



UnB

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

ELIVAN SILVA SOUZA

NÍVEL DE HEMOGLOBINA GLICADA E PESO AO NASCER

BRASÍLIA, DF

2019

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

ELIVAN SILVA SOUZA

NÍVEL DE HEMOGLOBINA GLICADA E PESO AO NASCER

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Saúde Coletiva
Orientador: Prof. Dr. Maurício Gomes Pereira
Coorientadora: Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo

BRASÍLIA, DF
2019

ELIVAN SILVA SOUZA

NÍVEL DE HEMOGLOBINA GLICADA E PESO AO NASCER

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Saúde Coletiva

Brasília, 25 de julho de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Maurício Gomes Pereira – Presidente
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho
Universidade Estadual de Feira de Santana

Profa.Dra Vivian Siqueira Santos Gonçalves
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Kenia Mara Baiocchi de Carvalho
Universidade de Brasília

BRASÍLIA, DF

2019

*Dedico este trabalho a minha mãe
Noelia, que por muitas vezes abriu
mão de seus sonhos para realizar
os meus.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ser tão grandioso e me abençoar constantemente de maneira inexplicável.

Aos meus pais, Noelia e Moizes, que estiveram comigo nessa árdua caminhada e que me ensinaram o valor da persistência e da humildade. Além disso, por me moldar no ser que me tornei.

Aos meus familiares que sempre estiveram disponíveis. Em especial à minha tia Marizete e minha vó Hilda, por ter me adotado desde a graduação.

À Amanda Lyrio por ser minha companheira de sempre e que, sem ela, talvez não alcançaria todas as conquistas que tive.

À professora Simone Seixas, minha eterna gratidão por ter como amiga uma pessoa que tenho como exemplo de vida.

À Ana Claudia Godoy, por ser minha amiga, minha bússola nessa caminhada e por ser um porto seguro, indo muito além de ser minha coorientadora.

À José Martins, por ser amigo e ser responsável por muitas coisas que deram certo nesse tempo do mestrado.

Ao meu orientador, professor Maurício por ter me ensinado durante todo esse tempo e me dado a honra de aprender todos os dias com um epidemiologista de renome.

À Thalita, Sarah e Cinthia que sempre me ajudaram e tornaram minha caminhada mais leve e agradável.

À todos os integrantes do Núcleo de Epidemiologia e Saúde da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia e ao Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação – NUPPIIM, por serem parceiros em todos os momentos.

À todos da Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde por possibilitar um aprendizado ímpar durante todo esse tempo.

Aos integrantes do Laboratório de Pesquisas sobre Saúde Baseada em Evidências e Comunicação Científica, pelos momentos de aprendizado e contribuição.

À todos os meus amigos que sempre me apoiaram e me motivaram a seguir em frente.

À todos os colegas da Saúde Coletiva.

RESUMO

Objetivo: o objetivo deste trabalho é investigar a relação entre nível de hemoglobina glicada materna, em mulheres não diabéticas, e peso ao nascer.

Método: estudo transversal, desenvolvido em três municípios do Nordeste, envolvendo mães de recém-nascidos vivos. O período da coleta de dados ocorreu entre março de 2011 e janeiro de 2012. Considerou-se o nível de hemoglobina glicada (HbA1c) materna como exposição e o peso ao nascer como desfecho estudado. Realizou-se a verificação de linearidade entre a exposição e o desfecho. Foi também avaliada a colinearidade entre as variáveis dependentes usando a matriz de correlação policórica e empregado a regressão linear múltipla com níveis hierárquicos de covariáveis.

Resultados: na análise de regressão linear bruta, evidenciou-se que, a cada percentual de hemoglobina glicada houve aumento de 132,84 gramas, esses valores permaneceram estatisticamente significantes após realização da regressão ajustada para covariáveis consideradas no modelo hierárquico, e no modelo final para cada unidade percentual de hemoglobina glicada a elevação no peso do recém-nascido foi 164,84g.

Conclusão: níveis elevados de hemoglobina glicada materna aumentam o peso do recém-nascido podendo ser utilizado como um indicador prognóstico na gravidez, evidenciando a necessidade de maior monitoramento desta variável em gestantes.

Descritores: Gestantes, Peso ao Nascer, Hemoglobina A Glicada, Saúde Pública

ABSTRACT

Objective: the objective of this study is to investigate the relationship between maternal glycosylated hemoglobin level in non-diabetic women and birth weight.

Method: the cross-sectional study, developed in three municipalities in the Northeast, involving mothers of live newborns. The data collection period occurred between March 2011 and January 2012. The level of maternal glycosylated hemoglobin (HbA1c) was considered as exposure and birth weight as the outcome studied. The linearity between the exposure and the outcome was verified. The collinearity between the dependent variables was also evaluated using the polyclonal correlation matrix and the multiple linear regression was used with hierarchical levels of covariates.

Results: in the crude linear regression analysis, it was evidenced that, for each percentage of glycosylated hemoglobin, there was an increase of 132.84 grams, these values remained statistically significant after the regression adjusted for covariates considered in the hierarchical model, and in the final model for each percentage unit of glycosylated hemoglobin the increase in newborn weight was 164.84g.

Conclusion: high levels of maternal glycosylated hemoglobin increase the weight of the newborn and can be used as a prognostic indicator in pregnancy, evidencing the need for greater monitoring of this variable in pregnant women.

