

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO - PRPPG  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE  
MESTRADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE MATERNA E DO DIABETES *MELLITUS*  
GESTACIONAL NOS DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS**

LEONARDO SOUZA DE CARVALHO  
ORIENTADOR PROF. DR. JEAN CARL SILVA

JOINVILLE – SC  
2022

LEONARDO SOUZA DE CARVALHO

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE MATERNA E DO DIABETES *MELLITUS*  
GESTACIONAL NOS DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville. Área de Concentração: Saúde. Orientador: Prof. Dr. Jean Carl Silva.

Joinville – SC

2022

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

C331i Carvalho, Leonardo Souza de  
Influência da obesidade materna e do diabetes mellitus gestacional nos desfechos perinatais adversos / Leonardo Souza de Carvalho; orientador Dr. Jean Carl Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2022.

64 p.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Obesidade em mulheres. 2. Diabetes na gravidez. 3. Gravidez – Complicações e sequelas. I. Silva, Jean Carl (orient.). II. Título.

CDD 618.3

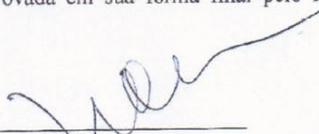
**Termo de Aprovação**

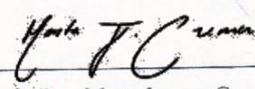
**“Influência da Obesidade Materna e do Diabetes Mellitus Gestacional nos Desfechos Perinatais Adversos”**

por

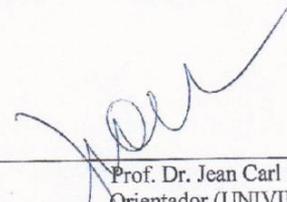
Leonardo Souza de Carvalho

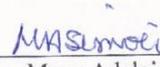
Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

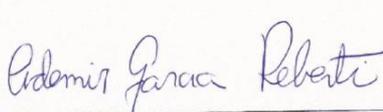
  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Marta Jussara Cremer  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Banca Examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Jean Carl Silva  
Orientador (UNIVILLE)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Mona Adalgisa Simões  
(CENTRO HOSPITALAR UNIMED)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ademir Garcia Reberti  
(UNIVILLE)

Joinville, 13 de dezembro de 2021

## **AGRADECIMENTOS**

O trabalho aqui exposto é fruto da contribuição de professores, colegas e familiares, que me incentivaram a enveredar pelo meio científico.

Inicio agradecendo a Profa. Dra. Sandra P. L. Guedes e ao Prof. Dr. Carlos A. Cardim, que proporcionaram minha iniciação científica já nos primeiros anos do Curso de Medicina; aos meus preceptores da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia - Profa. Me. Elisabeth G. Richter e Prof. Dr. Ademir G. Reberti, por mostrarem que ciência e ética são matérias indissociáveis; a Profa. Dra. Mona A. Simões, pela disposição e satisfação em compartilhar seu conhecimento; e ao meu orientador Prof. Dr. Jean C. Silva, que com paciência e sabedoria me guiou na prática da pesquisa sob um enfoque multidisciplinar.

Presto minha gratidão as colegas da Pós-graduação Antônia A. D. Oliveira, Tassiana C. M. Grabovski e Carla C. Renzo, exemplos de que juntos podemos ir mais longe. Gratidão que se estende à Rodrigo R. Silva, Sabrina H. Loz e demais acadêmicos da UNIVILLE, os quais mantiveram sua colaboração mesmo diante de um cenário de pandemia e incertezas.

Agradeço ao colega Prof. Me. Eduardo B. Menezes por encorajar meu retorno ao meio acadêmico, assim como a todos que contribuíram para essa conquista.

Por fim, agradeço a minha companheira e familiares pelo apoio sempre presente, mesmo estando eu por vezes ausente; e a Deus por me iluminar nessa jornada fascinante de eterno aprendizado.

*“Se a educação sozinha não transforma a sociedade, sem ela tampouco a sociedade muda.” Paulo Freire, 1921-1997.*

## RESUMO

A obesidade materna e o diabetes gestacional (DMG) são frequentes e prejudiciais para o binômio materno-fetal. O objetivo desse estudo foi avaliar a influência dessas morbidades nos principais desfechos perinatais adversos. Trata-se de um estudo observacional e transversal com puérperas de uma maternidade pública do Sul do Brasil, entre agosto e dezembro de 2020. Realizou-se uma entrevista com aplicação de formulário em mulheres a partir de 18 anos, com gestação de feto único e sem diabetes prévio. Com base no índice de massa corpórea (IMC) e rastreio do DMG, estratificou-se a amostra em quatro grupos: não obesas (IMC <30kg/m<sup>2</sup>) sem DMG – grupo referência, DMG isolado, obesidade isolada (IMC ≥30kg/m<sup>2</sup>) e obesas com DMG. Pré-eclâmpsia (PE), cesárea, recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG) e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) foram analisados pela razão de chances (RC) ajustada para fatores de confusão, com intervalo de confiança (IC) de 95% e significância estatística quando  $p < 0.05$ . De 1618 participantes avaliadas, observou-se que aquelas com obesidade isolada (233/14.40%) tiveram maior chance de PE (RC=2.162; IC:1.364-3.426;  $p=0.001$ ), aquelas com DMG isolado (190/11.74%) tiveram maior chance de cesárea (RC=1.736; IC:1.136-2.652;  $p=0.011$ ) e admissão do recém-nascido em UTIN (RC=2.322; IC:1.265-4.261;  $p=0.007$ ), enquanto as pacientes obesas com DMG (121/7.48%) tiveram maior chance de PE (RC=1.934; IC:1.074-3.484;  $p=0.028$ ), cesárea (RC=1.925; IC:1.124-3.298;  $p=0.017$ ) e conceito GIG (RC=1.815; IC:1.027-3.204;  $p=0.040$ ), comparadas ao grupo referência (1074/66.38%). Conclui-se que obesidade e DMG associam-se a diferentes eventos perinatais adversos, ampliando-os quando ambas estão presentes. Isso destaca a importância da obesidade como fator de risco obstétrico, e a necessidade de seu tratamento pré-concepção.

**Palavras-chave:** obesidade materna; diabetes gestacional; desfecho perinatal.

## ABSTRACT

Maternal obesity and gestational diabetes (GDM) are frequent and harmful to maternal-fetal pair. The objective of this study was to evaluate the influence of these morbidities on the main adverse perinatal outcomes. This is a cross-sectional observational study with postpartum women from a public maternity hospital in Southern Brazil, between August and December 2020. An interview was held and an application form was filled out by singleton pregnant women aged 18 or over, without previous diabetes. Based on body mass index (BMI) and GDM screening, the sample was stratified in four groups: non-obese (BMI <30kg/m<sup>2</sup>) non-GDM – reference one, isolated GDM, isolated obesity (BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>) and obese women with GDM. Preeclampsia (PE), cesarean section (CS), large-for-gestational-age (LGA) newborn and admission to neonatal intensive care unit (NICU) were analysed by odds ratio (OR) adjusted for confounding factors, with 95% confidence interval (CI) and  $p < 0.05$  statistically significant. From 1618 evaluated participants, it was observed that those with isolated obesity (233/14.40%) had high chance of PE (OR=2.162; IC:1.364-3.426;  $p=0.001$ ), those with isolated GDM (190/11.74%) had high chance of CS (OR=1.736; IC:1.136-2.652;  $p=0.011$ ) and newborn admission to NICU (OR=2.322; IC:1.265-4.261;  $p=0.007$ ), and obese women with GDM (121/7.48%) had high chance of PE (OR=1.934; IC:1.074-3.484;  $p=0.028$ ), CS (OR=1.925; IC:1.124-3.298;  $p=0.017$ ) and LGA newborn (OR=1.815; IC:1.027-3.204;  $p=0.040$ ), compared with the reference group (1074/66.38%). We conclude that obesity and GDM are associated with different adverse perinatal events, amplifying it when both conditions are present. This highlights the importance of obesity as a pregnancy risk factor, and the need for its treatment before conception.

