<i>Maternal cortisol AND pregnant women</i>	548
<i>Maternal BMI AND cortisol levels</i>	62
<i>Obesity maternal AND cortisol pregnant women</i>	27
Total	637

5.2. OBESIDADE GESTACIONAL

Os números de sobrepeso/obesidade gestacional vêm crescendo em números alarmantes nos últimos anos. Só nos Estados Unidos, mais de 50% das mulheres grávidas estão acima do peso ou são obesas, tornando-se um grave problema de saúde pública. Dados estatísticos mostraram que 14,9% das mulheres na fase adulta estavam com obesidade (NCD-RisC, 2016), porém há expectativa que o número de mulheres obesas possa aumentar 21% no mundo todo até 2025 (NCD-RisC, 2016). Como consequência, o número de mulheres grávidas com obesidade têm elevado de 7% a 21% nos países da União Europeia e de 18% a 31% nos Estados Unidos (Branum *et al.*,

2016; Deputy *et al.*, 2018). Já o excesso de peso entre as mulheres grávidas também é alto: 17%-28% nos países da União Europeia e 23%–28% nos Estados Unidos (Deputy *et al.*, 2018).

Todavia, a obesidade vem se tornando uma séria preocupação à saúde da população mundial. Atualmente, cerca de 1,9 bilhão de pessoas estão acima do peso, desse total, 650 milhões estão com obesidade. Essa estimativa indica que a prevalência de pessoas com sobrepeso e obesidade no mundo é de 39% e 13%, isso representa mais da metade das pessoas adultas no mundo todo (OMS, 2021).

Assim sendo, o aumento do estado nutricional na gestação elevam as taxas de sobrepeso/obesidade materno, que afetam cerca 67% da população adulta (Moran *et al.*, 2022) e estão associados a um maior risco para o surgimento de doenças crônicas, como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer, problemas de saúde mental, infertilidade e complicações na gravidez. Portanto, esses efeitos prejudiciais causados pela obesidade não se resumem apenas a saúde das gestantes, mas podem também causar consequências para a saúde de seus filhos. Os filhos de mães obesas correm um risco aumentado de prematuridade, morte fetal, lesões durante o parto, problemas respiratórios transitórios e doenças metabólicas. Além do mais, a obesidade materna pode predispor problemas de saúde nas gerações futuras, gerando um ciclo intergeracional de obesidade e resistência à insulina na prole, podendo causar até mesmo obesidade em seus filhos (Paredes *et al.*, 2021).

Conforme a literatura são muitos os efeitos que o excesso de peso e a obesidade durante a gestação podem causar para saúde da mãe e do bebê, e estão relacionados a desfechos maternos, neonatais e infantis desfavoráveis. As complicações causadas pela obesidade materna vão mais além, podendo provocar baixo peso ao nascer, convulsões, hipoglicemia e malformações congênitas (Persson *et al.*, 2017). O excesso de peso materno e a obesidade também são os principais fatores de risco para o natimorto (Flenady *et al.*, 2011). Estudos recentes mostram que a obesidade também está associada a um maior risco de pré-eclâmpsia, aborto espontâneo no primeiro trimestre, parto cesárea, hemorragia pós-parto e macrosomia fetal (Polic *et al.*, 2020; Lewandowska, 2021; Ueno *et al.*, 2022).

Para as crianças, também estão associadas complicações como a asma e chiado no peito (Forno *et al.*, 2014), aumento de tecido adiposo, da pressão arterial, de lipídios, da inflamação, do risco elevado para o neurodesenvolvimento (Forno *et al.*, 2014; Girchenko *et al.*, 2018), além de piores resultados neurocognitivo como déficit de

atenção, hiperatividade, problemas de conduta e de humor, ansiedade, transtornos do espectro do autismo (Kaseva *et al.*, 2018; Reynolds *et al.*, 2013).

Vale ressaltar, que o ganho de peso gestacional é normal e esperado, e está associado a todas as alterações metabólicas desse período (Moran *et al.*, 2022). O estilo de vida que a gestante leva antes e depois de engravidar é um fator importante. Mesmo que, o ganho de peso durante a gestação seja considerado normal, nos últimos anos, houve um aumento expressivo dos casos de obesidade gestacional, o que preocupa muitos pesquisadores e pode trazer consequências negativas tanto para a mãe como para o feto (Moran *et al.*, 2022).

Estudos mostram que as mulheres em idade reprodutiva têm maior risco de ganho de peso em comparação com outros grupos populacionais (Alves *et al.*, 2021), sendo o período perinatal um período específico de alto risco. Até 50% das mulheres grávidas apresentam sobrepeso/obesidade na primeira consulta de pré-natal (Vlenterie, *et al.*, 2021), desse total, 25% a 47% das mulheres mantêm o peso elevado 1 ano após o parto (Langley, *et al.*, 2022). A conservação do excesso de peso após a gravidez está associada a complicações futuras tanto para mãe quanto para o bebê, além de piorar a qualidade das gestações futuras (Langley, *et al.*, 2022).

A obesidade gestacional traz inúmeras consequências para a gestação, mas as consequências desses efeitos não refletem apenas no período neonatal e infância, mas resultados cientificamente comprovados indicam que esses efeitos adversos podem acompanhar a criança até a vida adulta (Forno *et al.*, 2014). Logo, podemos perceber que a obesidade materna pode impactar negativamente na vida das mulheres e do bebê no decorrer do período gestacional e pós-natal (Dutta *et al.*, 2022). Para as mães primíparas, pode ser ainda pior, pois a gestação e o nascimento desconhecidos muitas vezes por falta de informação podem causar estresse e ansiedade aumentando o risco das mães se tornarem obesas (Hassanzadeh *et al.*, 2020).

Tendo em vista que, essas descobertas são compatíveis com a estrutura de Origens de Desenvolvimento da Saúde e Doença (DOHaD), que sugere que a exposição à adversidade ambiental na vida pré-natal pode aumentar o risco de distúrbios físicos e mentais no futuro (Barker, 1990). Sendo assim, a programação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) foi apresentada como um dos mecanismos que podem desempenhar um papel fisiopatológico (Reynolds *et al.*, 2013).

Além disso, os efeitos da obesidade materna e o seu impacto para o desenvolvimento fetal, podem ampliar o risco do bebê nascer grande demais para a

idade, além dos riscos de sobrepeso e obesidade na infância ou na fase adulta, eleva as chances para o surgimento de partos prematuros e aumentando as chances de mortalidade prematura na vida adulta (Comitê de Boletins Práticos do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas, 2021). O período perinatal é um período crítico para intervenções de controle de peso, a fim de melhorar a saúde materna, prevenir riscos de doenças crônicas a longo prazo e preparar-se para uma gravidez saudável.

5.3. CORTISOL E OBESIDADE

O cortisol é um hormônio esteróide glicocorticoide sintetizado a partir do colesterol no córtex adrenal e sua liberação é equilibrada pelo sistema HPA (Herman *et al.*, 2016). Ele exerce várias funções no nosso corpo, como estimular a gliconeogênese no fígado, convertendo aminoácidos em glicose, mediar a resposta ao estresse, regular o metabolismo, a resposta inflamatória e a função imunológica (Moyers *et al.*, 2023). O cortisol também é responsável por regular o temperamento humano e a pressão arterial. Muitas células do nosso corpo têm receptores de cortisol, por isso ele interfere em diversos processos fisiológicos (Moyers *et al.*, 2023).

Sendo assim, o aumento exacerbado dos níveis de cortisol está diretamente associado com a obesidade e com alterações psicológicas específicas. No entanto, não são todos os pacientes obesos que apresentam níveis de cortisol elevados (Pulopulos *et al.*, 2021). Possivelmente, exista uma variação interindividual na sensibilidade aos glicocorticóides, que é parcialmente determinada geneticamente, podendo levar a uma maior vulnerabilidade a estressores mentais ou físicos (Pulopulos *et al.*, 2021).

O cortisol também é liberado em momentos de angústia e sofrimento, além disso, é um marcador fisiológico muito utilizado para avaliação do estresse, sem contar que, serve como ativador para respostas do nosso organismo em situações de luta ou fuga. Estudos atuais estão associando níveis elevados de cortisol com o estresse da mãe durante a gravidez e o impacto a longo prazo na prole (Lundholm *et al.*, 2022). No entanto, o cortisol exerce um papel fundamental na gravidez, pois ele é responsável pela maturação fisiológica dos sistemas cardiovasculares, pulmonares e renais do feto. No entanto, a exposição fetal precoce ao cortisol causa maturidade acelerada dos sistemas fisiológicos e maior chance de parto prematuro (Lundholm *et al.*, 2022).

Recentemente, estudos mostram que níveis de cortisol no sangue do cordão umbilical foram afetados pelo estado nutricional da mãe. Já em outros estudos, níveis alterados de cortisol foram observados entre os filhos na infância e na idade adulta, porém esses estudos são insuficientes (Selvam *et al.*, 2022).

O período gestacional é marcado por mudanças fisiológicas radicais nos principais sistemas endócrinos, o papel das modificações endócrinas no decorrer do período perinatal tem sido amplamente explorado como um importante fator que influencia no humor e comportamento da mãe, tal como no desenvolvimento do feto e da criança (Turan *et al.*, 2023).

No decorrer da gestação, são observadas mudanças significativas no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) materno porque a placenta emite os genes do hormônio liberador de corticotropina humana (hCRH) e do precursor do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e da beta-endorfina. (proopiomelanocortina). A produção do hormônio liberador de corticotropina pela placenta (pCRH) eleva-se consideravelmente no decorrer do período gestacional, e o pCRH exerce um papel central na regulação da maturidade fetal e no momento do parto (Turan *et al.*, 2023). O hormônio liberador da corticotropina (CRH) é formado no núcleo paraventricular do hipotálamo e liberado na glândula pituitária. O CRH estimula então a liberação do hormônio Adrenocorticotropina (ACTH) na hipófise anterior, o que subsequentemente resulta na liberação de vários glicocorticóides pelo córtex adrenal, incluindo o cortisol, em humanos (St-Jean *et al.*, 2020; Herman *et al.*, 2016).

Como resultado, o pCRH e o cortisol no plasma da mãe elevam incrivelmente durante o período gestacional, e os níveis maternos podem chegar de 60 a 700 vezes maiores do que antes da gravidez (Campbell *et al.*, 1987). O cortisol pode ser medido de diversas maneiras (sangue, saliva, cabelo e urina), e as medições das concentrações de cortisol podem alterar de acordo com o material utilizado (Seth *et al.*, 2016). Sendo assim, níveis elevados de cortisol têm sido associados a resultados desfavoráveis tanto para mãe quanto para o bebê. O aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) materno está associado ao metabolismo modificado pelo cortisol, porém os estudos são escassos em relação às alterações do cortisol associados ao sobrepeso/obesidade em mulheres grávidas (Mohman *et al.*, 2023).