Key words: Pregnant Women, Birth Weight, Glycosylated Hemoglobin A, Public Health

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Número (n) e percentual (%) das características sociodemográficas e aspectos clínicos gestacionais da amostra (n=1142) | 23 |
| Tabela 02. Mediana e média das características de variáveis contínuas da amostra (n=1142) | 23 |
| Tabela 3 – Regressão linear bruta e ajustada de hemoglobina glicada (HbA1c) com peso ao nascer (gramas). (n=1142) | 24 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. APRESENTAÇÃO | 9 |
| 1.1 Glicemia materna | 10 |
| 1.2 Peso ao nascer | 11 |
| 1.3 Relação entre nível glicêmico materno e peso ao nascer. | 12 |
| 1.4 REFERÊNCIAS | 13 |
| 2. OBJETIVO | 16 |
| 3. ARTIGO: NÍVEL DE HEMOGLOBINA GLICADA EM MULHERES NÃO-DIABÉTICAS E PESO AO NASCER | 17 |
| 3.1 INTRODUÇÃO | 17 |
| 3.2 MÉTODOS | 18 |
| 3.2.1 Delineamento e contexto do estudo | 18 |
| 3.2.2 Tamanho da amostra | 19 |
| 3.2.3 Critérios de elegibilidade | 19 |
| 3.2.4 Procedimentos de coleta de dados | 19 |
| 3.2.5 Procedimentos de análise estatística | 20 |
| 3.2.6 Aspectos éticos | 21 |
| 3.3 RESULTADOS | 21 |
| 3.4 DISCUSSÃO | 23 |
| 3.4.4 Resultados principais | 23 |
| 3.4.5 Comparação entre os estudos | 24 |
| 3.4.3 Plausibilidade biológica | 24 |
| 3.4.4 Relevância clínica | 24 |
| 3.4.5 Fortalezas | 24 |
| 3.4.6 Limitações | 25 |
| 3.5 CONCLUSÃO | 25 |
| 3.6 REFERÊNCIAS | 25 |
| 4. ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira | 29 |
| 5. ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA da Universidade Estadual de Feira de Santana | 30 |

1. APRESENTAÇÃO

Os termos grande para idade gestacional e macrossomia são utilizados para definir o crescimento excessivo em recém-nascidos, entretanto, diferem entre si, pois um refere-se ao peso maior que o percentil 90 para a idade gestacional e o outro ao peso absoluto maior que 4000g, respectivamente (1).

Estima-se que 9% a 15% de todos os partos são de recém-nascidos grande para idade gestacional e/ou com macrossomia (2, 3). Destaca-se que esse agravo tem sido foco de diversos estudos (4-8) devido ao seu potencial de gerar desfechos desfavoráveis, tanto para mulher (2, 9-11) quanto para o recém-nascido (2, 4, 5, 7, 12). Desse modo, busca-se cada vez mais identificar os fatores associados ao referido desfecho.

Sabe-se que a elevação do peso ao nascer é de origem multicausal e que podem ser influenciado por condições maternas como obesidade, idade avançada, multiparidade, bem como nível glicêmico e diabetes que são os principais fatores de risco para a ocorrência da macrossomia (1, 2, 4, 7, 13).

Desta forma, é importante ressaltar que o controle glicêmico é uma das medidas mais efetivas na prevenção deste desfecho(14), porém, ainda, não é consenso o método a ser empregado para o rastreamento de mulheres com glicemia elevada, diante da variedade de exames disponíveis, como por exemplo, o uso da hemoglobina glicada (15). Existem poucos estudos que avaliem a diabetes gestacional com este método, sendo importante mencionar que este exame de diagnóstico é útil para rastreamento e controle glicêmico.

Assim, sabe-se que há baixa produção de evidência robusta e ausência de estudos locais que avaliam a relação do nível de hemoglobina materna por meio da hemoglobina glicada e peso ao nascer, justifica-se a realização do presente trabalho como produção da dissertação do mestrado. O qual visa analisar a associação dos níveis glicêmicos materno, mensurados por meio da hemoglobina glicada em mulheres sem diagnóstico prévio de diabetes e o peso ao nascer. Para tanto, foi elaborado um artigo sobre o tema, que está disponível na seção 3 desta dissertação.

1.1 GLICEMIA MATERNA

Quando há qualquer grau de intolerância à glicose detectado durante a gestação, sem diagnóstico prévio de diabetes, denomina-se diabetes mellitus gestacional (16, 17).

O diagnóstico ainda não é bem definido e possui uma gama de critérios sendo discutidos (18), porém, a Organização Mundial de Saúde (OMS) (19) indica que, quando a glicose plasmática em jejum é de 92 a 125mg/dL, ou glicose plasmática de 180mg/dL ou 153 a 199 mg/dL, após 2 horas de administração de uma carga oral de 75 gramas da referida substância, é realizado diagnóstico da diabetes gestacional. Também, são empregados aspectos da história de saúde da gestante para fechamento do diagnóstico, como índice de massa corporal superior a 30kg/m², histórico familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional anterior e outros.

A diabetes gestacional apresenta condições metabólicas semelhantes ao diabetes mellitus tipo II e apesar da maioria das vezes desaparecer após o parto, gestantes com esse diagnóstico apresentam maior risco de desenvolver a diabetes tipo II posteriormente, além ser mais propensa para desenvolver doença cardiovascular e obesidade (20, 21).

Sabe-se que na gestação, diversas alterações fisiológicas ocorrem no corpo da gestante para suprir as necessidades fetais. Dentre elas, há adaptações na sensibilidade à insulina que eleva os níveis de glicose na corrente sanguínea e, conseqüentemente, será transportada através da placenta para demandas do feto. Porém, em algumas situações há uma disfunção das células β , que aumenta a resistência à insulina em situações normais da gestação. Esse evento gera uma produção excessiva desse hormônio e pode exaurir as células ao longo do tempo, contribuindo para o aumento deste agravo na população de mulheres grávidas (22).

Estudos sugerem que, tanto a diabetes gestacional quanto a tipo II possuem uma patogênese comum e que na gestação, esta representa um estágio inicial na disfunção progressiva das células β pancreáticas, porém os mecanismos ainda não são totalmente compreendidos (20, 22).