**Keywords:** maternal obesity; gestational diabetes; perinatal outcome.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 – Fluxograma da composição da amostra.....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 1 – Perfil da amostra.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 2 – Características e desfechos por grupo.....</b>	<b>32</b>
<b>Tabela 3 – Chance de desfechos adversos por grupo.....</b>	<b>33</b>

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO C – Formulário Aplicado.....</b>	<b>51</b>
<b>ANEXO D – Artigo Científico.....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO E – Termo de Autorização para Publicação.....</b>	<b>65</b>

## LISTA DE SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DMG	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional
GIG	Grande para a Idade Gestacional
GJ	Glicemia de Jejum
<i>HAPO</i>	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
<i>HDL-c</i>	<i>High-Density Lipoprotein cholesterol</i>
<i>HELLP</i>	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets</i>
<i>IADPSG</i>	<i>International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
<i>IDF</i>	<i>International Diabetes Federation</i>
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corpórea
<i>ISSHP</i>	<i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
MDV	Maternidade Darcy Vargas
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PE	Pré-eclâmpsia
RN	Recém-nascido
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTOG	Teste de Tolerância Oral a Glicose
UBS	Unidade Básica de Saúde
UNIVILLE	Universidade da Região de Joinville
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
3.1 OBESIDADE MATERNA.....	15
3.2 DIABETES <i>MELLITUS</i> GESTACIONAL.....	16
3.3 DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS .....	17
3.3.1 Pré-eclâmpsia .....	17
3.3.2 Cesárea.....	19
3.3.3 Recém-nascido grande para a idade gestacional .....	20
3.3.4 Admissão na unidade de terapia intensiva neonatal .....	21
<b>4 INTERDISCIPLINARIDADE</b> .....	<b>23</b>
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	<b>24</b>
5.1 DELINEAMENTO .....	24
5.2 PERÍODO E LOCAL.....	24
5.3 SUJEITOS DO ESTUDO E COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA .....	24
5.4 COLETA DE DADOS .....	26
5.5 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
5.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	27
5.7 RISCOS E BENEFÍCIOS AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO .....	28
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>29</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>38</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>44</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é a hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez, com níveis glicêmicos que não atingem os critérios diagnósticos do diabetes *mellitus* (DM) (WHO, 2013). Essa alteração da glicose sérica durante o ciclo gravídico é preocupante, pois aumenta os riscos de eventos adversos para o binômio materno-fetal, com repercussões a curto e longo prazo (HOD *et al.*, 2015).

Devido sua gravidade e prevalência, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o DMG como um problema de saúde pública, advertindo a necessidade de ações preventivas, especialmente nos países em desenvolvimento (WHO, 2013). Estima-se que sua prevalência seja em torno de 16% no mundo, e até 18% no Brasil (OPAS, 2016). Segundo dados da *International Diabetes Federation* (IDF), um em cada seis nascimentos advém de gestante com hiperglicemia, sendo 84% dessas devido ao DMG (IDF, 2021).

Um dos principais fatores de risco para o DMG é a obesidade, já que mulheres que engravidam com índice de massa corpórea (IMC) igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup> apresentam três a nove vezes mais chance de desenvolvê-lo (YEN *et al.*, 2019). Uma situação alarmante diante do crescimento da obesidade, a qual em 2016 já atingia 13% da população adulta mundial (WHO, 2020). No Brasil a prevalência de indivíduos obesos passou de 11.8% em 2006 para 20.3% em 2019, em proporções semelhantes entre os sexos e alta na faixa etária reprodutiva (de 18 a 44 anos) (BRASIL, 2020).

Por isso é fundamental a adoção de práticas de combate ao excesso de peso, principalmente em mulheres no menacme. Essas medidas têm entre outros benefícios, a prevenção de complicações obstétricas relacionadas a obesidade, como o DMG e os riscos dele oriundos (MCAULIFFE *et al.*, 2020).

A obesidade e o DMG apresentam mecanismos fisiopatológicos semelhantes, sendo a primeira uma facilitadora e complicadora da segunda. Gestantes obesas apresentam um estado inflamatório caracterizado pelo aumento de mediadores como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e interleucina 6 (IL-6) (ASGHAR; SHEIKH, 2017). A elevação dessas citocinas dificulta a captação de glicose pelos tecidos, requerendo mais insulina (resistência insulínica). O incremento na produção desse hormônio pelas células  $\beta$  pancreáticas não é suficiente para a homeostase glicêmica, favorecendo o surgimento do DMG (PANTHAM *et al.*, 2015).

Outro aspecto compartilhado por essas morbidades é o risco do crescimento fetal excessivo, resultando em recém-nascido (RN) macrossômico (com peso igual ou superior a 4000g) ou grande para a idade gestacional (GIG) (com peso acima do percentil 90 para a respectiva idade gestacional e sexo). Ambos os diagnósticos estão associados a riscos para a saúde da genitora e de seu concepto, além de contribuírem para o aumento do índice de cesáreas (ACOG, 2020b).

Essa cirurgia, ainda que indicada para minimizar as intercorrências da extração dificultosa de um feto grande, a exemplo da lesão de plexo braquial do RN, não é um procedimento isento de complicações. Há de se considerar inclusive que a obesidade multiplica as chances de insucessos no parto cirúrgico, com potencial prejuízo para o binômio (MCAULIFFE *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, e da necessidade de uma prevenção custo-efetiva dos desfechos adversos correlatos, torna-se preponderante averiguar a influência da obesidade e do DMG na ocorrência de pré-eclâmpsia (PE), cesárea, concepto GIG e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Logo, essa pesquisa visou determinar qual morbidade materna (obesidade ou DMG), isolada ou associada, atribui maior chance para esses eventos em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) de Joinville - Santa Catarina (SC), Brasil. Tais resultados poderão embasar a adoção de políticas profiláticas, mitigando esses riscos na população mais susceptível.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a influência da obesidade pré-gestacional e do DMG, isolados e associados, nos desfechos perinatais adversos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a prevalência da obesidade pré-gestacional e do DMG na população estudada, dividindo-a conforme a presença ou ausência dessas morbidades;
- Verificar em cada grupo a chance de ocorrência de PE, cesárea, conceito GIG e admissão do RN em UTIN;
- Determinar qual morbidade materna, isolada ou associada, aumenta mais a chance de cada desfecho supracitado.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 OBESIDADE MATERNA

Todo indivíduo com IMC igual ou superior a  $30\text{kg/m}^2$  é considerado obeso. Esse índice é obtido pela divisão do peso pela altura elevada ao quadrado, e seu resultado permite ainda classificar a obesidade em: grau I (de  $30.0\text{kg/m}^2$  a  $34.9\text{kg/m}^2$ ), grau II (de  $35.0\text{kg/m}^2$  a  $39.9\text{kg/m}^2$ ) e grau III ou mórbida (igual ou superior a  $40\text{kg/m}^2$ ) (WHO, 1995). Contudo, indiferente da categoria, a obesidade é *per se* um acúmulo excessivo de gordura que impacta negativamente a saúde de qualquer pessoa (WHO, 2020).

Decorrente primariamente de um desequilíbrio energético entre consumo e gasto calórico, a obesidade sofre influência da interação entre questões genéticas, ambientais e socioculturais, as quais contribuem para sua etiologia multifatorial. Figurando uma pandemia em ascensão, sua prevalência mundial triplicou entre 1975 e 2016, estimando-se um aumento de 21% até 2025 (BLÜHER, 2019). No Brasil aproximadamente 20% das mulheres são obesas, e grande parte dessas encontra-se em idade reprodutiva (BRASIL, 2020).

Além de morbidade persistente e recidivante, a obesidade é o principal fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis, como hipertensão, diabetes e neoplasias, as quais são responsáveis pela maioria universal dos óbitos (WHO, 2020). Na gravidez, independente da associação com outras comorbidades, ela responde por até 23.9% de todos os desfechos gestacionais adversos (SANTOS *et al.*, 2019).

Baseado nisso, advoga-se que a obesidade pré-gestacional seja identificada na primeira consulta de pré-natal, até 12 semanas de gravidez. Dessa forma, diminui-se a interferência do ganho ponderal gestacional como fator de confusão, obtendo-se dado mais fidedigno do que o peso pré-concepção referido (INSKIP *et al.*, 2021). Assim é possível categorizar precocemente o risco gestacional associado ao IMC elevado, otimizando o seguimento diferenciado dessas pacientes (MELCHOR *et al.*, 2019).