Durante o estresse psicossocial, ocorre a ativação do sistema adrenérgico da mãe, aumentando os níveis de noradrenalina que eleva a resistência da artéria uterina, reduzindo o fluxo sanguíneo para o feto, podendo causar situações adversas no parto

(Martini *et al.*, 2010). Além disso, o cortisol também pode provocar uma diminuição da substância cinzenta no cérebro do bebê, provocando dificuldades de cognição, atrasos no desenvolvimento, aumentando a probabilidade de distúrbios no sistema neurológico (Hobel *et al.*, 2008). Há evidências de que o sofrimento experienciado pela mãe no pré-natal pode influenciar nos resultados a longo prazo para a saúde dos filhos (Van den Bergh *et al.*, 2020). Embora se saiba que os níveis de cortisol aumentam durante a gestação habitual (Duthie *et al.*, 2013), ainda é muito pouco explorado na literatura estudos que tragam o caminho desta alteração, uma vez que a maioria dos estudos que investigam as modificações do cortisol durante a gravidez mediram o cortisol uma vez por trimestre ou menos vezes ao longo da gestação (Conde *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2011).

Dados da literatura tem demonstrado que vários fatores estão associados com a obesidade gestacional, tais como: idade, sexo, local de nascimento e vizinhança. Em relação aos efeitos a longo prazo da obesidade materna no neurodesenvolvimento da prole ainda são desconhecidos e podem depender dos efeitos específicos no metabolismo do cortisol placentário e fetal. Por fim, este estudo destaca que deve existir uma atenção especial para as mães com sobrepeso/obesidade, além de encorajar os profissionais de saúde a tratar o estado nutricional da gestante como uma prevenção à obesidade gestacional, a fim de evitar problemas futuros.

6. MÉTODO

6.1 DELINEAMENTO

O estudo seguiu um delineamento do tipo longitudinal de base populacional na zona urbana de Pelotas-RS, e se baseia em recorte de um estudo maior em andamento intitulado "Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar", aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Católica de Pelotas, protocolo 47807915.4.0000.5339.

6.2 PARTICIPANTES

O estudo maior inclui diferentes etapas, as gestantes primeiramente foram avaliadas entre o primeiro e segundo trimestre gestacional (T1) e entre 60 e 90 dias após a primeira avaliação (T2). Após o parto, as crianças passaram a ser avaliadas juntamente com suas mães em cinco momentos: 90 dias após o parto (T3), 18 meses (T4), 21 meses (T5), 48 meses (T6) e de 5 a 6 anos de idade (T7). Para esse estudo foram utilizados os momentos T1 e T2. O processo de amostragem foi realizado tendo setores censitários delimitados pelo Instituto Brasileiro de Estatística (IBGE) como unidades amostrais primárias. O processo de amostragem foi feito em dois estágios: primeiramente, foram listados os 488 setores censitários da zona urbana de acordo com a malha do Censo de 2010 para o sorteio de 244 setores (50% do total). Depois, cada um dos setores sorteados, para entrar na amostra, recebeu a visita de um "batedor" para listagem de todos os domicílios com gestantes nos primeiros dois trimestres de gravidez. Todas as mulheres, nos dois primeiros trimestres de gestação, encontradas na "bateção" foram convidadas a participar da pesquisa.

6.2.1 Critérios de inclusão

Foram considerados critérios de inclusão fazer parte do setor censitário sorteado, estar nos dois primeiros trimestres de gestação, residir na zona urbana da cidade de Pelotas/RS e ter capacidade para compreender os instrumentos do estudo.

6.2.2 Critérios de exclusão

Não foram incluídas gestantes incapazes de responder e/ou compreender o instrumento de pesquisa em questão; portadoras de sofrimento psíquico grave.

6.3 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS

6.3.1 Coleta de Dados Sociodemográficos e Classificação Socioeconômica

Para a coleta de dados foi utilizado um questionário contendo questões referentes a características sociodemográficas (idade, escolaridade e relacionamento). A classificação socioeconômica foi baseada nos critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Essa classificação é baseada no acúmulo de bens

materiais e na escolaridade do chefe da família, classificando os sujeitos em cinco níveis (A, B, C, D e E). As demais variáveis foram avaliadas através de questionário respondido pela mãe, considerando informações sociodemográficas e de saúde tanto da mãe como da criança.

6.3.2 Avaliação da obesidade gestacional

A avaliação do estado nutricional materno foi realizada pelo método de Atalah. Esta classificação foi desenhada especificamente para gestantes, levando em consideração a idade gestacional e o Índice de Massa Corporal (IMC) atual da gestante, o que permite classificar o estado nutricional em baixo peso ($\text{IMC} < 19,9 \text{ kg/m}^2$), peso normal ($\text{IMC} 20,0$ a $24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($\text{IMC} 25,0$ a $30,0 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\text{IMC} \geq 30,1 \text{ kg/m}^2$) (Yaktine e Rasmussen, 2009). Para a análise, foi criada uma variável dicotômica para a obesidade (sim/não), combinando as categorias de baixo peso, eutrófico e excesso de peso vs. obesidade.

6.3.3 Avaliação dos níveis de cortisol

Após a entrevista clínica da 1ª e 2ª avaliação, amostra de sangue (12 ml) foi obtida pela manhã (entre 8h e 11h) por punção venosa feita por profissional capacitado, em tubos sem anticoagulante, que foram rapidamente centrifugados a 3.500g por 15 minutos para isolamento do soro no Laboratório de Neurociências Clínicas. Mantivemos o soro congelado a -80°C para posterior análise. Os níveis séricos de cortisol foram avaliados pelo método ELISA, empregando kits comercialmente disponíveis específicos para cada hormônio (ELISA Kit, Enzo Life Sciences, Inc., EUA) em um leitor de microplacas (Molecular Devices, SpectraMax 190). Esses kits ELISA são baseados em um imunoensaio competitivo para a determinação quantitativa de cortisol, empregando um anticorpo policlonal para cada hormônio para ligá-los competitivamente no padrão ou amostra, ou uma molécula de fosfatase alcalina ligada covalentemente a esses hormônios. A intensidade da cor na leitura é inversamente proporcional à concentração de cortisol nos padrões ou amostras. O coeficiente de variação intra ensaio (CV) foi inferior a 5% e o CV intensivo foi inferior a 10%. Todas as amostras e padrões foram medidos em duplicata. Os níveis séricos de cortisol foram expressos em $\mu\text{g/dL}$. Foram avaliadas 716 gestantes quanto aos níveis séricos de

cortisol por ELISA, e 124 amostras não puderam ser analisadas por não concordância na coleta de material biológico ou por valores indeterminados no teste ELISA.

6.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram duplamente inseridos no EpiData 3.1 (Lauritsen JM, 2002) para verificação de inconsistências e, posteriormente, transferidos para o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM, 2016), no qual as análises estatísticas foram realizadas por meio de frequências simples e relativas, média e desvio padrão, teste do qui-quadrado (χ^2) e teste t. A estimativa de efeito foi calculada por regressão logística e apresentada como odds ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os gráficos foram analisados no GraphPad Prism. Nossas variáveis independentes consistiram em idade, semanas de gravidez, classe socioeconômica, diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, uso de medicamentos durante a gravidez e nível de cortisol sérico. A variável dependente deste estudo é o estado nutricional das gestantes.

6.5 ASPECTOS ÉTICOS

Foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução N° 466 de 12 de dezembro de 2012. Sendo assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados. As mães que apresentaram transtornos psiquiátricos receberam encaminhamento para atendimento psicológico/psiquiátrico no Campus da Saúde da UCPel. As mães foram informadas sobre os objetivos e procedimentos adotados nesta pesquisa e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Para as gestantes menores de idade foi solicitado um TCLE assinado por seus responsáveis. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPEL sob o protocolo número 47807915.4.0000.5339.

6.5.1 Riscos

O presente estudo pode apresentar riscos ligados apenas no momento da coleta de sangue, onde poderá ocorrer edema, rubor ou dor local. Possível risco quanto ao constrangimento devido às determinadas perguntas pessoais que foram abordadas no momento do questionário.

6.5.2 Benefícios

Além de gerar informações que virão a contribuir com a comunidade científica e consequentemente para a comunidade através de melhor diagnóstico e tratamento, as participantes.

6.6 CRONOGRAMA

6.6.1 Cronograma de atividades

	2023		2024	
	1º Semestre	2º Semestre	1º Semestre	2º Semestre
Revisão de Literatura	X	X	X	X
Elaboração do Projeto	X	X		
Qualificação		X		
Análise dos Dados			X	
Escrita Artigo			X	X
Defesa				X

6.7 ORÇAMENTO

O presente projeto trata-se de um recorte vinculado a um estudo que recebeu financiamento da Fundação Bill e Melinda Gates, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e do Instituto Nacional de Ciência e

Tecnologia (INCT), com um valor de R\$449.379,80. Para a referente proposta não há custos adicionais.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. C.; CECATTI, J. G.; SOUZA, R. T. Resilience and Stress during Pregnancy: A Comprehensive Multidimensional Approach in Maternal and Perinatal Health. **The Scientific World Journal**, v. 2021, p. 1–7, 2021.

ATALAH, E.; CASTILLO, C.; CASTRO, R.; ALDEA, A. Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women. **Revista Medica De Chile**, v. 125, n. 12, p. 1429–1436, 1997.

AUBUCHON-ENDSLEY, N. L.; SWANN-THOMSEN, H. E.; DOUTHIT, N. Maternal Prenatal Cortisol and Breastfeeding Predict Infant Growth. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, 2020.

BARKER, David J. The fetal and infant origins of adult disease. **BMJ: British Medical Journal**, v. 301, n. 6761, p. 1111, 1990.

BOLTEN, M. I.; WURMSER, H.; BUSKE-KIRSCHBAUM, A.; PAPOUSEK, M.; PIRKE, K.; HELLHAMMER. Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. **Archives of Women's Mental Health**, v. 14, n. 1, p. 33–41, 2011.

BOSE, M; OLIVÁN, B; LAFERRÈRE, B. Stress and obesity: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in metabolic disease. Current **Opinion in Endocrinology, Diabetes Obesity**. 2009.

CAMPBELL, E. A.; LINTON, E. A.; WOLFE, C. D.; SCRAGGS, P. R.; JONES, M. T.; LOWRY, P. J. Plasma Corticotropin-Releasing Hormone Concentrations During Pregnancy and Parturition. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 64, n. 5, p. 1054–1059, 1987.

CAMPOS, C. A. S.; MALTA, M. B.; NEVES, P. A. R.; LOURENÇO, B. H.; CASTRO, M. C. Gestational weight gain, nutritional status and blood pressure in pregnant women. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, Brasil, v. 53, p. 57, 2019.

Diretrizes clínicas da ginecologia. São Paulo: Hospital Municipal e Maternidade Escola Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva, 2021.

CONDE, A.; FIGUEIREDO, B. 24-h urinary free cortisol from mid-pregnancy to 3-months postpartum: Gender and parity differences and effects. **Psychoneuroendocrinology**, v. 50, p. 264–273, 2014.

DAVID, L. S.; LIMA, C. A.; SANTOS, V. M.; PENA, G. G.; BRITO, M. F. S. F.; SILVA, R. R. V. Prevalence and associated factors on overweight/obesity in pregnant women assisted by the Family Health Strategy. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. 2023.