A prevalência de diabetes varia de acordo com o critério adotado (18), porém estima-se que a prevalência mundial da diabetes gestacional é 16,9% e que 90% destes casos ocorrem em países de média e baixa renda (22-24). Também, importante ressaltar que diante dessa frequência, há ainda a estimativa que 25% dos

casos não são diagnosticados (25-27). No Brasil, a prevalência de diabetes gestacional é de 18%, superando a média mundial (28).

Além desta alta prevalência, é importante mencionar que este agravo está associado a diversos desfechos desfavoráveis, desde o aumento do risco de lacerações, ruptura uterina, hemorragia pós-parto e agravos que podem levar à morte materna (2, 9-11), essa está também associada a hipoglicemia no recém-nascido, aumento da necessidade de cuidados intensivos, distorcia de ombro, aumento das chances de desenvolver distúrbios metabólicos na infância e principalmente alterações relacionadas ao peso do recém-nascido, como os grandes para idade gestacional e/ou macrossômicos (2, 4, 5, 7, 12).

1.2 PESO AO NASCER

O peso ao nascer é um importante indicador de saúde, seja o baixo peso, definido quando inferior a 2500 gramas, ou o peso elevado, quando se apresenta maior que o percentil 90 para idade gestacional ou superior a 4000 gramas, denominando esta situação como grande para idade gestacional e macrossomia, respectivamente (1, 29). Ambas as situações são bastante estudadas, pois possuem relação com complicações e desfechos indesejados para saúde (2, 9-11).

Estima-se que essa situação é encontrada em 9 a 15% de todos os partos no mundo (2). No Brasil os dados são escassos e a estimativa disponível é somente para recém-nascido acima de 4000g, na ordem de 5,1%, com 422.069 recém-nascidos macrossômicos entre os anos de 2012 a 2014 (30).

No crescimento fetal, diversos fatores estão envolvidos, como a capacidade da mãe em fornecer nutrientes e hormônios necessários para o desenvolvimento da criança durante a gravidez (3). As alterações ocorridas no corpo da gestante, como o aumento da produção da insulina e elevação dos níveis glicêmicos, associados à permeabilidade facilitada da placenta, aumento da expressão de hormônios do crescimento e supressão de outras proteínas de controle, contribuem para o adequado crescimento do feto. Entretanto, quando há uma desordem nesse processo, ocorre um depósito exacerbado de glicose e hormônios, provocando elevação do peso e, conseqüentemente, recém-nascidos macrossômicos (7, 22, 31-33).

A diabetes mellitus gestacional é um fator de risco clínico conhecido associado à macrosomia (1, 2, 4, 7, 13), o que eleva a importância de estudos acerca do tema, pois esta alteração é passível de prevenção e controle.

1.3 RELAÇÃO ENTRE NÍVEL GLICÊMICO MATERNO E PESO AO NASCER.

A glicemia materna leva ao aumento do peso e isto tem sido evidenciado por meio de diversos estudos de diferentes metodologias (33-43).

O controle dos níveis glicêmicos apresenta resultados favoráveis na diminuição da incidência de macrosomia ou recém-nascidos grandes para idade gestacional (44, 45). Para isso, se faz necessário a identificação de marcadores de risco e a utilização de exames complementares.

O uso de exames como indicadores de controle glicêmico é de suma importância pois exhibe os parâmetros que as gestantes devem permanecer e a eficácia das medidas empregadas. A hemoglobina glicada (HbA1c) tem sido empregada neste processo pois reflete o status glicêmico dos últimos 30 a 60 dias anteriores, caracterizando-se como um importante aliado na prevenção de desfechos desfavoráveis como elevação exacerbada do peso do recém-nascido (46).

1.4 REFERÊNCIAS

1. Silasi M. Fetal Macrosomia. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care*: Elsevier; 2018. p. 460-. e1.
2. Abramowicz JS, Ahn J. Fetal macrosomia. *UpToDate*. 2018.
3. Simmons R. Chapter 6 - Abnormalities of Fetal Growth. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. *Avery's Diseases of the Newborn (Ninth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 51-9.
4. ACOG The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):e195-e209.
5. Lloreda-Garcia JM, Sevilla-Denia S, Rodriguez-Sanchez A, Munoz-Martinez P, Diaz-Ruiz M. Perinatal outcome of macrosomic infants born to diabetic versus non-diabetic mothers. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(8):409-13.
6. Morrens A, Verhaeghe J, Vanhole C, Devlieger R, Mathieu C, Benhalima K. Risk factors for large-for-gestational age infants in pregnant women with type 1 diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):162.
7. Araujo Júnior E, Peixoto AB, Zamarian ACP, Elito Júnior J, Tonni G. Macrosomia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017;38:83-96.
8. Ladfors L, Shaat N, Wiberg N, Katararou A, Berntorp K, Kristensen K. Fetal overgrowth in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187917.
9. Filippi V, Chou D, Ronsmans C, Graham W, Say L. Levels and causes of maternal mortality and morbidity. *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health Disease Control Priorities*. 2016;3:51-70.
10. Gulumser C, Engin-Ustun Y, Keskin L, Celen S, Sanisoglu S, Karaahmetoglu S, et al. Maternal mortality due to hemorrhage: population-based study in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018:1-7.
11. Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, Özcan A, Çelen Ş, et al. Changing trends in the Turkish maternal deaths, with a focus on direct and indirect causes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;234:21-5.
12. Kim T, Vogel RI, Das K. Risk Factors for Shoulder Dystocia at a Community-Based Hospital [4C]. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;129:31S.
13. Hughes AE, Nodzanski M, Beaumont RN, Talbot O, Shields BM, Scholtens DM, et al. Fetal Genotype and Maternal Glucose Have Independent and Additive Effects on Birth Weight. *Diabetes*. 2018;67(5):1024-9.