A obesidade anterior a concepção ou em sua fase inicial predispõe o binômio a múltiplas adversidades além do DMG, como PE, trabalho de parto prematuro, e conceito macrossômico ou GIG, mesmo quando o ganho ponderal gestacional é adequado. Evidências apontam que o risco de DMG é proporcionalmente maior quanto mais elevado o IMC pré-gestacional, ratificando o sinergismo entre ambas as condições (CATALANO; SHANKAR, 2017).

O excesso ponderal altera o metabolismo do adipócito pelo acúmulo de lipídeos, resultando em sua hipertrofia e aumento da agregação de macrófagos. Esses por sua vez aumentam a liberação de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-6, interferindo na sinalização intracelular da insulina. A dificuldade de captação da glicose sérica pelos tecidos (muscular e hepático) acarreta sua elevação, gerando maior secreção de insulina. Têm-se então um organismo com padrão inflamatório e dismetabólico, caracterizado por hiperglicemia, hiperinsulinemia e disfunção endotelial (ASGHAR; SHEIKH, 2017).

Essa cascata inflamatória em gestantes não se restringe ao tecido adiposo e plasmático, ocorrendo também na placenta. A resistência insulínica fisiológica da gestação é intensificada por tal alteração imunometabólica, propiciando o surgimento do DMG, mesmo antes do segundo trimestre da gravidez (PANTHAM *et al.*, 2015).

### 3.2 DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é diagnosticado quando a gestante sem histórico de diabetes *mellitus* (DM), apresenta pelo menos uma das seguintes medidas no teste de tolerância oral a glicose (TTOG) com 75g: glicemia de jejum (GJ)  $\geq 92$ mg/dl e  $< 126$ mg/dl, ou 1h  $\geq 180$ mg/dl, ou 2h  $\geq 153$ mg/dl e  $< 200$ mg/dl. Grávidas com GJ  $\geq 126$ mg/dl ou de 2h  $\geq 200$ mg/dl devem ser classificadas com DM na gestação (*overt diabetes*) (METZGER *et al.*, 2010). Essa subdivisão é respaldada pela OMS devido as diferenças prognósticas entre DM e DMG (WHO, 2013).

Pacientes com DM diagnosticado na gestação podem apresentar um estado hiperglicêmico crônico, maior probabilidade de vasculopatia e complicações obstétricas, demandando tratamento medicamentoso precoce e maior vigilância fetal. Em contrapartida, o DMG é a intolerância aos carboidratos provocada pela resistência insulínica gravídica, intensa a partir de 24 a 28 semanas de concepção, período de eleição para seu rastreamento (MCINTYRE *et al.*, 2019).

Mesmo com riscos inferiores aos conferidos pelo DM, a chance de desfechos adversos em gestações com DMG não é pequena, ainda que o diagnóstico se dê com glicemias limítrofes. A mudança dos valores de referência, abaixo dos anteriormente utilizados (GJ  $\geq 126$ mg/dl ou 2h  $\geq 140$ mg/dl – protocolo da OMS de 1998), foi baseada nas repercussões com os atuais pontos de corte, a saber: feto macrossômico e/ou GIG, hipoglicemia neonatal e PE, entre outros. Esses foram os achados do *Hyperglycemia*

*and Adverse Pregnancy Outcomes – HAPO*, estudo observacional, prospectivo e multicêntrico com mais de 25.000 gestantes (METZGER *et al.*, 2008).

Os resultados do *HAPO* foram utilizados pelo consenso do *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group – IADPSG* para reformular o diagnóstico do DMG, sendo adotado pela OMS desde 2013 (WHO, 2013). Em 2016 o Ministério da Saúde (MS) em conjunto com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), aderiram a nova referência, flexibilizando o exame de rastreio conforme a viabilidade financeira (OPAS *et al.*, 2016).

Os riscos relacionados ao DMG somados a sua elevada prevalência, que cresce em congruência com o avanço da obesidade, fazem desse um dos principais distúrbios metabólicos da gestação. Portanto, a implementação de um rastreio universal com valores de referência padronizados permite a detecção e tratamento precoces, auxiliando na promoção da saúde pública (HOD *et al.*, 2015).

Além dos desfechos desfavoráveis já citados, observa-se também o risco elevado de miocardiopatia hipertrófica fetal, polidrâmnio, distócia de ombro, lacerações do canal de parto, síndrome do desconforto respiratório (SDR) do neonato e mortalidade perinatal. Agravos frequentes mesmo em mulheres eutróficas e sem outras morbidades (WATERS *et al.*, 2016; PALMIERI *et al.*, 2017).

Quanto as consequências tardias, essas pacientes estão mais propensas ao DM tipo II e a síndrome metabólica – diagnosticada diante de 3 dos 5 critérios: obesidade central, hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência insulínica, elevação dos triglicérides e redução do *HDL-c* (*High-Density Lipoprotein cholesterol*). Por isso elas têm maior risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC). Seus filhos apresentam maior chance de evoluírem com sobrepeso, síndrome metabólica e DM tipo II, mesmo antes dos trinta anos de idade (MCINTYRE *et al.*, 2019).

### 3.3 DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS

#### 3.3.1 Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia (PE) é uma patologia multissistêmica progressiva, caracterizada por hipertensão associada à proteinúria ou disfunção de órgão-alvo, que surge na segunda metade da gestação ou no puerpério. Para fins diagnósticos, a proteinúria

corresponde a 300mg ou mais de proteína em urina de 24 horas, ou a relação proteinúria/creatinúria igual ou superior a 0.3mg/dl. Já a disfunção de órgão-alvo é qualquer uma das seguintes: trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema agudo de pulmão, eminência de eclâmpsia ou mesmo a eclâmpsia (convulsão tônico-clônica generalizada) (BROWN *et al.*, 2018).

A relevância da PE está sobretudo no seu prognóstico incerto e nocivo, podendo evoluir para estados mais críticos como eclâmpsia, síndrome *HELLP* (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*), AVC, coma e óbito. A insuficiência útero-placentária por ela gerada afeta o conceito, o qual torna-se mais susceptível a restrição de crescimento intrauterino, oligodrâmnio, alteração dos parâmetros de vitalidade e consequentemente, prematuridade e óbito (PERAÇOLI *et al.*, 2020).

Estima-se que sua incidência global varie de 1.2% a 4.2%, sendo maior nos países em desenvolvimento. Dado evidenciado por estudo caso-controle aninhado em uma coorte multicêntrica brasileira, a qual detectou PE em 7.5% de nulíparas saudáveis (MAYRINK *et al.*, 2019). Destacando-se no ranking etiológico da mortalidade materno-fetal, a PE é responsável anualmente pelo óbito de aproximadamente 76.000 mulheres e 500.000 neonatos em todo o mundo (POON *et al.*, 2019).

Além do impacto negativo imediato, ela gera repercussões a longo prazo. O seguimento de pacientes com histórico de PE aponta que dez anos após o parto elas têm duas a três vezes mais chance de HAS, IAM, AVC e síndrome metabólica. Seus filhos herdaram prognóstico similar, com alta probabilidade de se tornarem hipertensos, diabéticos e obesos na adolescência, além do risco duplicado de AVC na vida adulta (TURBEVILLE; SASSER, 2020).

A prevenção da PE e seus efeitos deletérios é por vezes factível, por meio da instituição de medidas profiláticas direcionadas à população-alvo, como pacientes com HAS ou obesidade (ACOG, 2020a). Sabe-se que mulheres que iniciam a gravidez com IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$  possuem risco dobrado para PE ou até maior, dependendo de sua idade, histórico obstétrico e familiar (HE *et al.*, 2020).

O elo entre obesidade e PE decorre de um estado símile, no qual a elevação dos mediadores inflamatórios vasoativos da obesidade auxiliam na gênese da vasculopatia placentária da PE (LOPEZ-JARAMILLO *et al.*, 2018). Relação vista também entre PE e DMG, porém a associação obesidade-DMG dificulta a determinação da influência de cada uma dessas condições na predição da PE. Dado primordial para a sua prevenção, sobretudo nas regiões menos favorecidas (POON *et al.*, 2019).