DEPUTY, N. P.; DUB, B.; SHARMA, A. J. Prevalence and Trends in Prepregnancy Normal Weight — 48 States, New York City, and District of Columbia, 2011–2015.

MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 66, n. 5152, p. 1402–1407, 2018.

DIEGO, M. A.; JONES, N.; A.; FIELD, T.; HERNANDEZ-REIF, M.; SCHANBERG, S.; KUHN, C.; GONZALES-GARCIA, A. Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight. **Psychosomatic Medicine**, p. 747-753, 2006.

DUTHIE, L.; REYNOLDS, R. M. Changes in the Maternal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Pregnancy and Postpartum: Influences on Maternal and Fetal Outcomes. **Neuroendocrinology**, v. 98, n. 2, p. 106–115, 2013.

DUTTA, G. K.; SARKER, B. K.; AHMED, H. U.; BHATTACHARYYA, D. S.; RAHMAN, M. M.; MAJUMDER, R.; BISWAS, T. K. Mental healthcare-seeking behavior during the perinatal period among women in rural Bangladesh. **BMC Health Services Research**, v. 22, n. 1, p. 310, 2022.

FAYED, A.; Wahabi. H. A.; Esmail. S.; Elkouny, R.; Elmorshedy, H.; Bakhsh, H. Independent effect of gestational weight gain and prepregnancy obesity on pregnancy outcomes among Saudi women: a sub-cohort analysis from Riyadh mother and baby cohort study (RAHMA). **PLoS One**. 2022.

FERREIRA, L.A.P.; PICCINATO, C.A.; CORDIOLI E.; ZLOTNIK, E. Pregestational body mass index, weight gain during pregnancy and perinatal outcome: a retrospective descriptive study. **Einstein**, São Paulo, p. 1-6. 2020.

FIELD, T.; DIEGO, M. Cortisol: The Culprit Prenatal Stress Variable. **International Journal of Neuroscience**, v. 118, n. 8, p. 1181–1205, jan. 2008.

FLENADY, V.; MIDDLETON, P.; SMITH, G. C.; ERWICH, J. .; HONG, T. Y.; NEILSON, J.; EZZATI, M.; OOPMANS, L.; ELLWOOD, D.; FRETTS, R.; FROEN, J. F. Stillbirths: the way forward in high-income countries. **The Lancet**, v. 377, n. 9778, p. 1703–1717, 2011.

FORNO, E.; YOUNG, O. M.; KUMAR, R.; SIMHAN, H.; CELEDÓN, J. C. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. 535-546, 2014.

GIRCHENKO, P; TUOVINEM, S.; LAHTI-PULKKINEM, M.; LAHTI, J.; SAVOLAINEN, K.; HEINONEN, K.; PYHALA, R.; REYNOLDS, R. M.; HAMALAINEN, E.; VILLA, P. M.; KAJANTIE, E.; PESONEN, A.; LAIVUOURI, H.; RAIKKONEN, K. Maternal early pregnancy obesity and related pregnancy and pre-pregnancy disorders: associations with child developmental milestones in the prospective PREDO Study. **International Journal of Obesity**, v. 42, n. 5, p. 995–1007, 2018.

HASSANZADEH, R. ABBAS-ALIZADEH, F.; MEEDYA, S.; CHARANDABI, S. M. A.,IRGHAFORVAND, M. Fear of childbirth, anxiety and depression in three groups of primiparous pregnant women not attending, irregularly attending and regularly attending childbirth preparation classes. **BMC Women's Health**, v. 20, n. 1, 14 ago. 2020.

HERMAN, J. P.; MCKLVEEN, J. M.; GHOSAL, S.; KOPP, B.; WULSIN, A.; MAKINSON, R.; SCHEIMANN, J.; MYERS, B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 2, p. 603–621, 2016.

HOBEL, C. J.; GOLDSTEIN, A.; BARRETT, E. S. Psychosocial stress and pregnancy outcome. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 51, n. 2, p. 333–348, 2008.

HOHMAN, E. E.; SMYTH, J. M.; MCNITT, K. M.; PAULEY, A. M.; DOWNS, D. S.; SAVAGE, J. S. Urinary cortisol is lower in pregnant women with higher pre-pregnancy BMI. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2023.

JOHNS, E. C.; DENISON, F. C.; REYNOLDS, R. M. The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1866, n. 2, 2020.

JUNG, C.; HO, J. T.; TORPY, D. J.; ROGERS, A.; DOOGUE, M.; LEWIS, J. G.; CZAJKO, R. J.; INDER, W. J. A Longitudinal Study of Plasma and Urinary Cortisol in Pregnancy and Postpartum. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 5, p. 1533–1540, 2011.

KASEVA, N.; VAARASMAKI, M.; MATINOLLI, H.; SIPOLA-LEPPANEM, M.; TIKANMAKI, M.; HEINONEM, K.; LANO, A.; WOLE, D.; ANDERSSON, S.; JARVELIN, M. R.; RAIKKONEN, K.; ERIKSSON, J. G.; KAJANTIE, E. Pre-pregnancy overweight or obesity and gestational diabetes as predictors of body composition in offspring twenty years later: evidence from two birth cohort studies. **International Journal of Obesity**, v. 42, n. 4, p. 872–879, 2018.

LANGLEY-EVANS, S. C.; PEARCE, J.; ELLIS, S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**. 2022.

LEWANDOWSKA, M. Maternal Obesity and Risk of Low Birth Weight, Fetal Growth Restriction, and Macrosomia: Multiple Analyses. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1213, 2021.

LUNDHOLM, C.; REJNO, G.; BREW, B.; SMEW, A. I.; SALTVEDT, S.; ALMQVIST, C. Associations Between Maternal Distress, Cortisol Levels, and Perinatal Outcomes. **Psychosomatic Medicine**, v. 84, n. 3, p. 288–296, 2022.

MAGALHÃES, E. I.; MAIA, D. S.; BONFIM, C.F.; NETTO, M. P.; , LAMOUNIER, J. A.; ROCHA, D. S. Prevalence and factors associated with excessive weight gain in pregnancy in health units in the southwest of Bahia. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, p. 858-869, 2015.

MANERA, F.; HOFELMANN, D. A. Overweight in pregnant women attending health centers in Colombo, Paraná, Brazil. **DEMETRA**. Rio de Janeiro, v. 14, 2019.

MARANHÃO, T. A.; GOMES, K. R. O. S.; SILVA, J. M. N. Fatores que influenciam as relações familiares e sociais de jovens após a gestação. **Cadernos de Saúde Pública**. p. 998-1008, 2014.

MARTINI, J.; KNAPPE, S.; BEESDO-BAUM, K.; LIEB, R.; WITTCHEN, H. Anxiety disorders before birth and self-perceived distress during pregnancy: Associations with maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes. **Early Human Development**, v. 86, n. 5, p. 305–310, 2010.

MCDONALD, S. D.; YU, Z. M.; VAN BLYDERVEEN, S.; SCHMIDT, L.; SWORD, W.; VANSTONE, M.; BIRINGER, A.; MCDONALD, H.; BEYENE, J. Prediction of excess pregnancy weight gain using psychological, physical, and social predictors: a validated model in a prospective cohort study. **PLoS One**. 2020.

MONTESCHIO, L. V. C.; MARCON, S. S.; ARRUDA, G. O.; TESTON, E. F.; NASS, E. M. A.; COSTA, J. R. B.; ORIÁ, M. O. B.; PEREIRA, A. L. F. Excessive gestational weight gain in the Brazilian Unified Health System. **Acta Paul Enferm**. 2021.

MORAN, L. J.; LEE, J.; JONES, D.; FRONBERG, K.; FEINBERG, M. E. Coparenting-focused preventive intervention reduces postnatal maternal BMI and buffers impact of cortisol. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 30, n. 8, p. 1564–1572, 2022.

MOYERS, S. A.; HAGGER, M. S. Physical activity and cortisol regulation: A meta-analysis. **Biological Psychology**, v. 179, 2023.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 2017.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. Dia Mundial da Obesidade – OPAS insta os países a enfrentarem o principal fator de doenças não transmissíveis nas Américas.

PAREDES, C.; HSU, R. C.; TONG, A.; JOHSON, J. R. Obesity and Pregnancy. **NeoReviews**, v. 22, n. 2, p. e78–e87, 2021.

PERSSON, M.; BELFRAGE, H.; FREDRIKSSON, B.; KRISTIANSSON, M. Violence During Imprisonment, Forensic Psychiatric Care, and Probation: Correlations and Predictive Validity of the Risk Assessment Instruments COVR, LSI-R, HCR-20 V3 , and SAPROF. **International Journal of Forensic Mental Health**, v. 16, n. 2, p. 117–129, 2017.

POLIC, A.; CURRY, T. L.; LOUIS, J. M. The Impact of Obesity on the Management and Outcomes of Postpartum Hemorrhage. **American Journal of Perinatology**, v. 39, n. 06, p. 652–657, 2022.

PULOPULOS, M. M.; BAEKEN, C.; DE RAEDT, R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. **Hormones and Behavior**, v. 117, 2020.

REYNOLDS, R. M.; ALLAN, K. M.; RAJA, E. A.; BHATTACHARYA, S.; MCNEILL, G.; HANNAFORD, P. C.; SARWAR, N.; LEE, A. J.; BHATTACHARYA, S.; NORMAN, J. E. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. **BMJ**, 2013.

SECKL, J. R.; HOLMES, M. C. Mechanisms of Disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal “programming” of adult pathophysiology. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, v. 3, n. 6, p. 479–488, 1 jun. 2007.

SELVAM, N.; K, J.; MITHRA, P. Mediation effect of cord blood cortisol levels between maternal prepregnancy body mass index and birth weight: a hospital-based cross-sectional study. **Clinical and Experimental Pediatrics**, v. 65, n. 10, p. 500–506, 2022.

SETH, S.; LEWIS, A. J.; SAFFERY, R.; LAPPAS, M.; GALBALLY, M. Maternal Prenatal Mental Health and Placental 11 β -HSD2 Gene Expression: Initial Findings from the Mercy Pregnancy and Emotional Wellbeing Study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 11, p. 27482–27496, 2015.

SOLTANI, H.; LIPOETO, N. I.; FAIR, F. J.; KILNER, K.; YUSRAWATI, Y. Pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain and their effects on pregnancy and birth outcomes: a cohort study in West Sumatra, Indonesia. **BMC Women's Health**. 2017.

ST-JEAN, M.; BOURDEAU, I.; LACROIX, A. Adrenal Pathologies During Pregnancy and Postpartum. **Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology**, p. 417–454, 2020.

TURAN, A.; KAYA, C. Effect of maternal cortisol levels on fetal heart rate patterns in primiparous pregnant women in the third trimester. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 69, n. 5, 2023.

UENO, M.; LIU, S.; KIYOI, T.; MOGI, M.; SUGIYAMA, T. Long-term impact of maternal dietary intervention on metabolic homeostasis in male offspring in mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 104, 2022.