14. Hernandez TL. Glycemic targets in pregnancies affected by diabetes: historical perspective and future directions. *Curr Diab Rep.* 2015;15(1):565.
15. Young BC, Ecker JL. Fetal macrosomia and shoulder dystocia in women with gestational diabetes: risks amenable to treatment? *Curr Diab Rep.* 2013;13(1):12-8.
16. ADA American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(suppl 1):s103.
17. WHO World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.
18. Agarwal MM, Dhatt GS, Othman Y. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG. *J Diabetes Complications.* 2015;29(4):544-9.
19. WHO World Health Organization. WHO recommendation on the diagnosis of gestational diabetes in pregnancy | RHL 2018.
20. Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China. *Clin Chim Acta.* 2017;468:60-70.
21. Zajdenverg L, Negrato CA. Gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes: same disease in a different moment of life? Maybe not. *Archives of Endocrinology and Metabolism.* 2017;61:208-10.
22. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences.* 2018;19(11):3342.
23. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Current diabetes reports.* 2016;16(1):7.
24. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):176-85.
25. Krug EG. Trends in diabetes: sounding the alarm. *The Lancet.* 2016;387(10027):1485-6.
26. WHO World Health Organization. WHO recommendation on the diagnosis of gestational diabetes in pregnancy 2016.
27. Jones LV, Ray A, Moy FM, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:Cd009613.
28. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. 2016.

29. Unicef. World Health Organization. Low birthweight: country, regional and global estimates. 2004.
30. Nascimento Md, Pereira DF, Lopata C, Oliveira CLF, Moura AAd, Mattos MJdS, et al. Trends in the Prevalence of Live Macrosomic Newborns According to Gestational Age Strata, in Brazil, 2001-2010, and 2012-2014. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2017;39:376-83.
31. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(2):111-8.
32. Martino J, Sebert S, Segura MT, Garcia-Valdes L, Florido J, Padilla MC, et al. Maternal Body Weight and Gestational Diabetes Differentially Influence Placental and Pregnancy Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):59-68.
33. Patenaude J, Lacerte G, Lacroix M, Guillemette L, Allard C, Doyon M, et al. Associations of Maternal Leptin with Neonatal Adiposity Differ according to Pregravid Weight. *Neonatology*. 2017;111(4):344-52.
34. He XJ, Qin FY, Hu CL, Zhu M, Tian CQ, Li L. Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):729-35.
35. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2016;354:i4694.
36. Roeckner JT, Sanchez-Ramos L, Jijon-Knupp R, Kaunitz AM. Single abnormal value on 3-hour oral glucose tolerance test during pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):287-97.
37. Wang HQ, Lai HL, Li Y, Liu QF, Hu S, Li L. The Relationship between Maternal Gestational Impaired Glucose Tolerance and Risk of Large-for-Gestational-Age Infant: A Meta-Analysis of 14 Studies. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):264-9.
38. Viecceli C, Remonti L, Hirakata V, Mastella L, Gnielka V, Oppermann M, et al. Weight gain adequacy and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a meta-analysis. *Obesity reviews*. 2017;18(5):567-80.
39. Sacks DA, Liu AI, Wolde-Tsadik G, Amini SB, Huston-Presley L, Catalano PM. What proportion of birth weight is attributable to maternal glucose among infants of diabetic women? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(2):501-7.

40. Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszynska MB, Jaskot B, Kuczynska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(3):405-10.
41. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):672.e1-4.
42. Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. *Int J Womens Health.* 2011;3:367-73.
43. Katon J, Reiber G, Williams MA, Yanez D, Miller E. Antenatal haemoglobin A1c and risk of large-for-gestational-age infants in a multi-ethnic cohort of women with gestational diabetes. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2012;26(3):208-17.
44. Nader P, Ribeiro E, Nomura R, Vieira S. Recém-nascido macrossômico. *Projeto Diretrizes—Associação Médica Brasileira.* 2011.
45. ADA American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S137.
46. Hashimoto K, Koga M. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. *World journal of diabetes.* 2015;6(8):1045.

2. OBJETIVO

- Investigar a relação entre nível de hemoglobina glicada materna, em mulheres não diabéticas, e peso ao nascer.

3. ARTIGO: NÍVEL DE HEMOGLOBINA GLICADA EM MULHERES NÃO-DIABÉTICAS E PESO AO NASCER

3.1 INTRODUÇÃO

A macrosomia fetal, definida como elevação do peso ao nascer acima de 4000 gramas, tem sido objeto de diversos estudos devido as potenciais injúrias que essa condição pode conferir tanto ao recém-nascido quanto à mulher (1-5).

O peso elevado ao nascer está altamente associado à necessidade de cuidados intensivos para o recém-nascido (1, 3, 5-7). Para a mulher, há maior risco de lacerações, ruptura uterina e hemorragia pós-parto. Tais fatores podem incrementar a mortalidade neonatal e materna (6, 8-10).

Por outro lado, já está estabelecido que a glicemia materna representa um dos principais determinantes no peso do recém-nascido (5, 11). Acredita-se que devido à liberação fetal de insulina em excesso, a qual atua de forma semelhante ao hormônio do crescimento, há um aumento da deposição de gordura fetal, promovendo o risco de crescimento exacerbado do recém-nascido (6, 12).

Ressalta-se que níveis altos de glicemia respondem por 8% das mortes em mulheres e que a frequência desta condição, entre 1980 e 2014, aumentou em 60% população feminina. Já em relação ao diabetes gestacional, estima-se que uma em cada 25 gestantes desenvolve este agravo e que até 25% dos casos não são diagnosticados na gestação (13-15). A expressiva magnitude desse evento pode ser responsável por grande parcela da frequência de recém-nascidos com elevado peso ao nascer cuja estimativa de ocorrência mundial é da ordem de 9% a 15% (6).