### 3.3.2 Cesárea

A cesárea é uma cirurgia que quando criteriosamente indicada, pode salvar a vida da gestante e de seu concepto. Porém, quando mais de 10% a 15% dos nascimentos ocorrem por essa via, a morbimortalidade do binômio pode superar os benefícios de sua indicação (BETRAN *et al.*, 2016). Considerando os riscos inerentes à toda cirurgia, esse procedimento aumenta a chance de hemorragia pós-parto, infecção puerperal e óbito materno. Intercorrências mais evidentes em países como o Brasil, onde em 2018 ela já correspondia a 55.9% de todos os partos, sendo a principal forma de nascimento (RUDEY *et al.*, 2020).

Essa taxa é superior à média global de 18.6%, e carece de justificativa técnico-científica (BETRAN *et al.*, 2016). Situação que fomentou normativas do MS para o racionamento do parto cirúrgico e incentivo do parto normal (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017). Contudo, para tal mudança é necessário analisar os fatores que contribuem para sua realização, como o concepto macrossômico e/ou GIG e seus correlatos, como a obesidade e o DMG. A hiperglicemia gestacional, mesmo quando não associada ao excesso de peso materno e fetal, parece corroborar para o aumento do índice de partos cirúrgicos (DOMANSKI *et al.*, 2018).

A avaliação das indicações de cesárea em território nacional auxilia nessa compreensão, já que a maioria desses nascimentos ocorre em gestações de feto único, à termo, em apresentação cefálica, mas com cesárea anterior. Enquanto a cesárea subsequente geralmente se dá pela insegurança da indução do parto em paciente com cesárea prévia, a primeira tem a falha de progressão do trabalho de parto como uma de suas principais indicações (RUDEY *et al.*, 2020).

O IMC elevado é uma das condições maternas relacionadas a essa distócia de progressão do trabalho de parto. Já que conforme demonstrado em estudos anteriores, gestantes com obesidade apresentam maiores níveis de colesterol e leptina, os quais reduzem a disponibilidade dos receptores miometriais de ocitocina, e por conseguinte a contratilidade uterina (CREQUIT *et al.*, 2020).

Por sua vez, o DMG associa-se ao maior número de cesáreas em primíparas e pacientes com cesárea prévia, mesmo antes de 40 semanas de gravidez (GASCHO *et al.*, 2017). Assim como a obesidade, ele propicia o crescimento fetal exagerado, sendo essa uma indicação relativa para o parto cirúrgico. Visando reduzir os riscos de

tocotraumatismos para o concepto (fratura de clavícula) e para parturiente (lacerações perineais), essa indicação expande o índice de cesáreas eletivas (SU *et al.*, 2019).

Logo, a obesidade e o DMG podem ser a causa da primeira cesárea em uma paciente sem outras indicações e contribuírem para as posteriores, perpetuando esse ciclo vicioso e prejudicial à saúde do binômio (MACHADO *et al.*, 2020). No entanto, poucos trabalhos avaliam essa questão na população de Joinville (SC), especialmente na determinação de qual dessas morbidades maternas mais impacta a via de parto (MASTROENI *et al.*, 2016; GASCHO *et al.*, 2017).

### 3.3.3 Recém-nascido grande para a idade gestacional

O peso ao nascer é um dos principais indicativos de saúde do RN, dado sua associação com a mortalidade neonatal e susceptibilidade a diversas doenças à longo prazo (KNOP *et al.*, 2018). Sua correlação com o tempo de gestação e o sexo permite classificar o RN em pequeno, adequado ou grande para a idade gestacional (IG), respectivamente: PIG, AIG ou GIG. Referente ao escopo desse trabalho, faz-se necessário a diferenciação do concepto GIG daquele macrossômico.

É dito macrossômico todo concepto cujo peso é igual ou superior a 4000g (ou 4500g), e GIG aquele com peso igual ou superior ao percentil 90 para sua IG e sexo (ACOG, 2020b). Em que pese a maior especificidade desse último, a escassez de curvas de crescimento customizadas por nação/etnia justifica o uso mais frequente da macrossomia nas pesquisas. Sua incidência é igualmente variável, contabilizando 5.1% dos brasileiros nascidos em 2014 (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Embora estabelecidas as definições, o diagnóstico de concepto grande é firmado somente após o parto. Isso em virtude da baixa sensibilidade do ultrassom obstétrico em sua predição (em torno de 56%), semelhante à do exame clínico (medida da altura uterina), e da inviabilidade econômica para aplicação de métodos mais sensíveis e específicos, como a ressonância magnética fetal (MALIN *et al.*, 2016).

Alguns fatores relacionam-se com a maior probabilidade de um concepto GIG, como obesidade, ganho ponderal gestacional elevado, DM ou DMG, biotipo parental, histórico de RN macrossômico, dislipidemia, IG superior a 42 semanas, multiparidade e feto do sexo masculino (CZARNOBAY *et al.*, 2019). Dentre esses, a obesidade destaca-se como um dos principais preditores do concepto GIG, sendo seu risco diretamente proporcional a elevação do IMC materno (ALFADHLI, 2021).

O feto GIG, ainda que não macrossômico, agrega pior prognóstico obstétrico (DOTY *et al.*, 2019). Sua genitora possui maior chance de cesárea por falha de progressão do trabalho de parto (duas vezes maior), lacerações perineais (três vezes maior) e hemorragia pós-parto. O neonato por sua vez, apresenta maior risco de distócia de ombro, fratura de clavícula (dez vezes maior) e lesão de plexo braquial (vinte vezes maior). Outras intercorrências são: SDR, admissão em UTIN e óbito; e quando adultos, obesidade e doenças metabólicas (BETA *et al.*, 2019).

A elevada prevalência da obesidade nas mulheres em idade reprodutiva, somada as ascendentes taxas de DMG e neonatos GIG, denunciam o impacto econômico do peso fetal na assistência à saúde de um país. Somente o tratamento das repercussões imediatas do DMG e da macrossomia, demandam em média 1.8 milhões de dólares dos sistemas de saúde (LEONIR-WIJNKOOP *et al.*, 2015).

#### 3.3.4 Admissão na unidade de terapia intensiva neonatal

A despeito da heterogeneidade entre instituições nos critérios de admissão do RN na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), esse é sem dúvida um desfecho perinatal desfavorável, seja pela condição que o motivou ou pelo risco por ele agregado (MOURA *et al.*, 2020). As indicações para o tratamento intensivo do neonato respaldam-se em uma multiplicidade de aspectos intrínsecos, como as patologias materno-fetais, e extrínsecos, como o seguimento pré-natal e a assistência obstétrica (MANJAVIDZE *et al.*, 2020).

Todavia, esse valioso recurso indispensável para a redução da mortalidade perinatal, também aumenta a vulnerabilidade do RN a doenças e prejudica o vínculo mãe-bebê. Esses neonatos estão mais sujeitos a disfunções da microbiota intestinal (disbiose) e do metabolismo, as quais podem perdurar até seu primeiro ano de vida (YAP *et al.*, 2021). Enquanto eles tornam-se mais susceptíveis as infecções, suas mães estão mais propensas a transtornos mentais (estresse pós-traumático e depressão), impactando na qualidade de vida do binômio (GATEAU *et al.*, 2021).

Alguns aspectos relacionados a esse desfecho são potencialmente evitáveis: pré-natal incompleto (com menos de 6 consultas), prematuridade, SDR e hipoglicemia (MUCHA *et al.*, 2015; YANG; MENG, 2020). Ações para minimizar esses riscos vêm sendo implementadas, a exemplo do contato pele-a-pele, da amamentação precoce e do controle rigoroso da glicemia neonatal, reduzindo a necessidade de internação em

UTIN (LEBLANC *et al.*, 2018). A postergação da cesárea eletiva em pacientes elegíveis para após 39 semanas de gestação, conforme Resolução nº 2.284/2020 do Conselho Federal de Medicina (CFM), contribui igualmente para esse fim (BRASIL, 2021).

Para a diminuição da dependência de leitos em UTIN, a identificação das condições materno-fetais de risco para tal desfecho é condição *sine qua non* (CLAPP *et al.*, 2019). Contudo, a literatura diverge nesse aspecto, com alguns autores advogando que a obesidade não aumenta esse risco (WESCHENFELDER *et al.*, 2021), e outros apontando-a como um dos principais contribuintes (BLICKSTEIN *et al.*, 2018).