VAN DEN BERGH, B. R. H.; VAN DEN HEUVEL, M. I.; LAHTI, M.; BRAKEN, M.; ROOIJ, S. R.; ENTRINGER, S.; HOYER, D.; ROSEBOOM, T.; RAIKKONEN, K.; KING, S.; SCHWAB, M. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 117, p. 26–64, 2020.

VLENTERIE, R. GEUIJEN, P. M.; VAN GELDER, M. M. H. J. Questionnaires and salivary cortisol to measure stress and depression in mid-pregnancy. **PLOS ONE**, v. 16, n. 4, 2021.

WADHWA, P. D.; GARITE, T. J.; PORTO, M.; CHICZ-DEMET, A.; DUNKEL-SCHETTER, C.; SANDMAN, C. A. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: A prospective investigation. **American Journal of Obstetrics Gynecology**. v. 191, p. 1063-1069, 2004.

WHO - World Health Organization. Obesity and overweight.

World Health Organization, 2020. Doing what matters in times of stress.

PARTE II: ARTIGO
Submitted to Psychoneuroendocrinology (FI 3.4)

**Relationship between cortisol levels and nutritional status throughout pregnancy:
a population-based cohort of South Brazil.**

Running title: Lower cortisol levels on gestational obesity

Cassiano Neves de Pinho¹, Vinícius Baquini¹, Bárbara Rubin¹, Janaína Xavier¹, Laísa Camerini², Ana Paula Ardais¹, Bertha Bueno Bock¹, Fernanda Teixeira Coelho¹, Rachel Krolow Santos Silva Bast³, Fernanda Nedel⁴, Adriano Martimbiano de Assis¹, Mariana Bonati de Matos¹, Jéssica Trettim¹, Luciana de Ávila Quevedo¹, Ricardo Tavares Pinheiro¹, Gabriele Cordenonzi Ghisleni¹

¹Center of Health Sciences, Post-Graduation Program of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

²Department of Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

³Department of Biochemistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

⁴Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

#Corresponding author: Gabriele Ghisleni

e-mail: Ghisleni.g@gmail.com / gabriele.ghisleni@ucpel.edu.br

Laboratory of Clinical Neuroscience

Post-Graduation Program of Health and Behavior

Center of Health Sciences

Catholic University of Pelotas

Rua Gonçalves Chaves 373, sala 324C

CEP 96015-560

Fone: +55 53 2128-8031

Fax: +55 53 2128 8229

Highlights

- Cortisol levels increase throughout gestational trimesters.
- Cortisol levels significantly decrease in gestational obesity.
- Gestational diabetes mellitus and hypertension are associated with gestational obesity.
- Advanced maternal age was associated with gestational obesity.

Abstract

The prevalence of obesity has increased worldwide, becoming a public health problem. Women's weight gain has increased approximately 50% in the last 30 years, with higher prevalence among pregnant women. Dysregulation of cortisol levels has been linked to obesity, although during pregnancy data are yet inconsistent, with most recent studies pointing to an inverse relation. During pregnancy, inadequate cortisol levels can cause health problems for both mother and fetus. Therefore, this study aims to evaluate the association between serum cortisol levels and obesity within a population-based cohort of pregnant women in southern Brazil. Pregnant women up to 24 weeks of gestation were assessed at the time of identification (1st wave, N = 983) and again 60 days following the initial interview (2nd wave, N = 840). At both times, blood samples were collected for hormonal dosage by the Elisa method. Obesity was determined considering nutritional status and gestational week followed by the Atalah classification. Our results found a prevalence of 24.9 % and 28.7 % of obesity throughout pregnancy, and adjusted logistic regression analysis showed a significant reduction of serum cortisol levels in obese pregnant women at first [OR: 0.46 (0.24-0.86); $p = 0.015$] and second evaluation [OR: 0.45 (0.22-0.89); $p = 0.022$]. Our findings are consistent with previous studies indicating that obese pregnant women exhibit lower cortisol levels compared to their normal-weight counterparts. In light of the public health challenges, our findings highlight the necessity for the implementation of early intervention protocols to mitigate potential complications for both the mother and the newborn.

Keywords: Pregnancy, cortisol, gestational obesity, gestational diabetes *mellitus*, gestational hypertension.

Introduction

Globally, in 2022, approximately 2.5 billion adults were classified as overweight, with over 890 million identified as living with obesity (World Health Organization, 2024). Currently, more than 50% of all adult women are categorized as overweight or obese, a trend that is also evident among women of childbearing age (World Health Organization, 2024). Increased prevalence of obesity during pregnancy has been observed worldwide, ranging from 42.3% to 50.7% (Ma et al., 2015; Soltani et al., 2017; Fayed et al., 2022), and from 38.3% to 70.0% at the national level (Campos et al., 2019; Ferreira et al., 2020; Monteschio et al., 2021; David et al., 2023).

Obesity during pregnancy is associated with increased health risks for both mothers and their offspring (Taoudi et al., 2021). Specifically, the inflammatory and metabolic disturbances associated with obesity throughout gestation may hinder glycemic control, thereby elevating the risk of developing gestational diabetes and its associated complications (Huda et al., 2010; Catalano et al., 2017). Moreover, obesity in early pregnancy can lead to impaired fasting glucose reduction, increased insulin resistance in muscle, hepatic, and adipose tissue, and heightened lipolysis later in gestation (Huda et al., 2010; Catalano et al., 2017).

Obesity is recognized as a condition characterized by low-grade systemic inflammation that leads to insulin resistance and hyperinsulinemia (Ahmed et al., 2021). Research indicates that increased cortisol secretion is correlated with a chronic inflammatory state, which exacerbates insulin resistance and contributes to fat storage, particularly in the abdominal region (Prado, et al., 2009). In this context, proper functioning of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis has emerged as a crucial factor in the regulation of obesity (Strauss et al., 2021). Cortisol has well-established physiological roles, including regulation of metabolism, stress response, anti-inflammatory effects, maintenance of circadian rhythm, blood pressure, and cognitive function (Adam et al., 2017; Naya et al., 2022).

Throughout pregnancy, maternal cortisol levels are regulated by the placenta, uterus, and fetal membranes, as well by the HPA axis. During this period, several endocrine changes lead to significant activation of the maternal HPA axis, resulting in hypercortisolism, which is essential for healthy fetal development and maturation (Aubuchon-Endsley et al., 2020; Xavier et al., 2024). Conversely, continuous exposure

to elevated cortisol levels can negatively impact development, resulting in outcomes such as intrauterine growth restriction, premature birth, low birth weight (Wadhwa et al., 2004; Diego et al., 2006; Bolten et al., 2011).

However, the relationship between cortisol and obesity during pregnancy remains an area that requires further investigation. While the role of cortisol in regulating weight and metabolism has been extensively documented in non-pregnant populations (Mazgelytė et al., 2024), its specific effects during pregnancy are not yet fully understood (Johns et al., 2020). Recent studies indicate that HPA activity is diminished in obese pregnancies, leading to reduced cortisol levels (Stirrat et al., 2016; 2017). Furthermore, Volqvartz and colleagues (2023) found that higher maternal BMI was associated with decreased activity of the placental enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (HSD11 β 2), which is involved in the reversible conversion of cortisone to cortisol, along with attenuated cortisol levels. Other studies have reported lower urinary and serum cortisol levels in pregnant women with higher pre-gestational BMI (Blecker et al., 2017; Hohman et al., 2023; Perani et al., 2015). Consequently, data addressing this issue are limited, particularly with studies focusing on pre-pregnancy BMI rather than BMI during pregnancy.

Given the paucity of consolidated information regarding the relationship between cortisol and obesity throughout pregnancy, further investigations are warranted to elucidate these critical topics in order to optimize the intrauterine environment. Therefore, this study aims to examine the association between serum cortisol levels and nutritional status during pregnancy within a population-based cohort of pregnant women in southern Brazil.

Materials and methods

Design and participants

This longitudinal study is part of a population-based cohort of pregnant women living in Pelotas, Southern Brazil. For sample identification, we randomly selected half of 488 census sectors of the urban area of this city between 2016 and 2018 in the search for pregnant women up to 24 gestational weeks. For more detailed information of study design see Pinheiro et al. (2021). Pregnant women were evaluated at the identification moment (1st wave, N=983) and 60 days after this first interview (2st wave, N=840).

Peripheral blood was collected from pregnant women in both first and second waves for hormonal dosages. Of the total sample, 14.4% were considered losses or refusals, or lost the baby before the second evaluation.

Demographic and perinatal variables

A self-report questionnaire was applied to the participants including variables such as age (in complete years), reported hypertension (no/yes), reported diabetes (no/yes), use of medication (no/yes), gestational trimester, weight and height. Socioeconomic status (SES) was evaluated using the classification proposed by the Brazilian Association of Research Companies (2015). In this, the subjects were categorized into three levels, in which “A+B” refers to the highest SES, “C” to the middle one, and “D+E” to the lowest one.

Firstly, the body mass index (BMI) of the pregnant women was calculated by calculating BMI, which is a person's weight in kilograms divided by the square of their height in meters, followed by the Atalah classification (Atalah et al., 1997), which is a specific classification used to classify the nutritional status of pregnant women. This classification takes into account the BMI of the women, as well as their gestational week, so the women were classified as underweight (BMI <19.9kg/m²), normal weight (BMI 20.0 to 24.9 kg/m²), overweight (BMI 25.0 to 30.0 kg/m²) and obese (BMI ≥30.1 kg/m²) (Yaktine and Rasmussen, 2009). For the analysis, a dichotomous variable was created for obesity (yes/no) combining the categories of low weight, eutrophic and overweight vs. obese.

Cortisol Assay

After the clinical interview of 1st and 2st wave, the blood sample was obtained in the morning (between 8:00 and 11:00 a.m.) by venipuncture, in an anticoagulant-free tubes, that were swiftly centrifuged at 3500g for 15 minutes for serum isolation. We kept the serum frozen at -80°C for subsequent analysis. Serum cortisol levels were assessed using the ELISA method employing commercially available kits specific for each hormone (ELISA Kit, Enzo Life Sciences, Inc., USA) on a microplate reader (Molecular Devices, SpectraMax 190). These ELISA kits are based on a competitive immunoassay for the quantitative determination of cortisol, employing a polyclonal

antibody to each hormone to competitively bind them in the standard or sample, or an alkaline phosphatase molecule covalently linked these hormones. The color intensity in the reading is inversely proportional to the concentration of and cortisol in the standards or samples. The intra-assay coefficient of variation (CV) was less than 5% and the inter-assay CV was less than 10%. All samples and standards were measured in duplicate. Serum cortisol levels were expressed in $\mu\text{g/dL}$. A total of 716 pregnant women were assessed for serum cortisol levels by ELISA, and 124 samples could not be analyzed due to non-concordance in the collection of biological material, or due to indeterminate values in the ELISA test.

Statistical analysis

The data were double-entered in EpiData 3.1 (Lauritsen JM, 2002) for checking inconsistencies, and later transferred to the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM, 2016) in what the statistical analyses were performed by simple and relative frequencies, mean and standard deviation, chi-square test (χ^2) and chi-square test (χ^2) and Mann Whitney test. The effect estimate was calculated by logistic regression and presented as an odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Values of $p \leq 0.05$ were considered statistically significant. Graphs were created in the GraphPad Prism. Our independent variables consisted in age, weeks of pregnancy, socio-economic class, diagnosis of gestational diabetes *mellitus* and hypertension, use of medication during pregnancy, and serum cortisol level. The dependent variable of this study is nutritional status of the pregnant women.