Considerando as complicações do peso elevado ao nascer e dos altos níveis glicêmicos em gestantes, justifica-se o desenvolvimento de estudos que utilizem métodos consistentes para verificar, de forma mais precisa, a relação destes fatores, visando intervenções efetivas. Assim, o objetivo deste trabalho é investigar a relação entre nível de hemoglobina glicada materna, em mulheres não diabéticas, e peso ao nascer.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Delineamento e contexto do estudo

Trata-se de um estudo transversal, de aspecto analítico desenvolvido no Hospital Inácia Pinto dos Santos (Feira de Santana-BA), na Maternidade Municipal de Juazeiro (Juazeiro-BA) e no Hospital Dom Malan - Instituto de Medicina Integral

Professor Fernando Figueira (Petrolina-PE), envolvendo mães de recém-nascidos vivos. O período da coleta de dados ocorreu entre março de 2011 e janeiro de 2012.

3.2.2 Tamanho da amostra

O tamanho amostral foi calculado conforme medidas apresentadas no estudo de (16). Desse modo, adotou-se o coeficiente de correlação de 0,036 entre o nível de hemoglobina glicada da puérpera e o peso do recém-nascido. Além disso, os parâmetros empregados para o cálculo amostral foram: poder de 80%, nível de confiança de 95%, erro alfa de 5% e acréscimo de 20% de perdas. O tamanho mínimo estimado foi 385 participantes.

3.2.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídas todas as mães de recém-nascidos nas unidades hospitalares supracitadas, que aceitaram participar da pesquisa durante o período de coleta de dados. As mães de recém-nascidos com distúrbios hemorrágicos no terceiro trimestre, com diabetes pré-gestacional, malformação congênita e gestação múltipla foram excluídas.

3.2.4 Procedimentos de coleta de dados

As participantes foram submetidas a entrevista com questões referentes a sua condição de saúde. As covariáveis foram divididas em dois blocos: **1) Sociodemográfico** - idade da mãe (em anos), cor da pele (branca e parda/preta), escolaridade (anos de estudo), renda familiar (salário mínimo), ocupação (trabalho remunerado e desempregada/estudante), situação conjugal (casada/união estável e solteira/viúva), densidade domiciliar (número de pessoas), paridade (número de gestações), tabagismo durante a gestação (sim e não), consumo de bebida alcoólica durante a gestação (sim e não), número de consultas de pré-natal; **2) Aspectos clínicos gestacionais** – Índice de Massa Corporal pré-gestacional (17), infecção urinária (sim e não), hipertensão (sim e não), pré-eclâmpsia (sim e não), pré-natal de alto risco (sim e não), idade gestacional (semanas de gestação) e sexo do recém-nascido (masculino e feminino).

Em seguida, foi realizado a coleta sanguínea por profissional de saúde treinado. Esse exame foi executado com o emprego de sistema de conexão a vácuo, com 3ml de sangue para um tubo de ensaio contendo EDTA, obtendo amostras padronizadas para avaliar o nível glicêmico materno por meio da hemoglobina glicada (HbA1c). As amostras foram acondicionadas em temperatura entre dois e oito graus *Celsius* e encaminhadas para o laboratório de análise clínicas específicas.

Para dosagem de HbA1c, foi utilizado o método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*), que é certificado pelo Programa Nacional de Normalização da Glicohemoglobina (18).

As informações referentes ao peso dos recém-nascidos, foram coletadas do registro de nascimento (Declaração de Nascido Vivo).

3.2.5 Procedimentos de análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva dos dados, com frequências relativas e absolutas. Considerou-se o nível de hemoglobina glicada (HbA1c) materna como exposição e o peso ao nascer como desfecho estudado. Realizou-se a verificação de linearidade entre a exposição e o desfecho. Foi também avaliada a colinearidade entre as variáveis dependentes usando a matriz de correlação policórica. Posteriormente, a regressão linear múltipla foi empregada. Foram adotados dois níveis hierárquicos de covariáveis: 1) Fatores sociodemográficos e 2) Aspectos clínicos. Dessa forma, inicialmente, foram construídos dois modelos.

No modelo 01 foi incluída a exposição principal (HbA1c) ao lado das covariáveis idade da mãe, cor da pele (branca e parda/preta), escolaridade (anos de estudo), renda (salário mínimo), ocupação (trabalho remunerado ou desempregada/estudante), situação conjugal (casada/união estável e solteira/viúva), densidade domiciliar (número de pessoas), paridade (número de gestações), tabagismo durante a gestação (sim e não), consumo de álcool durante a gestação (sim e não), número de consultas pré-natais. No modelo 2 foram incluídas a exposição principal, as covariáveis que apresentaram significância ($p\text{-valor} \leq 0,20$) no modelo 1, além daqueles referentes aos aspectos clínicos (paridade (número de gestações), IMC pré-gestacional, infecção urinária (sim e não), hipertensão (sim e não), pré-eclâmpsia (sim e não), pré-natal de risco (sim e não), idade gestacional (meses de gestação) e sexo do recém-nascido (masculino e feminino))(1, 5, 6).

O modelo final foi composto pelas covariáveis, que apresentaram significância estatística $\leq 20\%$ no primeiro nível hierárquico, bem como por aquelas que apresentaram, no segundo nível hierárquico, significância de 5%, ao lado da exposição principal (HbA1c). O teste estatístico empregado para avaliar a qualidade do modelo foi verificado por meio da avaliação da máxima verossimilhança, por meio do teste AIC e BIC. Para os procedimentos de análise dos dados foi utilizado o software Stata®, versão 15.

3.2.6 Aspectos éticos

Este trabalho obteve aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira e da Universidade Estadual de Feira de Santana com os números de registro 2215/11 e 048/2009, respectivamente.

3.3 RESULTADOS

A amostra foi constituída por 1142 gestantes com média de idade de 22 anos ($\pm 7,2$) com intervalo de 10 a 46 anos e idade gestacional média de 39 ($\pm 3,1$) semanas, com o intervalo de 18 a 44 semanas. Amostra predominantemente preta/parda, 84,83%, com escolaridade média de oito anos de estudo. A renda média das puérperas foi de 1,2 salários mínimos, e 50,45% eram desempregadas/estudantes. Em 84,43%, a situação conjugal era de casada/união estável, com densidade domiciliar média de 4 pessoas. (Tabela 01 e 02).