Há ainda trabalhos mostrando que tanto a obesidade quanto o DMG incrementam o risco de admissão do RN em UTIN (IJÄS *et al.*, 2019), enquanto uns não verificaram significância estatística para ambas as condições maternas (WAHABI *et al.*, 2014). Os resultados discordantes realçam a demanda por mais estudos, a fim de uma melhor compreensão da influência da elevação do IMC e da glicemia materna nesses desfechos perinatais.

#### 4 INTERDISCIPLINARIDADE

A interface interdisciplinar dessa pesquisa apresenta-se tanto em seu desenvolvimento quanto na aplicabilidade de seus resultados.

Em seu transcorrer contou-se com a colaboração dos acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), que auxiliaram na coleta de dados; com os profissionais das Unidades Básicas de Saúde (UBS) que atuam na assistência pré-natal – enfermeiros, nutricionistas e médicos; e com a equipe multiprofissional da Maternidade Darcy Vargas (MDV) que compõe o Ambulatório de Gestação de Alto Risco / DMG – técnicos de enfermagem, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas e médicos; além daquela responsável pelo atendimento na sala de parto.

O acompanhamento das gestantes com DMG ampliou a multidisciplinaridade aqui presente. O tratamento dessas pacientes favoreceu a redução de intercorrências perinatais e dos gastos públicos para remediá-las, exemplificando a intersecção com a economia (LEONIR-WIJNKOOP *et al.*, 2015). As orientações dietéticas mostram a interface com a área ambiental, já que incentivaram o menor consumo de alimentos industrializados (reduzindo o descarte de embalagens), e auxiliaram no uso racional de medicações (restringindo a eliminação de fármacos) (SEFERIDI *et al.*, 2020).

Os resultados desse trabalho poderão embasar políticas públicas para a prevenção de desfechos perinatais adversos frequentes, contribuindo para a redução de internações e cesarianas, limitando a produção de lixo hospitalar. Atitude crucial, haja vista seu volume crescente e efeito deletério nos diversos biomas (WHO, 2018).

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 DELINEAMENTO

Essa pesquisa faz parte do projeto guarda-chuva “Impacto da obesidade materna sobre o desfecho gestacional na rede pública da cidade de Joinville – SC”, do Prof. Dr. Jean Carl Silva, registrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer consubstanciado n. 4.178.654 (ANEXO A).

Trata-se de estudo observacional, transversal e analítico, que avaliou a influência da obesidade pré-gestacional e do DMG nos desfechos perinatais adversos. Comparou-se gestantes com obesidade isolada, DMG isolado e DMG associado a obesidade, com aquelas não obesas e sem DMG, para identificar qual dessas morbidades confere maior chance de PE, cesárea, conceito GIG e admissão em UTIN.

### 5.2 PERÍODO E LOCAL

Os dados foram coletados de puérperas cujo nascimento de seus filhos ocorreu na MDV, de 1º de agosto a 22 de dezembro de 2020. Essa é instituição estadual que atende exclusivamente usuárias do SUS, sendo a única unidade pública de saúde em Joinville a realizar partos e pré-natal de alto risco, com uma média de 400 nascimentos ao mês (SANTA CATARINA, 2019).

A MDV assinou o Termo de Autorização Prévia para a Pesquisa, autorizando a coleta de dados através de entrevista para aplicação de formulário, e consulta ao prontuário institucional das puérperas para a busca de informações pendentes.

### 5.3 SUJEITOS DO ESTUDO E COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA

As pacientes supracitadas foram convidadas a participar do estudo através de uma abordagem individual, em seus respectivos leitos, nas primeiras 48 horas após o parto/cesárea. A entrevista com aplicação de formulário ocorreu em puérperas com critérios de inclusão, após explanação dos objetivos e riscos, e concordância na participação mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias – permanecendo uma com a paciente e outra com o pesquisador (ANEXO B).

Os critérios de inclusão foram: puérperas com idade igual ou superior a 18 anos, alfabetizadas, lusófonas, com gestação de feto único, realização de pré-natal no SUS em Joinville (SC), registro em carteira da gestante do peso e altura na primeira consulta (até 12 semanas de gravidez), além do resultado da GJ trimestral, incluindo TTOG 75g (entre 24 e 28 semanas de gravidez). Participaram apenas pacientes sem histórico de DM e que assinaram o TCLE.

Excluiu-se as participantes com critérios diagnósticos de DM na gestação (GJ  $\geq 126$ mg/dl e/ou TTOG 75g 2h  $\geq 200$ mg/dl), além daquelas que optaram por deixar o estudo após a assinatura do TCLE. A opção de sair da pesquisa foi oferecida a todas a qualquer momento, sem ônus para as mesmas.

Foi considerada obesa pré-gestacional toda paciente com IMC  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>, calculado com base no peso e altura aferidos na primeira consulta de pré-natal (WHO, 1995; INSKIP *et al.*, 2021). Receberam o diagnóstico de DMG as mulheres com GJ  $\geq 92$ mg/dl e  $< 126$ mg/dl; ou que após o TTOG 75g tiveram glicemias após 1h  $\geq 180$ mg/dl ou 2h  $\geq 153$ mg/dl e  $< 200$ mg/dl (OPAS, 2016).

A amostra foi estratificada em quatro grupos: não obesas sem DMG (grupo referência), DMG isolado, obesidade isolada e obesas com DMG. Todas realizaram pré-natal em uma das 57 UBS de Joinville (SC), e aquelas com DMG seguiram acompanhamento conjunto no Ambulatório de Gestação de Alto Risco da MDV. Nesse serviço elas receberam orientações dietéticas e de exercício físico, além de controle glicêmico e fetal (ultrassom obstétrico) (JOINVILLE, 2020).

Conforme o protocolo institucional, as pacientes com DMG que não obtiveram controle glicêmico em duas semanas iniciaram terapêutica complementar com medicação oral (Metformina) ou injetável (Insulina Regular e/ou NPH), dependendo da alteração no perfil glicêmico e da adesão ao tratamento (JOINVILLE, 2020).

Os nascimentos ocorreram com 41 semanas nas mulheres do grupo referência e do grupo com obesidade isolada; com 40 semanas nas mulheres com DMG controlado sem medicação e com 39 semanas naquelas com DMG medicado, independente do seu IMC. Alguns nascimentos foram antecipados para salvaguardar a vida do binômio, ou pelo insucesso na inibição de um trabalho de parto prematuro. Garantida a vitalidade materno-fetal, os nascimentos ocorreram conforme o protocolo supracitado sem interferência na via de parto, a qual foi determinada pelos preceitos obstétricos nacionais (JOINVILLE, 2016; BRASIL, 2020).

A IG no nascimento foi calculada pela data provável do parto (DPP) informada

pelo primeiro ultrassom obstétrico, e na ausência desse, pela data da última menstruação (DUM), conforme método padronizado (FEBRASGO, 2021).

#### 5.4 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos por entrevista com aplicação de formulário impresso (ANEXO C) e consulta a carteira de pré-natal pela equipe de pesquisa. Essa foi composta pelo autor desse trabalho e demais pós-graduandos em Saúde e Meio Ambiente (UNIVILLE), além de acadêmicos de Medicina (UNIVILLE) - voluntariados e previamente treinados pelos mestrandos. As informações pendentes foram acessadas pelo pesquisador responsável no prontuário da paciente na MDV (Micromed® software). Ao final dessa etapa, os seguintes dados foram registrados:

- Identificação: nome, número do atendimento na MDV, data de nascimento, idade, faixa etária, telefone, nacionalidade, naturalidade (município de origem), raça/cor da pele, estado civil, escolaridade e atividade remunerada;
- Morbidades/hábitos: tabagismo, etilismo, outras drogas, HAS e outras doenças;
- Histórico Obstétrico Progresso: número de gestações, partos, cesáreas, abortos, gestações ectópicas e RN com peso  $\geq 4000\text{g}$ ;
- Histórico Obstétrico Atual: risco gestacional (habitual ou alto), pré-natal de alto risco, número de consultas, altura, peso e IMC (primeira e última consulta), ganho ponderal, DPP, GJ (1º, 2º e 3º trimestres), TTOG (GJ, 1h e 2h), DM na gestação, DMG e tratamento, PE ou outras doenças, data do parto, tipo de parto (vaginal, instrumental/fórceps e cesárea), cesárea eletiva ou urgência e IG no parto;
- RN: sexo, peso, classificação do peso (PIG, AIG ou GIG) e admissão em UTIN.