Ethical aspects

All subjects gave written informed consent for the analysis and anonymous participation guaranteed for publication of research findings. The major project from which this study is linked was approved by the Research Ethics Committee of the Catholic University of Pelotas (protocol number 1.174.221). All participants provided verbal consent, authorizing their participation.

Results

The sociodemographic and clinical characteristics of the pregnant sample are summarized in Table 1. In the first evaluation, from a total of 983 pregnant women evaluated, more than 50.3 % are 28 years or older, 67.7 % was in the second gestational trimester, 57.3 % belong to socioeconomic class C, 5.8 % were diagnosed with gestational diabetes *mellitus*, 11.7% diagnosed with gestational hypertension, 24.9 % have gestational, 87.7 % were not using medication during pregnancy, and the mean serum cortisol was 35.76 ± 25.6 ug/dL. In the second evaluation, from a total of 840 pregnant women, 59.2 % were in the third trimester, 57.5 % belonged to socioeconomic class C, 9.9 % were diagnosed with gestational diabetes *mellitus*, 11.3 % were diagnosed with gestational hypertension, 28.7 % have gestational obesity, 83.3 % did not use medication during pregnancy and mean serum cortisol was 49.23 ± 28.9 ug/ dL.

In Table 2, sample characteristics were analyzed according to the outcome (dichotomous nutritional status) in a bivariate statistical, showing that obesity was more frequent in pregnant women over 28 years of age, both in the first ($p < 0.001$) and in the second assessment ($p = 0.002$). In both, the first and second assessment, the gestational diabetes *mellitus* and hypertension was higher in those women with obesity ($p < 0.001$), and the use of medication was higher in obese group ($p < 0.001$). The gestational trimester and socioeconomic class were not associated with obesity in the first and second assessment ($p > 0.05$). Serum cortisol levels were significantly lower in obese pregnant women related to control one's in the first ($p = 0.026$) and the second assessment ($p = 0.023$). The distribution of serum cortisol measures in the first and second waves according to obesity were also presented in figure 1.

Logistic regression model adjusted by confounders covariables as age, cortisol levels, socioeconomic class, gestational diabetes *mellitus*, hypertension and use of medication, is demonstrated in Table 3. The analysis shows that cortisol levels remained associated with obesity throughout pregnancy independent of the confounders variables when evaluated in the first [(PR: 0.46, CI: 0.24-0.86); $p = 0.015$] and the second evaluation [(PR: 0.45, CI: 0.22-0.89); $p = 0.022$].

Discussion

Regarding the adverse implications of gestational obesity on health outcomes for both mother and offspring, this issue remains underestimated (Catalano and Ehrenberg, 2006). In this study, we examined maternal diurnal cortisol measures derived from a

large cohort study involving pregnant women in southern Brazil, with the aim of exploring the relationship between cortisol secretion with gestational obesity. Our results revealed that obese pregnant women exhibit reduced serum cortisol levels throughout gestational periods, independent of sociodemographic and clinical factors. Furthermore, our findings indicate a positive correlation between obesity in these pregnant women and factors such as advanced maternal age, lower income, medication use, gestational diabetes *mellitus*, and hypertension. These results suggest that gestational obesity is intricately linked to alterations in cortisol levels, highlighting the dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as a potential mechanism contributing to adverse metabolic outcomes during pregnancy.

Weight gain during pregnancy and pre-pregnancy elevated BMI are frequently associated with similar pregnancy-related disorders (Parrettini et al., 2020). Throughout gestation, a progressive increase in the HPA axis activity and cortisol levels is expected considering the regulatory functions of cortisol on maternal metabolism and homeostasis, as well as its role for fetal development (Xavier et al., 2024; Stirrat et al., 2017; Mastorakos and Ilias, 2000). In this context, dysregulation of the maternal HPA axis and chronic alterations in cortisol levels can adversely impact both maternal and fetal health (Zefferino et al., 2020; Kraemer et al., 2020). During pregnancy, maternal cortisol regulation is influenced by the placenta, uterine decidua and fetal membrane, in addition to the HPA axis (Aubuchon-Endsley et al., 2020; Field et al., 2008). Maternal cortisol interacts with the fetus through the bloodstream and placental transfer; consequently, significant increases or decreases in maternal cortisol levels can result in inappropriate fetal exposure to hormones (Aubuchon-Endsley et al., 2020; Field et al., 2008; Johns et al., 2020).

There is no singular mechanism accountable for the adverse outcomes associated with maternal obesity. However, increased insulin resistance, inflammation, and oxidative stress related to obesity may contribute to early placental and fetal dysfunction (Catalano et al., 2017). Previous studies have reported evidence of HPA axis dysregulation leading to decreased cortisol levels in cases of gestational obesity (Stirrat et al., 2016, 2017, 2018). Additionally, research has revealed lower urinary and serum cortisol levels in pregnant women with elevated pre-gestational BMI (Blecker et al., 2017; Hohman et al., 2023; Perani et al., 2015; Volqvartz et al., 2023). An attenuated maternal cortisol curve has been identified in other studies, indicating reduced circulating cortisol levels due to maternal obesity during pregnancy and at birth

(Berglund et al., 2016; Aubuchon-Endsley et al., 2014). This attenuated cortisol curve may result from a prolonged period of obesity affecting the activation of the HPA axis (Joseph et al., 2017). Indeed, the reduced circulating cortisol levels observed in obesity could be attributed to diminished activity of HSD11 β 2 (Chapman et al., 2013). In this scenario, our findings align with previously reported data, corroborating the interplay between higher BMI and hyporeactivity of HPA axis and hormonal secretion during pregnancy. Conversely, elevated cortisol levels have been detected in hair samples from obese pregnant women nearing delivery (Braig et al., 2015). However, this study is unique in demonstrating an increase in cortisol in obese among obese pregnant women.

Our results, also corroborate with existing literature indicating a higher prevalence of obesity among older pregnant women (David et al., 2023; Samura et al., 2016; NHS, 2020), as well as among those with lower incomes, gestational diabetes *mellitus* and hypertension (David et al., 2023; Chairat et al., 2023). A notable strength of our study is the relatively large sample size, which is particularly significant given the challenges associated with obtaining samples from pregnant women. Additionally, our sample is derived from a population-based study and is representative of the pregnant population in southern Brazil. Another strength of our investigation is the pattern of time of day for cortisol measurement. A limitation of this study is that total cortisol levels was measured using immunoassay techniques, which have been reported to detect lower levels of cortisol compared to liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LCMSMS) (Jung et al., 2011). Nonetheless, we were still able to identify significant differences between the lean and obese study groups. Also, we were unable to analyze the individual trajectories of each pregnant woman since the data were not collected at the same gestational weeks.

Conclusion

In summary, our findings reveal a significant prevalence of obesity among pregnant women within the studied population. The data indicate that sociodemographic, clinical, and biological factors are critical considerations in relation to this outcome. Notably, within the context of biological factors, our study, which was conducted in a population-based cohort in southern Brazil, elucidates the association between gestational obesity and reduced cortisol levels throughout pregnancy. This data

highlight the importance of monitoring nutritional status during pregnancy once the crucial role of cortisol for mother and baby health and development. We recommend that further studies be undertaken to investigate the biological mechanisms underlying the dysregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) activity and cortisol secretion associated with elevated gestational nutritional status, given the significant implications for fetal development. In this context, and in light of the public health challenges posed by this issue, our findings underscore the necessity for early intervention protocols to mitigate potential complications for both the mother and the newborn.

Funding

This study was financed by Bill & Melinda Gates Foundation, National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), National Institute for Science and Technology (INCT), through protocol no. 401726/2015-0 APP/report 47/2014.

Legends

Figure 1. Morning serum cortisol levels ($\mu\text{g/dL}$) of pregnant women at first and second evaluation of the cohort according to nutritional status. * P values were obtained by Mann Whitney Test between normal and obese pregnant women and considered significant when $p < 0.05$.

References

- Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., & Gilbert, K. E. 2017. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 25–41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.018. Epub 2017 May 24. PMID: 28578301; PMCID: PMC5568897.
- Ahmed, A., Liang, M., Chi, L., Zhou, Y.Q., Sled, J.G., Wilson, M.D., Delgado-Olguín, P., 2021. Maternal obesity persistently alters cardiac progenitor gene expression and programs adult-onset heart disease susceptibility. *Mol. Metab.*, 43, 101116. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101116>.

- Atalah, E., Castillo, C., Castro, R., Aldea, A., 1997. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas [Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women]. *Rev. Med. Chile*, 125(12), 1429–1436.
- Aubuchon-Endsley, N.L., Bublit, M.H., Stroud, L.R., 2014. Pre-pregnancy obesity and maternal circadian cortisol regulation: moderation by gestational weight gain. *Biological Psychology*, 102, 38-43. doi: 10.1016/j.biopsycho.2014.07.006. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25038305; PMCID: PMC4157070.
- Aubuchon-Endsley, N.L., Swann-Thomsen, H.E., Douthit, N., 2020. Maternal Prenatal Cortisol and Breastfeeding Predict Infant Growth. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17. doi: 10.3390/ijerph17218233. PMID: 33171766; PMCID: PMC7664389.
- Berglund, E., Lytsy, P., Westerling, R., 2016. Active traveling and its associations with self-rated health, BMI and physical activity: A comparative study in the adult Swedish population. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 13(5), 455. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050455>.
- Bleker, L.S., Roseboom, T.J., Vrijkotte, T.G., Reynolds, R.M., de Rooij, S.R., 2017. Determinants of cortisol during pregnancy—The ABCD cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.026>.
- Braig, S., Grabher, F., Ntomchukwu, C., Reister, F., Stalder, T., Kirschbaum, C., Genuneit, J., Rothenbacher, D., 2015. Determinants of maternal hair cortisol concentrations at delivery reflecting the last trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.12.006>.
- Campos, C.A.S., Malta, M.B., Neves, P.A.R., Lourenço, B.H., Castro, M.C., Cardoso, M.A., 2019. Gestational weight gain, nutritional status and blood pressure in pregnant women. *Rev. Public Health*, 53, 57. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.201905300088>.
- Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017 Feb 8;356:j1. doi: 10.1136/bmj.j1. PMID: 28179267; PMCID: PMC6888512.
- Catalano, P.M., Ehrenberg, H.M., 2006. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG*, 113(10), 1126–1133. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00989.x>.