De acordo com o IMC (índice de massa corporal) pré-gestacional, a mediana foi na ordem de 21,3 kg/m² com média de 2 gestações anteriores, uso de cigarro na gestação presente em 6,65% e de álcool em 12% da amostra. (Tabela 01 e 02)

Ao que se refere às características gestacionais e de comorbidades, 41,42% apresentaram infecção urinária na gestação e 15,50% apresentaram hipertensão. A pré-eclâmpsia esteve presente em 3,50%, em 24,08% a gravidez foi considerada de risco e a média de consultas pré-natais foram de 5 consultas. O nível médio de hemoglobina glicada foi 5,3 e o sexo do recém-nascido foi masculino em 64,27% da amostra (Tabela 1 e 2).

Tabela 1 – Número (n) e percentual (%) das características sociodemográficas e aspectos clínicos gestacionais da amostra (n=1142)

| Variáveis | n | (%) |
|--|-----|------|
| Raça/cor Preta/Parda* ⁴¹ | 934 | 84,8 |
| Desempregada/estudante* ²⁴ | 564 | 50,4 |
| Solteira/divorciada/viúva* ⁵ | 177 | 15,6 |
| Infecção urinária | 473 | 41,4 |
| Fumou na gestação | 76 | 6,6 |
| Usou álcool durante a gestação | 137 | 12,0 |
| Hipertensão durante a gestação | 177 | 15,5 |
| Gravidez de risco* ¹⁸⁰ | 275 | 24,1 |
| Pré-eclâmpsia | 40 | 3,5 |
| Sexo do feminino do recém-nascido* ¹⁴ | 403 | 35,7 |

*número de observações perdidas para cada covariável.

Tabela 02. Mediana e média das características de variáveis contínuas da amostra (n=1142)

| Variáveis | Mediana | Min-Máx | Média | Desvio padrão |
|--|---------|-----------|--------|---------------|
| Idade (anos) | 22 | 10-46 | 23,1 | ±7,2 |
| Idade gestacional (semanas)* ⁸⁴ | 39 | 18-44 | 37,8 | ±3,1 |
| Escolaridade (anos de estudo)* ²⁷⁰ | 8 | 0-15 | 8,1 | ±3,2 |
| Renda (salário mínimo)* ²⁷⁷ | 1 | 0,5-8 | 1,2 | ±0,8 |
| Nº de pessoas no domicílio* ¹⁹ | 4 | 1-20 | 4,7 | ±2 |
| IMC pré gestacional (Kg/m ²)* ³¹⁷ | 21,3 | 10,1-49,9 | 21,5 | ±5,6 |
| Nº de gestações anteriores* ¹⁵ | 2 | 0-13 | 2,2 | ±1,7 |
| Nº de consultas pré-natais* ¹²⁹ | 6 | 0-17 | 5,9 | ±2,8 |
| Peso do recém-nascido (gramas) | 3050 | 660-5185 | 2890,0 | ±792,8 |
| Hemoglobina glicada materna (%) | 5,3 | 2,6-8 | 5,3 | ±0,5 |

*número de observações perdidas para cada covariável.

Na análise de regressão linear, evidenciou-se que, a cada percentual de hemoglobina glicada houve aumento de 132,84 gramas (IC^{95%}39,75-225,93; p-valor 0,005) no recém-nascido. Esses valores permaneceram estatisticamente significantes após realização da regressão ajustada para o modelo 1 que continha as variáveis idade da mãe, cor da pele, escolaridade, renda, ocupação, situação conjugal, densidade domiciliar, paridade, tabagismo durante a gestação, consumo de bebida alcoólica durante a gestação, número de consultas pré-natais e classe social. Após este ajuste, a regressão apresentou acréscimo de 151,41 gramas de peso (IC^{95%}52,88-249,93; p-valor 0,003) dos recém-nascidos a cada percentual de hemoglobina glicada. Ao realizar o ajuste para o modelo 2 com as variáveis idade da mãe, paridade, IMC pré-gestacional, infecção urinária, hipertensão, pré-eclâmpsia, pré-natal de risco, idade gestacional, sexo do recém-nascido, e cor da pele, estimou-

se ainda um acréscimo de 5,84 gramas de peso (p-valor 0,007) no recém-nascido se comparado ao modelo 1. Após os últimos ajustes, no modelo final para cada unidade percentual de hemoglobina glicada a elevação no desfecho foi 164,54 g IC95% 51,42; 277,66) (Tabela 03).

A avaliação de colinearidade apresentou que o modelo utilizado foi considerado bom.

Tabela 3 – Regressão linear bruta e ajustada de hemoglobina glicada (HbA1c) com peso ao nascer (gramas). (n=1142)

| | Coefficiente Beta | IC (95%) | p-valor |
|---------------------|--------------------------|-----------------|----------------|
| Bruta | 132,8 | 39,7; 225,9 | 0,005 |
| Modelo 1 | 151,4 | 52,9; 249,9 | 0,003 |
| Modelo 2 | 157,2 | 43,0; 271,4 | 0,007 |
| Modelo final | 164,5 | 51,4; 277,7 | 0,004 |

Modelo 1: ajustada para idade da mãe, cor da pele (branca e parda/preta); escolaridade (anos de estudo); renda (salário mínimo); ocupação (trabalho remunerado ou desempregada/estudante); situação conjugal (casada/união estável e solteira/viúva); densidade domiciliar (número de pessoas); paridade (número de gestações); tabagismo durante a gestação (sim e não); consumo de álcool durante a gestação (sim e não); número de consultas pré-natais e classe social (A, B, C, D e E).