Para a contabilização de alguns desfechos, adotou-se os registros diagnósticos no prontuário médico, em consonância com as seguintes definições:

- PE: hipertensão (pressão arterial sistólica  $\geq 140\text{mmHg}$  e/ou diastólica  $\geq 90\text{mmHg}$  em dois períodos, com intervalo mínimo de 4 horas) após a 20ª semana de gravidez, associada a proteinúria ( $\geq 300\text{mg}$  em 24 horas ou relação proteinúria/creatinúria  $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ), ou algum sinal de disfunção de órgão-alvo (trombocitopenia, disfunção hepática ou renal, edema agudo de pulmão ou sinais eminentes de eclâmpsia), conforme a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy - ISSHP* (BROWN *et al.*, 2018).

- GIG: neonato com peso no percentil 90 ou acima desse, de acordo com a IG e o sexo, conforme as curvas de crescimento do INTERGROWTH-21, recomendadas pelo MS e adotadas na MDV (VILLAR *et al.*, 2014).

## 5.5 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O conteúdo dos formulários foi digitalizado em banco eletrônico com dupla entrada, desenvolvido no Microsoft Excel® *software* versão 2016, para verificação de concordância. Prosseguiu-se a análise estatística através do *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® software* versão 21.0.

As variáveis quantitativas foram analisadas pelo cálculo de média e desvio-padrão, e as qualitativas pelo cálculo das frequências absoluta e relativa. A normalidade de distribuição foi determinada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Verificou-se a hipótese de igualdade entre as médias dos grupos pelo teste T de *Student* quando a distribuição foi normal, e pelo teste não paramétrico de *Mann-Whitney* quando o teste de normalidade foi recusado. A prova de homogeneidade dos grupos em relação as proporções foi realizada pelo teste Qui-quadrado, ou pelo teste exato de *Fisher* para frequências abaixo de 5.

A relação da obesidade e/ou DMG com os desfechos foi estabelecida pela aplicação de modelos de regressão logística multivariável. A relevância do efeito das variáveis foi estimada pelo cálculo da razão de chances (RC), ajustada para os fatores de confusão, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os fatores de confusão adotados foram: idade materna, IG no parto, paridade, cesárea anterior e tabagismo. Foi considerado estatisticamente significativo valores de  $p < 0.05$ .

## 5.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo seguiu os requisitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do MS, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil (BRASIL, 2013). Seu início se deu posteriormente a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP da Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina (SES-SC), via Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, em Joinville (SC).

As pacientes tiveram seus dados coletados exclusivamente após concordância e assinatura do TCLE, mediante abordagem individual, e com garantia do absoluto

sigilo de suas identidades. Os dados contidos nos formulários impressos e registrados em planilha eletrônica serão guardados pelo autor desse trabalho por 5 anos, sendo descartados para reciclagem e/ou deletados após esse período.

#### 5.7 RISCOS E BENEFÍCIOS AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

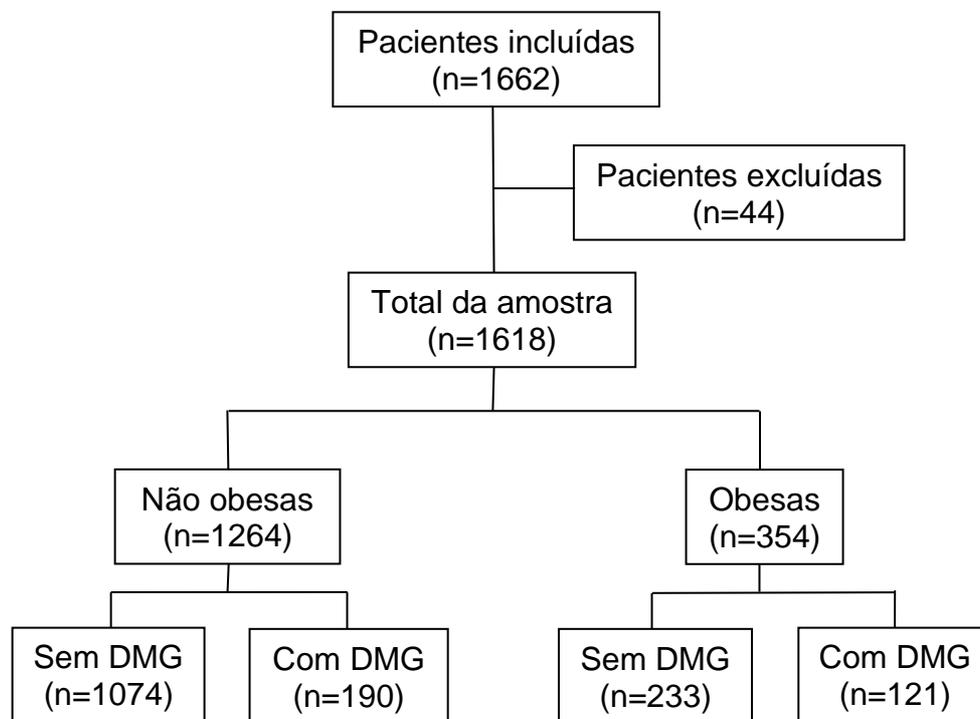
Os riscos desse estudo para seus participantes foram mínimos, a citar: potencial desconforto da puérpera na abordagem em seu leito, e na revelação de seus dados para os membros da equipe de pesquisa.

Como benefícios destacam-se a oportunidade de aprimorar o conhecimento epidemiológico local, e averiguar de forma analítica a chance de eventos perinatais adversos atribuídos a obesidade e ao DMG. Os resultados obtidos poderão servir de subsídio para mudanças estratégicas na assistência obstétrica, melhorando o prognóstico materno-fetal através de ações preventivas.

## 6 RESULTADOS

No período em questão 2.284 gestantes tiveram o nascimento de seus filhos na MDV, das quais 1662 (mais de 70%) preencheram os critérios de inclusão. Após a exclusão de 44 pacientes – 42 pelo diagnóstico de DM na gestação e 2 por desistência após assinatura do TCLE, obteve-se uma amostra final de 1618 puérperas assim estratificadas: 1074 não obesas sem DMG (66.38%), 190 com DMG isolado (11.74%), 233 com obesidade isolada (14.40%) e 121 obesas com DMG (7.48%) (Figura 1).

**Figura 1 – Fluxograma da composição da amostra**



Não obesas: pacientes com índice de massa corpórea (IMC)  $<30\text{kg/m}^2$ ; obesas: pacientes com IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ; DMG: diabetes *mellitus* gestacional. Fonte: o próprio autor.

A maioria das mulheres eram jovens entre 20 e 29 anos (58.28%) e multíparas (68.42%). Mais de um quarto de toda a amostra (25.58%) apresentava cesárea anterior, e menos de 10% relatou histórico de macrosomia. O IMC médio pré-gestacional foi de  $26.09\text{kg/m}^2$  (sobrepeso), sendo 354 pacientes (21.88%) obesas (Tabela 1).

O DMG afetou 311 gestantes (19.22%), com necessidade de farmacoterapia em pouco mais da metade (51.12%). A maior parte realizou monoterapia com metformina (38.90%), reservando-se a insulina para pouco mais de 20% dessas pacientes.