- Chairat, T., et al., 2023. Prevalence and related factors of inappropriate gestational weight gain among pregnant women with overweight/obesity in Thailand. *BMC Pregnancy Childbirth*. doi: 10.1186/s12884-023-05635-0. PMID: 37147586; PMCID: PMC10163776
- Chapman, K., Holmes, M., Seckl, J., 2013. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenases: Intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol. Rev.*, 93(3), 1139–1206. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>.
- David, L.S., Lima, C.A., Santos, V.M., Pena, G.G., Brito, M.F.S.F., Silva, R.R.V., Pinho, L., 2023. Prevalence and associated factors on overweight/obesity in pregnant women assisted by the Family Health Strategy. *Rev. Bras. Saúde Materno Infantil*, 23, e20220354. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202300000354-en>.
- Diego, M.A., Jones, N.A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., Gonzalez-Garcia, A., 2006. Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight. *Psychosom. Med.*, 68(5), 747-753. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000238212.21598.7b>.
- Fayed, A., Wahabi, H.A., Esmaeil, S., Elkouny, R., Elmorshedy, H., Bakhsh, H., 2022. Independent effect of gestational weight gain and prepregnancy obesity on pregnancy outcomes among Saudi women: A sub-cohort analysis from Riyadh mother and baby cohort study (RAHMA). *PLoS One*, 17(1), e0262437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262437>.
- Ferreira, L. A. P., Piccinato, C. A., Cordioli, E., & Zlotnik, E. (2019). Pregestational body mass index, weight gain during pregnancy and perinatal outcome: a retrospective descriptive study. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 18, eAO4851. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO4851.
- Field, T., Diego, M., 2008. Cortisol: The culprit prenatal stress variable. *Int. J. Neurosci.*, 118(8), 1181–1205. <https://doi.org/10.1080/00207450701820944>.
- Hohman, E.E., Smyth, J.M., McNitt, K.M., Pauley, A.M., Symons Downs, D., Savage, J.S., 2023. Urinary cortisol is lower in pregnant women with higher pre-pregnancy BMI. *Front. Endocrinol.*, 13, 1014574. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014574>.
- Huda, S.S., Brodie, L.E., Sattar, N., 2010. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Seminars Fetal Neonatal Medicine*, 15, 70-76. doi: 10.1016/j.siny.2009.09.006

- Johns, E.C., Denison, F.C., Reynolds, R.M., 2020. The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 1866(2), 165374. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.025>.
- Joseph, J.J., et al., 2017. Alterações longitudinais antecedentes no índice de massa corporal estão associadas a características da curva de cortisol diurna: O estudo multiétnico da aterosclerose. *Metabolismo*, 68, 95 – 107. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.001. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28183457; PMCID: PMC5312946.
- Jung, C., Ho, J.T., Torpy, D.J., Rogers, A., Doogue, M., Lewis, J.G., et al., 2011. Um estudo longitudinal do cortisol plasmático e urinário na gravidez e pós-parto. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96(5), 1533–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2395>.
- Kraemer, W.J., Ratamess, N.A., Hymer, W.C., Nindl, B.C., Fragala, M.S., 2020. Growth hormone(s), testosterone, insulin-like growth factors, and cortisol: Roles and integration for cellular development and growth with exercise. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 11, 33. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00033>.
- Lauritsen, J.M., 2002. EpiData: Software for database creation. Available at: <http://www.epidata.dk> [Accessed: November 21, 2024].
- Ma, J., Strub, P., Xiao, L., Lavori, P.W., Camargo, C.A. Jr, Wilson, S.R., Gardner, C.D., Buist, A.S., Haskell, W.L., Lv, N., 2015. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma: A randomized trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 12(1), 1-11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-271OC>.
- Mazgelytė, E., Karčiauskaitė, D., 2024. Cortisol in metabolic syndrome. *Advances Clinical Chemistry*, 123, 129-156. doi: 10.1016/bs.acc.2024.06.008. Epub 2024 Jun 24. PMID: 39181620.
- Monteschio, L.V., Marcon, S.S., Arruda, G.O., Teston, E.F., Nass, E.M., Costa, J.R., et al., 2021. Excessive gestational weight gain in the Brazilian Unified Health System. *Acta Paul Enferm.*, 34, eAPE001105. <https://doi.org/10.37689/actaape/2021AO001105>.
- National Health Service (NHS), 2020. Statistics on obesity, physical activity and diet, England. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/statistics-on-obesity-physical-activity-and-diet/england-2020#>

- Naya CH, Toledo-Corral CM, Chavez T, Lerner D, Lurvey N, Eckel SP, Peterson AK, Grubbs BH, Dunton GF, Breton CV, Bastain TM. Third trimester cortisol is positively associated with gestational weight gain in pregnant women with class one obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2022 Feb;46(2):366-373. doi: 10.1038/s41366-021-01009-8.
- Parrettini, S., Caroli, A., Torlone, E., 2020. Nutrição e adaptações metabólicas na gravidez fisiológica e complicada: Foco na obesidade e diabetes gestacional. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11. doi: 10.3389/fendo.2020.611929. PMID: 33424775; PMCID: PMC7793966.
- Perani, C.V., Neumann, I.D., Reber, S.O., Slattery, D.A., 2015. High-fat diet prevents adaptive peripartum-associated adrenal gland plasticity and anxiolysis. *Sci. Rep.*, 5, 14821. <https://doi.org/10.1038/srep14821>.
- Prado, W.L., Lofrano, M.C., Oyama, L.M., Dâmaso, A.R., 2009. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev. Bras. Med. Esporte*, 15(5), 378–383. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922009000600012>.
- Rasmussen, K.M., Yaktine, A.L., Institute of Medicine (US), National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines (Eds.), 2009. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Natl. Acad. Press (US). doi: <https://doi.org/10.17226/12584>
- Samura, T., Steer, J., Michelis, L.D., Carroll, L., Holland, E., Perkins, R., 2016. Factors associated with excessive gestational weight gain: Review of current literature. *Glob. Adv. Health Med.*, 5(1), 87–93. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2015.094>.
- Strauss, A., Rochow, N., Kunze, M., Hesse, V., Dudenhausen, J.W., Voigt, M., 2021. Obesity in pregnant women: a 20-year analysis of the German experience. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 75(12), 1757-1763. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00981-8>.
- Stirrat, L.I., O'Reilly, J.R., Barr, S.M., Andrew, R., Riley, S.C., Howie, A.F., Bowman, M., Smith, R., Lewis, J.G., Denison, F.C., Forbes, S., Seckl, J.R., Walker, B.R., Norman, J.E., Reynolds, R.M., 2016. Decreased maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in very severely obese pregnancy: Associations with birthweight and gestation at delivery. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.019>.

- Stirrat, L.I., Just, G., Homer, N.Z.M., Andrew, R., Norman, J.E., Reynolds, R.M., 2017. Glucocorticoids are lower at delivery in maternal, but not cord blood of obese pregnancies. *Sci. Rep.*, 7(1), 10263. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10266-5>.
- Stirrat, L.I., Walker, J.J., Stryjawska, K., Jones, N., Homer, N.Z.M., Andrew, R., Norman, J.E., Lightman, S.L., Reynolds, R.M., 2018. Pulsatility of glucocorticoid hormones in pregnancy: Changes with gestation and obesity. *Clin. Endocrinol.*, 88(4), 592–600. <https://doi.org/10.1111/cen.13548>.
- Soltani, H., Lipoeto, N.I., Fair, F.J., Kilner, K., Yusrawati, Y., 2017. Pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain and their effects on pregnancy and birth outcomes: a cohort study in West Sumatra, Indonesia. *BMC Womens Health*. doi: 10.1186/s12905-017-0455-2. PMID: 29121896; PMCID: PMC5679340
- Taoudi, F., Laamiri, F.Z., Barich, F., Hasswane, N., Aguenau, H., Barkat, A., 2021. Study of the prevalence of obesity and its association with maternal and neonatal characteristics and morbidity profile in a population of Moroccan pregnant women. *J. Nutr. Metab.*, 2021, 6188847. <https://doi.org/10.1155/2021/6188847>.
- Volqvartz, T., Andersen, H.H.B., Pedersen, L.H., Larsen, A., 2023. Obesity in pregnancy—Long-term effects on offspring hypothalamic-pituitary-adrenal axis and associations with placental cortisol metabolism: A systematic review. *Eur. J. Neurosci.*, 58(11), 4393–4422. <https://doi.org/10.1111/ejn.16184>.
- Wadhwa, P. D., Garite, T. J., Porto, M., Glynn, L., Chicz-DeMet, A., Dunkel-Schetter, C., & Sandman, C. A. 2004. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191(4), 1063–1069. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.070>.
- World Health Organization (WHO), 2024. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Xavier, J., Rubin, B.B., Scholl, C.C., Camerini, L., Trettim, J.P., Matos, M.B., Coelho, F., Nedel, F., Assis, A.M., Bast, R.K.S.S., Ardais, A.P., Quevedo, L.A., Ghisleni, G., Pinheiro, R.T., 2025. The hormonal trajectory along gestational age: Cortisol and oxytocin levels profiles. *Psychoneuroendocrinology*, 171, 107230. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107230>.
- Zefferino, R., Di Gioia, S., Conese, M., 2021. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.*, 11(2), e01960. <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>.

Table 1: Sociodemographic, clinical and biological characteristics of pregnant woman.

Variables	1st evaluation(N=983)	2nd evaluation (N=840)
Age		
Up to 27 years old	489 (49.7)	414 (49.3)
28 years or older	494 (50.3)	426 (50.7)
Weeks of gestation*	16.19±8.08	27.52±5.97
Gestational trimester		
1st trimester	316 (32.3)	2 (0.2)
2nd trimester	662 (67.7)	341 (40.6)
3rd trimester		497 (59.2)
Cortisol (µg/dL)*	35.76±25.6	49.23±28.9
Socio-economic class (ABEP)		
Class A+B	247 (25.8)	216 (26.2)
Class C	549 (57.3)	473 (57.5)
Class D+E	162 (16.9)	134 (16.3)
Gestational Diabetes mellitus		
Yes	57 (5.8)	83 (9.9)
No	926 (94.2)	757 (90.1)
Gestational Hypertension		
Yes	111 (11.7)	95 (11.3)
No	868 (88.3)	745 (88.7)
Diagnosis of gestational obesity		
Yes	243 (24.9)	240 (28.7)
No	734 (75.1)	596 (71.3)
Use of medication during pregnancy		
Yes	121 (12.3)	140 (16.7)
No	862 (87.7)	700 (83.3)

Univariate analysis of sociodemographic, clinical and biological characteristics of pregnant women at first and second evaluation of the cohort. The values were represented as mean ± standard deviation or number and (%). *Variables represented by missing values.

Table 2: Sociodemographic, clinical and biological characteristics of pregnant women according to gestational obesity.