Modelo 2: ajustada para idade da mãe; paridade (número de gestações); IMC pré-gestacional; infecção urinária (sim e não); hipertensão (sim e não); pré-eclâmpsia (sim e não); pré-natal de risco (sim e não); idade gestacional (meses de gestação); sexo do recém-nascido (masculino e feminino) e cor da pele (branca e preta/parda).

Modelo final: Ajustada para idade da mãe; paridade (número de gestações); IMC pré-gestacional; idade gestacional (meses de gestação) e sexo do recém-nascido (masculino e feminino).

3.4 DISCUSSÃO

3.4.4 Resultados principais

Este estudo evidenciou, com significância estatística, que a cada unidade percentual de hemoglobina glicada entre gestantes sem diagnóstico de diabetes pré-gestacional, houve aumento de 164,84 gramas, após ajustes para idade da mãe; paridade (número de gestações); IMC pré-gestacional; idade gestacional (meses de gestação) e sexo do recém-nascido (masculino e feminino).

3.4.5 Comparação entre os estudos

Não foram encontrados trabalhos que utilizaram a dosagem de hemoglobina glicada para determinar o nível glicêmico em gestantes sem histórico de diabetes pré-gestacional. No entanto, diversos estudos de síntese que empregaram métodos de diagnóstico diferentes daquele aqui utilizado, também indicaram associação entre hiperglicemia e elevação do peso ao nascer, corroborando os achados deste trabalho (19-23). A maioria dos estudos prévios (24-29) utilizou o teste oral de tolerância a glicose, que embora seja universalmente indicado para diagnóstico de alteração de nível glicêmico (30) não é capaz de realizar uma avaliação retrospectiva da condição glicêmica da gestante, como ocorre com a hemoglobina glicada (18).

3.4.3 Plausibilidade biológica

A associação do nível glicêmico materno com elevação do peso ao nascer, justifica-se porque a placenta possui uma circulação por difusão facilitada, o que contribui para hiperglicemia fetal, que estimula diversas mudanças placentárias como expressão de diversas proteínas como a insulina e conseqüentemente, a elevação do peso, visto que este hormônio anabólico aumenta a síntese de proteínas e lipídios (31, 32).

Importante mencionar que outros fatores podem estar relacionados com o desfecho estudado, evidenciando que o aumento na expressão de proteínas e supressão de outras podem estar relacionados ao aumento do peso fetal (29, 32).

3.4.4 Relevância clínica

De acordo com os achados, ressalta-se a importância da realização efetiva do controle glicêmico em mulheres sem histórico de diabetes pré-gestacional visando uma redução de elevação de peso ao nascer excessivo, bem como das conseqüências advindas desse desfecho gestacional (33).

3.4.5 Fortalezas

Como fortaleza do presente trabalho, pode-se citar a amostra robusta quanto comparada a outros estudos (16, 34), bem como, a adoção de método padronizado de diagnóstico do nível glicêmico materno para todas as participantes, avaliado por

meio da hemoglobina glicada, diferente do que ocorreu em outros estudos, a exemplo Penney (16).

Outro ponto fortalecedor deste trabalho, diz respeito a análise hierarquizada que permitiu uma distribuição das covariáveis em níveis de proximidade com as variáveis de exposição e desfecho. Em outras palavras, a modelagem hierarquizada, em comparação a regressão tradicional, oferece vantagens ao sistematizar um modelo explicativo na tentativa de revelar os efeitos das covariáveis sobre a associação entre dosagem de hemoglobina glicada e peso ao nascer, respeitando as diferenças da natureza das covariáveis que foram agrupadas em dois níveis: sociodemográfico e aspectos clínicos gestacionais.

3.4.6 Limitações

Como limitação, é importante mencionar ausência de tratamento para um potencial confundidora - ganho de peso gestacional excessivo, a qual, em tese, pode estar associada tanto a hiperglicemia quanto a elevação anormal do peso ao nascer. Assim, recaem sobre os resultados o ônus de um possível viés de confundimento de difícil refutação. Outro fator limitante diz respeito a generalizabilidade dos achados, uma vez participaram mulheres dos hospitais públicos das cidades envolvidas, sem garantias de representatividade de indivíduos de outros estratos sociais.

3.5 CONCLUSÃO

Assim, este trabalho conclui que níveis elevados de hemoglobina glicada materna aumentam o peso do recém-nascido podendo ser utilizado como um indicador prognóstico na gravidez, evidenciando a necessidade de maior monitoramento desta variável em gestantes, a fim evitar desfechos desfavoráveis como elevação anormal de peso ao nascer.

3.6 REFERÊNCIAS

1. ACOG The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):e195-e209.

2. Morrens A, Verhaeghe J, Vanhole C, Devlieger R, Mathieu C, Benhalima K. Risk factors for large-for-gestational age infants in pregnant women with type 1 diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):162.
3. Lloreda-Garcia JM, Sevilla-Denia S, Rodriguez-Sanchez A, Munoz-Martinez P, Diaz-Ruiz M. Perinatal outcome of macrosomic infants born to diabetic versus non-diabetic mothers. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(8):409-13.
4. Ladfors L, Shaat N, Wiberg N, Katararou A, Berntorp K, Kristensen K. Fetal overgrowth in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187917.
5. Araujo Júnior E, Peixoto AB, Zamarian ACP, Elito Júnior J, Tonni G. Macrosomia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017;38:83-96.
6. Abramowicz JS, Ahn J. Fetal macrosomia. *UpToDate*. 2018.
7. Kim T, Vogel RI, Das K. Risk Factors for Shoulder Dystocia at a Community-Based Hospital [4C]. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;129:31S.
8. Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, Özcan A, Çelen Ş, et al. Changing trends in the Turkish maternal deaths, with a focus on direct and indirect causes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;234:21-5.
9. Gulumser C, Engin-Ustun Y, Keskin L, Celen S, Sanisoglu S, Karaahmetoglu S, et al. Maternal mortality due to hemorrhage: population-based study in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018:1-7.
10. Filippi V, Chou D, Ronsmans C, Graham W, Say L. Levels and causes of maternal mortality and morbidity. *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health Disease Control Priorities*. 2016;3:51-70.
11. Hughes AE, Nodzanski M, Beaumont RN, Talbot O, Shields BM, Scholtens DM, et al. Fetal Genotype and Maternal Glucose Have Independent and Additive Effects on Birth Weight. *Diabetes*. 2018;67(5):1024-9.
12. Lee VR, Niu B, Kaimal A, Caughey AB. Induction of Labor for Suspected Macrosomia: A Cost-Effectiveness Analysis [325]. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125:103S.
13. WHO World Health Organization. *Global report on diabetes*. 2016.
14. Krug EG. Trends in diabetes: sounding the alarm. *The Lancet*. 2016;387(10027):1485-6.
15. Jones LV, Ray A, Moy FM, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:Cd009613.
16. Penney G, Mair G, Pearson D. The relationship between birth weight and maternal glycated haemoglobin (HbA1c) concentration in pregnancies complicated by Type 1 diabetes. *Diabetic medicine*. 2003;20(2):162-6.