Tabela 1 – Perfil da amostra

<b>Características maternas</b>			
<b>Idade</b>		<b>Paridade</b>	
≥ 18 e < 20 anos	121 (7.48%)	Primípara	511 (31.58%)
20-24 anos	500 (30.90%)	Múltipara	1107 (68.42%)
25-29 anos	443 (27.38%)	<b>Histórico</b>	
30-34 anos	326 (20.15%)	Cesárea (1 ou mais)	414 (25.58%)
35-39 anos	172 (10.63%)	Macrossomia	147 (9.09%)
40-44 anos	49 (3.03%)	<b>DMG</b>	311 (19.22%)
≥ 45 anos	7 (0.43%)	<b>Tratamento DMG</b>	
<b>Raça/cor da pele</b>		Dieta apenas	152 (48.88%)
Branca	1309 (80.90%)	Dieta e MTF	121 (38.90%)
Negra	66 (4.08%)	Dieta e Insulina	20 (6.43%)
Parda	243 (15.02%)	Dieta, MTF e Insulina	18 (5.79%)
<b>Escolaridade</b>		<b>Pré-eclâmpsia</b>	146 (9.02%)
Ensino fundamental	403 (24.90%)	<b>IG no parto</b>	
Ensino médio	1002 (61.93%)	< 37 semanas	118 (7.29%)
Ensino superior	213 (13.16%)	≥ 37 semanas	1500 (92.71%)
<b>IMC pré-gestacional</b>		<b>Via de parto</b>	
< 30kg/m <sup>2</sup>	1264 (78.12%)	Vaginal	923 (57.04%)
≥ 30kg/m <sup>2</sup>	354 (21.88%)	Instrumental*	14 (0.86%)
<b>Tabagistas</b>	122 (7.54%)	Cesárea	681 (42.08%)
<b>HAS</b>	99 (6.11%)	<b>Cesárea urgência</b>	289 (17.86%)
<b>Características neonatais</b>			
<b>Peso ao nascer</b>		<b>Classificação do peso</b>	
< 1500g	20 (1.24%)	PIG	128 (7.91%)
1500g - 2499g	77 (4.76%)	AIG	1256 (77.62%)
2500g - 3999g	1400 (86.53%)	GIG	234 (14.46%)
≥ 4000g	121 (7.48%)	<b>Admissão UTIN</b>	25 (7.72%)

Dados em números e percentuais; IMC: índice de massa corpórea [peso(kg)/altura(m)<sup>2</sup>]; HAS: hipertensão arterial sistêmica crônica; primípara: mulher sem parto prévio; múltipara: mulher com parto prévio; macrossomia: recém-nascido ≥4000g; DMG: diabetes *mellitus* gestacional; MTF: metformina; IG: idade gestacional; \*Instrumental: parto vaginal assistido por fórceps; PIG: pequeno para a idade gestacional; AIG: adequado para a idade gestacional; GIG: grande para a idade gestacional; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

A média da IG no nascimento foi 38 semanas e 5 dias, com menos de 8% de prematuros. O peso médio dos RN foi 3291g, com índice de macrossomia e GIG de 7.48% e 14.46%, respectivamente. Ao todo, 125 neonatos necessitaram de internação em UTIN para cuidados especiais (7.72%).

Quanto a via de parto, computou-se 923 partos vaginais (57.09%), 681 partos por cesárea (42.08%) e 14 partos instrumentalizados – vaginais assistidos por fórceps (0.86%). Do total de cesáreas 289 foram de urgência (42.43%), sendo as principais indicações: falha da progressão do trabalho de parto (131; 45.32%), situação fetal não tranquilizadora (75; 25.95%) e PE com instabilidade materna/fetal (41; 14.18%). A maioria das cesáreas foi eletiva (392; 57.56%) devido a iteratividade – dois ou mais partos cirúrgicos prévios (225; 57.39%), macrossomia em laudo ultrassonográfico (68; 17.34%) e apresentação anômala – feto pélvico ou cômico (39; 9.94%).

Na análise do perfil por estrato, notou-se que o grupo referência apresentou a menor média etária (26.4 anos) e o menor percentual de pacientes com cesárea anterior (22.1%), mas a maior média de ganho ponderal gestacional (13.8kg). O grupo com obesidade isolada teve o maior percentual de pacientes com cesárea prévia (35.2%). Já o grupo com obesidade e DMG mostrou-se com a maior média de idade (29.9 anos), de IMC (35.5kg/m<sup>2</sup>) e de percentual de hipertensas crônicas (24.8%), porém foi o segmento com a menor média de ganho ponderal (8.0kg) (Tabela 2).

Na avaliação dos desfechos maternos, a incidência de PE foi maior no grupo com obesidade e DMG (18.2%) e naquele com obesidade isolada (15%), comparado ao grupo referência (6.6%). O cálculo da RC ajustado para os fatores de confusão confirmou a maior chance de PE nas pacientes com ambas as condições (RC=1.934; IC:1.074-3.484;  $p=0.028$ ), e naquelas com obesidade isolada (RC=2.162; IC:1.364-3.426;  $p=0.001$ ) (Tabela 3).

A taxa de cesárea foi superior em todos os segmentos comparados ao referência (38.3%), sendo de 56.2% em obesas com DMG, 49.8% nas mulheres com obesidade isolada e 45.3% naquelas com DMG isolado. No entanto, o aumento da chance de cesárea só foi significativo no grupo com DMG isolado (RC=1.736; IC:1.136-2.652;  $p=0.011$ ) e naquele com obesidade e DMG (RC=1.925; IC:1.124-3.298;  $p=0.017$ ).

A incidência de neonatos GIG também foi maior nos três grupos estudados – obesidade e DMG (20.7%), obesidade isolada (18.5%) e DMG isolado (16.8%), em relação ao grupo referência (12.5%). Após cálculo da RC ajustado para os fatores de confusão, essa chance permaneceu superior somente em pacientes com obesidade

associada ao DMG (RC=1.815; IC:1.027-3.204;  $p=0.040$ ). Já na avaliação da chance de admissão em UTIN, essa foi estatisticamente maior apenas nos conceitos de mães pertencentes ao grupo com DMG isolado (RC=2.322; IC:1.265-4.261;  $p=0.007$ ).

**Tabela 2 – Características e desfechos por grupo**

	Não obesas		Obesas		<i>p</i>
	sem DMG*	com DMG	sem DMG	com DMG	
	n=1074 (66.38%)	n=190 (11.74%)	n=233 (14.40%)	n=121 (7.48%)	
<b>Características</b>					
Idade (anos) <sup>a</sup>	26.4 (±5.9)	29.2 (±6.2)	28.2 (±5.4)	29.9 (±5.8)	0.000
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	23.5 (±3.3)	24.7 (±3.3)	33.7 (±3.7)	35.5 (±4.8)	0.000
Ganho peso (kg) <sup>a</sup>	13.8 (±6.9)	13.7 (±6.8)	10.0 (±6.9)	8.0 (±7.3)	0.000
Tabagismo <sup>b</sup>	78 (7.3%)	15 (7.9%)	22 (9.4%)	7 (5.8%)	0.594
MTF/Insulina <sup>b</sup>	-	134 (70.6%)	-	93 (76.9%)	0.002
HAS <sup>b</sup>	34 (3.2%)	14 (7.4%)	21 (9%)	30 (24.8%)	0.000
Paridade <sup>a</sup>	2.2 (±1.3)	2.7 (±1.5)	2.6 (±1.4)	2.8 (±1.6)	0.000
Cesárea anterior <sup>b</sup>	237 (22.1%)	54 (28.4%)	82 (35.2%)	41 (33.9%)	0.000
IG Parto (sem.) <sup>a</sup>	38.8 (±1.9)	38.2 (±1.4)	38.8 (±2.1)	38.0 (±1.8)	0.000
<b>Desfechos</b>					
Pré-eclâmpsia <sup>b</sup>	71 (6.6%)	18 (9.5%)	35 (15%)	22 (18.2%)	0.000
Cesárea <sup>b</sup>	411 (38.3%)	86 (45.3%)	116 (49.8%)	68 (56.2%)	0.000
Cesárea urgência <sup>b</sup>	195 (18.2%)	26 (13.7%)	42 (18.0%)	26 (21.5%)	0.332
Peso RN (g) <sup>a</sup>	3280 (±544)	3270 (±511)	3340 (±568)	3329 (±540)	0.184
RN GIG <sup>b</sup>	134 (12.5%)	32 (16.8%)	43 (18.5%)	25 (20.7%)	0.028
Admissão UTIN <sup>b</sup>	69 (6.4%)	23 (12.1%)	20 (8.6%)	13 (10.7%)	0.024

Dados em média e desvio-padrão (a) ou números absolutos e percentagens (b); IMC: índice de massa corpórea [peso(kg)/altura(m)<sup>2</sup>]; não obesas: IMC <30kg/m<sup>2</sup>; obesas: IMC ≥30kg/m<sup>2</sup>; DMG: diabetes *mellitus* gestacional; ganho peso: diferença entre o peso(kg) da última e primeira consultas de pré-natal; MTF: metformina; HAS: hipertensão arterial sistêmica crônica; paridade: total de partos e/ou cesáreas; IG: idade gestacional; sem.: semanas; RN: recém-nascido; GIG: grande para a idade gestacional; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal;  $p < 0.05$ : estatisticamente significativo. Valores de  $p$  comparados com o grupo referência – não obesas e sem DMG (\*), ajustados para a idade materna, IG no parto, paridade, cesárea anterior e tabagismo.