Variables	1st evaluation			2nd evaluation		
	Gestational Obesity Yes	Gestational Obesity No	p-Value	Gestational Obesity Yes	Gestational Obesity No	p-Value
Age						
Upto 27 years old	92 (19.0)	392 (81.0)	p<0.001	98 (23.7)	316 (76.3)	p=0.002
28 years or older	151 (30.6)	342 (69.4)		142 (33.6)	280 (66.4)	
Gestational trimester						
1st trimester	80 (25.3)	236 (74.7)	p=0.886	0	2 (100)	p=0.543
2nd trimester	163 (24.7)	498 (75.3)		94 (27.6)	247 (72.4)	
3rd trimester				146 (29.6)	347 (70.4)	
Gestational Diabetes mellitus						
Yes	26 (45.6)	31 (54.4)	p<0.001	49 (61.3)	31 (38.8)	p<0.001
No	217 (23.6)	703 (76.4)		191 (25.3)	565 (74.7)	
Gestational Hypertension						
Yes	57 (49.6)	58 (50.4)	p<0.001	52 (55.3)	42 (44.7)	p<0.001
No	186 (21.6)	676 (78.4)		188 (25.3)	554 (74.7)	
Socio-economic class (ABEP)						
Class A+B	52 (21.1)	194 (78.9)	p=0.236	51 (23.7)	164 (76.3)	p=0.113
Class C	146 (26.8)	399 (73.2)		148 (31.5)	322 (68.5)	
Class D+E	41 (25.3)	121 (74.7)		38 (28.4)	96 (71.6)	
Use of medication during pregnancy						
Yes	48 (39.7)	73 (60.3)	p<0.001	57 (41.3)	81 (58.7)	p=0.001
No	195 (22.8)	661 (77.2)		183 (26.2)	515 (73.8)	
Cortisol (µg/dL)*	31.6±17.6	36.1±22.1	p=0.024	44.6±23.1	49.6±25.1	p=0.023

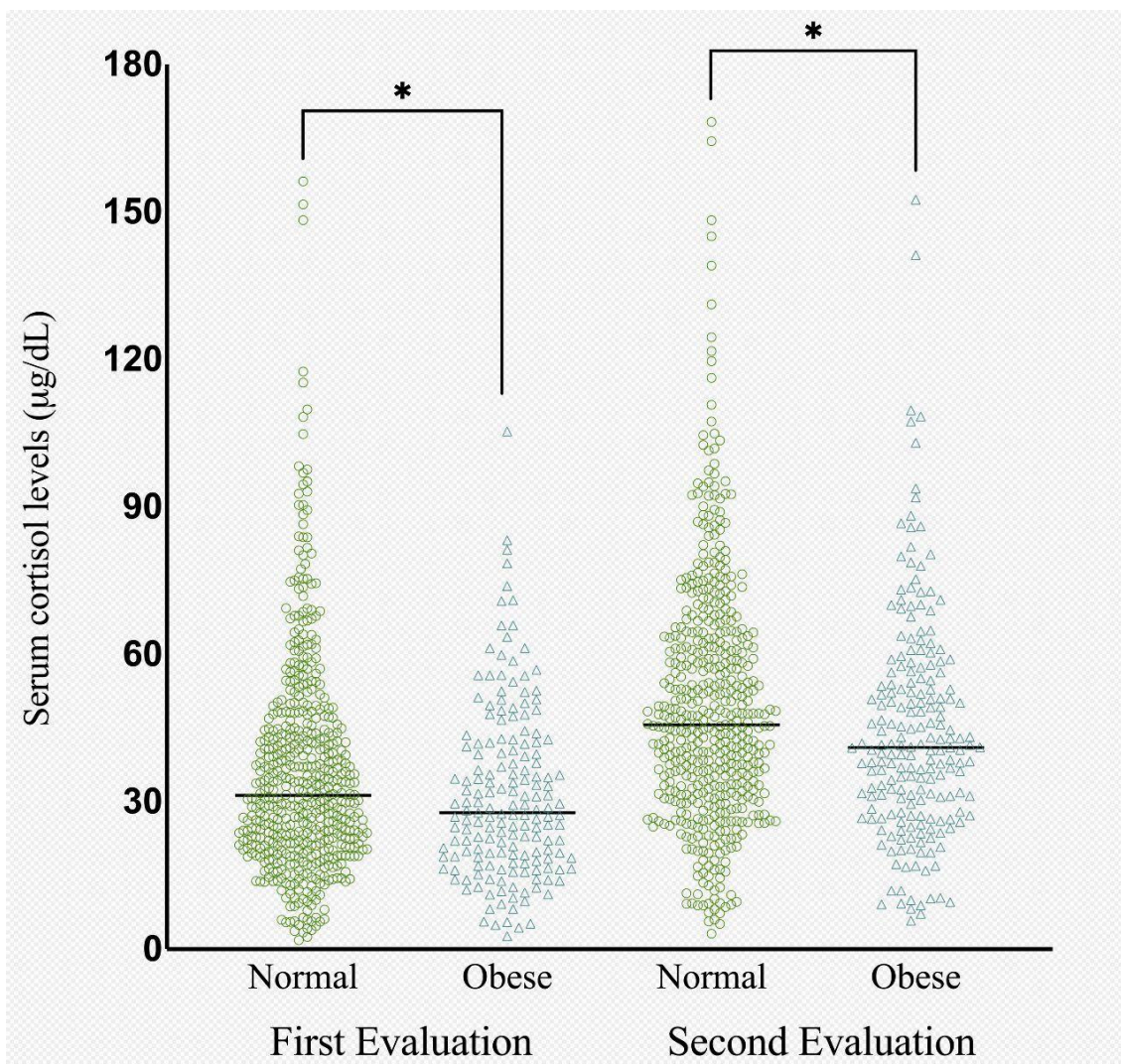
Sociodemographic, clinical and biological characteristics of pregnant women at first and second evaluation of the cohort according to gestational obesity. Bivariate statistical analysis was performed using chi-square test or Mann Whitney test. *Variables represented by missing values.

Table 3: Logistic regression analysis of the relationship between serum cortisol levels and gestational obesity.

Variables	1st evaluation		2nd evaluation	
	OR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value
Age				
Upto 27 yearsold	1		1	
28 yearsorolder	1.74 (1.19-2.55)	p=0.004	1.47 (1.01-2.14)	p=0.043
Cortisol (µg/dL)	0.46 (0.24-0.86)	p=0.015	0.45 (0.22-0.89)	p=0.022
Socio-economicclass (ABEP)				
Class A+B	1		1	
Class C	1.78 (1.12-2.82)	p=0.015	1.39 (0.86-2.08)	p=0.195
Class D+E	2.22 (1.22-4.01)	p=0.009	1.74 (0.98-3.07)	p=0.058
Gestational Diabetes <i>mellitus</i>				
No	1		1	
Yes	1.26 (0.59-2.71)	p=0.548	4.16 (2.32-7.48)	p<0.001
Gestational Hypertension				
No	1		1	
Yes	3.06 (1.83-5.11)	p<0.001	4.07 (2.37-6.98)	p<0.001
Use of medication during pregnancy				
No	1		1	
Yes	1.72 (1.03-2.88)	p=0.039	1.77 (0.72-1.90)	p=0.535

Logistic regression was performed using variables that were significantly correlated to outcome in the bivariate analysis with $p<0.20$. Bold denotes statistically significant results. Odds = 1 was considered as reference. OR: odds ratio; IC: Confidence Interval. Value of $p<0.05$ was considered significant.

Figure 1: – Dispersion of cortisol levels in gestational obesity, in the first and second evaluation.



PARTE III: CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, com o avanço dos estudos relacionados à saúde das gestantes com sobrepeso/obesidade, muito se tem discutido sobre as diferentes abordagens clínicas que possam trazer benefícios para saúde dessas populações e compreender os riscos e os efeitos adversos que essa patologia pode trazer para saúde não só da mãe, mas também para saúde de seus filhos. O objetivo deste estudo é relacionar os níveis séricos de cortisol com a obesidade em uma população de gestantes do município de Pelotas/RS. Dessa forma, após realizar as análises dos nossos dados para a escrita do artigo, verificamos que os níveis de cortisol diminuem com o aumento do IMC durante a gestação, de forma independente de outros fatores sociodemográficos e clínicos também associado ao desfecho. Sendo assim, nossos dados sugerem uma possível redução na sinalização do eixo HPA provocada pela obesidade gestacional levando a uma redução nos níveis de cortisol circulante na gestação obesa. Dessa forma, embora alguns achados na literatura corroboram com nossos achados, os estudos ainda são limitados para esta população, demonstrando a necessidade de mais estudos na área em vista do prejuízo à saúde da díade mãe e bebê gerado pela desregulação dos níveis de cortisol e eixo HPA.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Identificação (maiores de 18 anos)



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Pesquisador Responsável: Ricardo Tavares Pinheiro

Contatos: E-mail: gravidezcuidadabebesaudavel@gmail.com; Telefones: (53)2128-8246

Você está sendo convidada a participar como voluntária e autorizar a participação de seu bebê, da pesquisa “Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar”.

OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

Avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas para prevenir e tratar a depressão gestacional e do pós-parto, e identificar fatores que possam estar alterados no sangue e que se relacionem aos transtornos psiquiátricos. Dessa forma procura-se uma alternativa mais eficaz para a prevenção, diagnóstico e tratamento da depressão gestacional, pós-parto e do desenvolvimento da criança.

PROCEDIMENTOS

Você será avaliada por testes psicológicos e será coletada pequena amostra de sangue da veia do seu braço no primeiro e segundo trimestre da gestação, assim como noventa dias após o nascimento do seu bebê. Nesta ocasião também será realizada avaliação sobre o desenvolvimento do seu bebê e coleta de pequena quantidade de saliva dele. Após as mulheres que apresentarem risco ou depressão serão divididas em dois grupos de psicoterapia.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS:

Será utilizado material totalmente descartável evitando riscos de contaminação e a coleta realizada por equipe treinada. Em caso de vermelhidão ou desconforto local, você pode entrar em contato a qualquer momento com o pessoal de nossa equipe.

A participação no estudo pode trazer riscos ao perceber que apresenta depressão gestacional e/ou pós-parto, assim como na coleta do sangue. Sobre saber que apresenta depressão ou risco para depressão, isso poderá lhe trazer o benefício de ser tratada pela equipe da pesquisa. O sangue e a saliva do bebê ficarão armazenados em freezer para análises clínicas posteriores.

**GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E
GARANTIA DE SEGREDO:**

Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar e é livre para recusar sua participação ou de seu filho(a), assim como interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não lhe trará qualquer prejuízo. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade em segredo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada com o responsável pela pesquisa e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO E RESSARCIMENTO:

A participação no estudo não lhe trará despesas, mas também não haverá nenhum tipo de pagamento.

Eu, _____, fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Declaro que concordo em participar deste estudo.

Declaro também aceitar que meu/minha filho(a) _____ participe da avaliação.

Pelotas, ____ de _____ de 201__.

Assinatura Entrevistador(a)

Assinatura da Participante

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Identificação
(menores de 18 anos)



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
 CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA SAÚDE
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO
 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Pesquisador Responsável: Ricardo Tavares Pinheiro

Contatos: E-mail: gravidezcuadabebesaudavel@gmail.com; Telefones: (53)2128-8246

Eu, _____, na condição de _____, autorizo _____ à participação como voluntária, assim como a de seu bebê, na pesquisa “Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na triade familiar”.

OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

Avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas para prevenir e tratar a depressão gestacional e do pós-parto, e identificar fatores que possam estar alterados no sangue e que se relacionem aos transtornos psiquiátricos. Dessa forma procura-se uma alternativa mais eficaz para a prevenção, diagnóstico e tratamento da depressão gestacional, pós-parto e do desenvolvimento da criança.