17. Atalah S. Propuesta de um nuevo estándar de evaluación nutricional em embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997;125:1429-36.
18. PNNG Programa Nacional de Normalização da Glicohemoglobina. Atualização sobre hemoglobina glicada (a1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo, 2017.
19. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2016;354:i4694.
20. Roeckner JT, Sanchez-Ramos L, Jijon-Knupp R, Kaunitz AM. Single abnormal value on 3-hour oral glucose tolerance test during pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):287-97.
21. Wang HQ, Lai HL, Li Y, Liu QF, Hu S, Li L. The Relationship between Maternal Gestational Impaired Glucose Tolerance and Risk of Large-for-Gestational-Age Infant: A Meta-Analysis of 14 Studies. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):264-9.
22. Viecceli C, Remonti L, Hirakata V, Mastella L, Gnielka V, Oppermann M, et al. Weight gain adequacy and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a meta-analysis. *Obesity reviews*. 2017;18(5):567-80.
23. He XJ, Qin FY, Hu CL, Zhu M, Tian CQ, Li L. Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):729-35.
24. Sacks DA, Liu AI, Wolde-Tsadik G, Amini SB, Huston-Presley L, Catalano PM. What proportion of birth weight is attributable to maternal glucose among infants of diabetic women? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(2):501-7.
25. Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszynska MB, Jaskot B, Kuczynska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(3):405-10.
26. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):672.e1-4.
27. Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. *Int J Womens Health*. 2011;3:367-73.
28. Katon J, Reiber G, Williams MA, Yanez D, Miller E. Antenatal haemoglobin A1c and risk of large-for-gestational-age infants in a multi-ethnic cohort of women with gestational diabetes. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26(3):208-17.

29. Patenaude J, Lacerte G, Lacroix M, Guillemette L, Allard C, Doyon M, et al. Associations of Maternal Leptin with Neonatal Adiposity Differ according to Pregravid Weight. *Neonatology*. 2017;111(4):344-52.
30. WHO World Health Organization. WHO recommendation on the diagnosis of gestational diabetes in pregnancy 2016.
31. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(2):111-8.
32. Martino J, Sebert S, Segura MT, Garcia-Valdes L, Florido J, Padilla MC, et al. Maternal Body Weight and Gestational Diabetes Differentially Influence Placental and Pregnancy Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):59-68.
33. Wei J, Heng W, Gao J. Effects of low glycemic index diets on gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Medicine*. 2016;95(22).
34. Cyganek K, Skupien J, Katra B, Hebda-Szydlo A, Janas I, Trznadel-Morawska I, et al. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine*. 2017;55(2):447-55.

4. ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 2237 - 11 intitulado “**Associação entre nível glicêmico gestacional e baixo peso ao nascer.**” apresentado pelo (a) pesquisador (a) **Lucimar Coelho de Moura Ribeiro** foi **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em de 21 de março de 2011.

Recife, 21 de março de 2011


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

5. ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / CEP-UEFS

Av. Universitária, S/N – Módulo I – 44.031-460 – Feira de Santana-BA
Fone: (75) 224-8124 Fax: (75) 224-8019 E-mail: cep@uefs.br

Feira de Santana, 06 de maio de 2009
O f. CEP-UEFS nº 048/2009

Senhor(a) Pesquisador(a): Simone Seixas da Cruz

Tenho muita satisfação em informar-lhe que o atendimento às pendências referentes ao seu Projeto de Pesquisa intitulado “**Relação entre Doença Periodontal em Gestantes e Nascidos prematuras e/ou baixo peso**”, registrado neste CEP sob **Protocolo N.º 152/2008 (CAAE 0151.0.059.000-08)**, satisfaz às exigências da *Res. 196/96*. Assim, seu projeto foi **Aprovado** podendo ser iniciada a coleta de dados com os sujeitos da pesquisa conforme orienta o *Cap. IX.2, alínea a – Res. 196/96*.

Na oportunidade informo que qualquer modificação feita no projeto, após aprovação pelo CEP, deverá ser imediatamente comunicada ao Comitê, conforme orienta a *Res. 196/96, Cap. IX.2, alínea b*.

Relembro que conforme instrui a *Res. 196/96, Cap. IX.2, alínea c*, Vossa Senhoria deverá enviar a este CEP relatórios anuais de atividades pertinentes ao referido projeto e um relatório final tão logo a pesquisa seja concluída.

Em nome dos membros do CEP-UEFS, desejo-lhe pleno sucesso no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano **(06/05/2010)** este CEP aguardará o recebimento do seu relatório.

Atenciosamente,

Maria Ângela Alves do Nascimento
Coordenadora do CEP-UEFS.