PROCEDIMENTOS

Você será avaliada por testes psicológicos e será coletada pequena amostra de sangue da veia do seu braço no primeiro e segundo trimestre da gestação, assim como noventa dias após o nascimento do seu bebê. Nesta ocasião também será realizada avaliação sobre o desenvolvimento do seu bebê e coleta de pequena quantidade de saliva dele. Após as mulheres que apresentarem risco ou depressão serão divididas em dois grupos de psicoterapia.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS:

Será utilizado material totalmente descartável evitando riscos de contaminação e a coleta realizada por equipe treinada. Em caso de vermelhidão ou desconforto local, você pode entrar em contato a qualquer momento com o pessoal de nossa equipe.

A participação no estudo pode trazer riscos ao perceber que apresenta depressão gestacional e/ou pós-parto, assim como na coleta do sangue. Sobre saber que apresenta depressão ou risco para depressão, isso poderá lhe trazer o benefício de ser tratada pela equipe da pesquisa. O sangue e a saliva do bebê ficarão armazenados em freezer para análises clínicas posteriores.

**GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E
GARANTIA DE SEGREDO:**

Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar e é livre para recusar sua participação ou de seu filho(a), assim como interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não lhe trará qualquer prejuízo. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade em segredo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada com o responsável pela pesquisa e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO E RESSARCIMENTO:

A participação no estudo não lhe trará despesas, mas também não haverá nenhum tipo de pagamento.

Eu, _____, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Declaro que autorizo e concordo com a participação de _____, neste estudo, assim como seu/sua filho(a) _____ participem da avaliação.

Pelotas, ____ de _____ de 201__.

Assinatura Entrevistador(a)

Assinatura do Responsável

ANEXO C – Questionário Geral de Identificação Mães



QUESTIONÁRIO GESTANTES (1º ETAPA)

Quest _____ N° do setor: _____ N° cartão do SUS: _____
 Nome da gestante: _____ N° CPF: _____
 Nome do pai do bebê: _____
 Telefones: _____ - _____
 Endereço: _____
 Existe algum ponto de referência por perto? Qual? _____
 Bairro: _____ Cidade: _____ Data de aplicação: ____ / ____ / ____

Vou lhe fazer algumas perguntas gerais:

1. Qual a sua idade? ____ anos
2. Qual a sua data de nascimento? ____ / ____ / ____
3. Qual o seu estado civil?

(0) Solteira	(1) Casada/vive companheiro
(2) Separada ou divorciada	(3) Viúva
4. Até que série você completou na escola? ____ série ____ grau

Agora vamos falar sobre você e sobre aspectos da sua gestação:

5. Você está fazendo pré-natal? (0) Não (**SE NÃO, PULAR PARA QUESTÃO 7**) (1) Sim

6. **SE SIM**, em qual local?

- (1) Posto de Saúde
- (2) Ambulatório da UCPEL
- (3) Ambulatório HE/UFPEL
- (4) Faculdade de Medicina
- (5) Ambulatório Beneficência
- (6) Consultório Médico
- (7) Outro

Especificar nome do local se: Posto de Saúde, Consultório Médico ou Outro

7. Com quantas semanas de gestação você está? ____

8. Você já engravidou antes? (0) Não (**SE NÃO, PULAR PARA QUESTÃO 10**) (1) Sim

9. Você já teve algum aborto? (0) Não (1) Sim



10. Você planejou ter o filho da gravidez atual ou engravidou sem querer?

(0) Planejou (1) Sem querer (2) Mais ou menos

Em relação ao pai do filho que você está esperando:

11. Você vive/mora com ele? (0) Não (1) Sim

12. Tu te sentes apoiada por ele em relação a esta gestação? (0) Não (1) Sim

13. Como foi a reação dele quando soube da gravidez?

- (0) Ficou contente
- (1) Indiferente
- (2) Não gostou
- (3) Não vive com o pai do bebê

ANEXO D – Carta de Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PELOTAS - UCPEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar

Pesquisador: RICARDO TAVARES PINHEIRO

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 47807915.4.0000.5339

Instituição Proponente: Universidade Católica de Pelotas - UCPEL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.729.653

Apresentação do Projeto:

O projeto está organizado em subprojetos: (i) um estudo de coorte para ampliar a compreensão dos determinantes psicossociais na depressão gestacional e pós-parto e a abrangência da influência dos fatores psicossociais da mãe sobre o desenvolvimento neurocognitivo da criança; e (ii) dois ensaios clínicos randomizados (ECR) para avaliar a eficácia de modelos de intervenção psicossocial para prevenção do Transtorno Depressivo Maior (TDM) no pós-parto, bem como no tratamento do TDM no período gestacional e no pós-parto.

O projeto na sua proposta inicial foi aprovado pelo Comitê de Ética em agosto de 2016.

A solicitação em pauta diz respeito a inclusão nos objetivos do projeto dos quatro adendos abaixo relacionados:

1) Avaliar a prevalência do aparecimento de transformações cutâneas em mulheres no período da gestação e do pós-parto, assim como o impacto causado pelas mesmas. As transformações serão

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PELOTAS - UCPEL



Continuação do Parecer: 1.729.653

avaliadas após 60 da primeira intervenção com as gestantes e 90 dias após o parto. O questionário que será empregado está incluído na documentação do projeto apresenta na Plataforma Brasil;

2) Avaliar a satisfação e as atitudes das gestantes com relação a imagem corporal, especialmente no que diz respeito ao ganho de peso durante a gestação. Os dados serão coletados após 60 dias da primeira avaliação com as gestantes e 90 dias após o parto através de uma escala denominada "Escala de Atitudes em Relação ao Ganho de Peso na Gestação";

3) Avaliar o reflexo vermelho no fundo do olho dos bebês. Esta avaliação é decorrência direta da realização do "teste do olhinho", que é preconizado pelo Ministério da Saúde. O teste será realizado por estudantes de medicina devidamente treinados para esta finalidade, sob acompanhamento de médico da área;

4) Avaliar o desenvolvimento da morfologia fetal, a movimentação do concepto e avaliação do líquido amniótico através de ecografia obstétrica no segundo trimestre da gravidez. Este procedimento de rotina não agrega riscos a mãe e nem ao bebê, sendo inclusive oportuna sua realização sistemática.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas para prevenir e tratar a depressão gestacional e do pós-parto, e concomitantemente identificar marcadores biológicos intimamente relacionados aos transtornos psiquiátricos, visando o desenvolvimento de um conjunto de testes que crie uma alternativa mais eficaz para a prevenção, diagnóstico e tratamento da depressão gestacional e pós-parto e da saúde da criança.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não ha riscos potenciais envolvidos tendo as vista a abordagem considerada quando da aplicação dos instrumentais previstos no projeto. Por sua vez, os benefícios são amplos, abrangendo a prevenção, diagnóstico e o tratamento da TDM de maneira mais abrangente, bem como a saúde do bebê. Todas as investigações estão acompanhadas dos respectivos procedimentos de orientação e o respectivo tratamento das pessoas envolvidas, quando necessário.

O adendo que está sendo avaliado objetiva a realização de quatro medidas que não estavam previstas no projeto. Nenhuma delas gera risco para mãe ou bebe, sendo duas delas

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS - UCPEL



Continuação do Parecer: 1.729.653

rotineiramente preconizadas no acompanhamento pre e perinatal. O princípio da beneficência é fortalecido com a garantia de realização destas medidas preconizadas, as quais nem sempre efetivadas pelo SUS em tempo hábil.

O TCLE empregado no projeto faz parte da documentação fornecida e as quatro medidas incluídas já estão cobertas pelo caráter amplo do mesmo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa se caracteriza por significativa relevância, tanto pela modernidade e importância das medidas previstas, como também pelo o objetivo de criar instrumentos mais eficazes para lidar com a TDM e a saúde do bebê.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram contemplados na documentação do projeto e estão de acordo com o recomendado.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto é atual, de grande significado social e com objetivos relevantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_784477 E1.pdf	30/08/2016 10:01:49		Aceito
Outros	Adendogates.pdf	30/08/2016 09:56:56	RICARDO TAVARES PINHEIRO	Aceito
Outros	cep rtp justificativa.pdf	31/07/2015 17:10:51		Aceito
Outros	MOTOR SCALE.pdf	30/07/2015 19:45:48		Aceito
Outros	MINI 500 Plus (1).pdf	30/07/2015 19:38:48		Aceito
Outros	Instrumento Gates MOCA.pdf	30/07/2015 19:34:51		Aceito
Outros	Instrumento GATES.pdf	30/07/2015 19:29:25		Aceito

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS - UCPEL



Continuação do Parecer: 1.729.653

Outros	declar serv psiquiatria.pdf	30/07/2015 09:35:34		Aceito
Outros	Carta_de_Apresentação_Ricardo_Pinheiro.pdf	30/07/2015 09:32:12		Aceito
Folha de Rosto	Comite_de_ética_Ricardo_Pinheiro (1).pdf	30/07/2015 09:31:04		Aceito
Outros	Professores e link do lattes.pdf	30/07/2015 09:30:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Gattes CEP.pdf	29/07/2015 23:30:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Gattes.pdf	29/07/2015 23:26:42		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PELOTAS, 15 de Setembro de 2016

Assinado por:
Sandro Schreiber de Oliveira
(Coordenador)

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br

**ANEXO E – Questionário de Classificação Socioeconômica da Associação
Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)**

Por fim, vamos falar sobre a sua casa e sobre as pessoas que moram com você:

Na sua casa tem:

	Quantidade de itens				
85. Televisão em cores	0	1	2	3	4 ou +
86. Rádio	0	1	2	3	4 ou +
87. Banheiro	0	1	2	3	4 ou +
88. Empregados domésticos	0	1	2	3	4 ou +
89. Automóveis	0	1	2	3	4 ou +
90. Microcomputador	0	1	2	3	4 ou +
91. Lava Louça	0	1	2	3	4 ou +
92. Geladeira	0	1	2	3	4 ou +
93. Freezer	0	1	2	3	4 ou +
94. Lava Roupa	0	1	2	3	4 ou +
95. Videocassete e/ou DVD	0	1	2	3	4 ou +
96. Microondas	0	1	2	3	4 ou +
97. Motocicleta	0	1	2	3	4 ou +
98. Secadora de Roupa	0	1	2	3	4 ou +

99. Você tem água encanada em casa? (0) Não (1) Sim

100. Rua pavimentada (entrevistador observar)? (0) Não (1) Sim

101. Você trabalha em casa para fora ou trabalha fora de casa? (0) Não (1) Sim

102. Além de você, quantas pessoas moram na sua casa? ____Pessoas

103. No mês passado, quanto receberam as pessoas que moram na casa?

a) Pessoa 1 ____reais

b) Pessoa 1 ____reais

c) Pessoa 1 ____reais

d) Pessoa 1 ____reais

e) Pessoa 5 e 6 (se mais pessoas somar as rendas dos últimos)____reais

104. Você recebe bolsa família? (0) Não (1) Sim

105. Até que série o/a chefe (pessoa com maior renda) da família completou a escola? ____série ____grau

106. O chefe da família é (que você considera)?

(0) mulher (1) homem (2) ambos