**Tabela 3 – Chance de desfechos adversos por grupo**

	<b>n casos/grupo</b>	<b>p</b>	<b>RC</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Pré-eclâmpsia</b>				
DMG isolado	18/190	0.335	1.328	0.746 – 2.363
Obesidade isolada	35/233	0.001	2.162	1.364 – 3.426
Obesidade e DMG	22/121	0.028	1.934	1.074 – 3.484
<b>Cesárea</b>				
DMG isolado	86/190	0.011	1.736	1.136 – 2.652
Obesidade isolada	116/233	0.056	1.473	0.990 – 2.190
Obesidade e DMG	68/121	0.017	1.925	1.124 – 3.298
<b>RN GIG</b>				
DMG isolado	32/190	0.383	1.246	0.760 – 2.042
Obesidade isolada	43/233	0.183	1.350	0.868 – 2.100
Obesidade e DMG	25/121	0.040	1.815	1.027 – 3.204
<b>Admissão UTIN</b>				
DMG isolado	23/190	0.007	2.322	1.265 – 4.261
Obesidade isolada	20/233	0.321	1.370	0.735 – 2.555
Obesidade e DMG	13/121	1.482	1.482	0.669 – 3.280

DMG: diabetes *mellitus* gestacional; obesidade: IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ , RN GIG: recém-nascido grande para a idade gestacional; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal; n casos/grupo: número de casos pelo número total do grupo;  $p < 0.05$ : estatisticamente significativo; RC: razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Valores de  $p$  e RC comparados com o grupo referência (não obesas sem DMG), ajustados para a idade materna, idade gestacional no parto, paridade, cesárea anterior e tabagismo.

## 7 DISCUSSÃO

A prevalência da obesidade na amostra avaliada (21.88%) foi inferior à média nacional (29.50%), mas sem impacto na sua representatividade. Isso porque grande parte das pacientes tinham menos de 25 anos (30.09%) – faixa etária com a menor taxa de obesidade entre os brasileiros (13.5%) (BRASIL, 2020). Por sua vez, a prevalência do DMG na população estudada (19.22%) mostrou-se compatível com a estimativa brasileira (18%) (OPAS, 2016). O DMG acometeu 15.03% das gestantes não obesas e 34.18% das obesas, enfatizando a influência do IMC elevado no desenvolvimento da hiperglicemia gestacional (YEN *et al.*, 2019).

Acerca da chance de PE, essa foi estatisticamente maior nas mulheres obesas, sem diferença significativa diante da associação com o DMG. Conseqüentemente, a obesidade foi a condição mais relacionada ao aumento da chance de PE. Tal resultado está em consonância com outros trabalhos que apontam onexo do excesso de peso com esse tipo de hipertensão gestacional. Em recente meta-análise de estudos de coorte, o risco de PE em obesas pré-concepção foi semelhante (RC=2.48; IC:2.05-2.95), e manteve-se após ajuste dos fatores de confusão - HAS e DM (HE *et al.*, 2020).

Outro fator de confusão nesse quesito é o ganho ponderal gestacional acima do preconizado, porém sua interferência na PE talvez seja menor que a ele creditada. Inferência igualmente suscitada por uma coorte norte-americana, que ao comparar gestantes eutróficas e obesas detectou aumento do risco de PE em obesas, mesmo com ganho ponderal adequado ( $p < 0.0001$ ). Porém, esse risco não foi significativo em eutróficas, ainda que com ganho ponderal excessivo ( $p=0.912$ ) (ROMAN *et al.*, 2020).

O elo entre PE e obesidade pode estar em semelhanças de suas fisiopatologias. A secreção anômala de citocinas pelos adipócitos, com queda da adiponectina (anti-inflamatória e pró-insulina) e elevação da leptina (pró-inflamatória e anti-insulina), resulta em inflamação sistêmica e resistência insulínica comumente observada em pacientes com obesidade. Isso leva a redução do óxido nítrico (vasodilatador) e aumento da endotelina (vasoconstrictor) (LOPEZ-JARAMILLO *et al.*, 2018). Esse *status* inflamatório e dismetabólico é hostil a adaptação vascular necessária à gestação, contribuindo para a gênese da PE (PHIPPS *et al.*, 2019).

Referente a cesárea, a chance desse evento foi alta e semelhante nos grupos com DMG isolado e DMG associado a obesidade, destacando o papel da hiperglicemia nessa via de parto. Achado descrito em outros estudos, mesmo após ajuste dos fatores

de confusão, como ganho ponderal gestacional e IMC pré-gestacional elevados (COSSON *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2019).

Todavia a literatura diverge nesse aspecto, com trabalhos conferindo maior risco de cesárea exclusivamente à obesidade (WAHABI *et al.*, 2014), e outros apontando o DMG apenas como um amplificador desse risco (IJÄS *et al.*, 2019). Essa incongruência pode ser reflexo da diferença nos índices de obesidade e cesárea nas populações avaliadas. A exemplo da maior prevalência de obesidade na Arábia Saudita (35.4%) ou da menor incidência de cesárea na Finlândia (16.4%), comparadas as estatísticas nacionais (29.5% e 55.8%, respectivamente) (RUDEY *et al.*, 2020).

Quanto a chance de neonato GIG, convergente com outros autores, houve aumento significativo somente no grupo de pacientes obesas com DMG. Ao avaliar esse desfecho em quase três mil puérperas, Wahabi *et al.* encontraram a mesma relação mas com maior efeito (RC=3.45 *versus* RC=1.81), possivelmente também pelo grande contingente de participantes com obesidade em sua amostra (44% *versus* 21.88%) (WAHABI *et al.*, 2014).

A associação do *status* obesidade-DMG com o crescimento fetal excessivo, em detrimento de sua relação com o DMG isolado, está embasada na hiperinsulinemia e dislipidemia presente nessas pacientes (MACHADO *et al.*, 2020). O aumento da resistência à insulina eleva sua produção, aumentando a liberação de fatores placentários (hormônio lactogênio e citocinas), os quais intensificam a resistência insulínica fisiológica da gestação. Elevam-se os níveis séricos de glicose e lipídios, que via transplacentária expandem a adiposidade fetal (CATALANO; SHANKAR, 2017).

Além disso, os RN de mães do grupo com DMG isolado foram os únicos com chance estatisticamente superior de admissão em UTIN, resultado equivalente ao de coorte alemã recentemente publicada (WESCHENFELDER *et al.*, 2021). A maior incidência de conceptos GIG em obesas com DMG pode ser uma justificativa. Devido ao maior risco de hipoglicemia nesses RN (RC=4.6) comparado aos AIG (RC=2.5), os primeiros têm melhor controle glicêmico e correção precoce da hipoglicemia, minimizando a necessidade de cuidados intensivos (ROSEN *et al.*, 2018).

Os resultados aqui presentes advêm de alguns diferenciais desse estudo, os quais serão ressaltados para sua melhor compreensão.

A adoção dos critérios atuais de rastreio e diagnóstico do DMG (OPAS, 2016) proporcionou a exclusão de pacientes com DM diagnosticado na gravidez (*overt diabetes*), aumentando sua especificidade. Isso reduziu o tamanho da amostra, mas

permitiu uma análise mais fidedigna do efeito do DMG nos desfechos perinatais. Outras vantagens na avaliação dessa variável foram: análise glicêmica desde o primeiro trimestre da gestação, rastreio universal do DMG e tratamento padronizado para as pacientes com rastreio positivo.

A exploração do conceito GIG ao invés do macrossômico é outro ponto forte. Apesar da maior complexidade na aquisição dessa informação, ela reduziu os vieses da análise do peso fetal absoluto. O diagnóstico de neonato GIG segundo as curvas de crescimento do INTERGROWTH-21 favorece a generalização desse resultado, já que essas são baseadas em diversas populações, incluindo a brasileira.

O cálculo do IMC a partir do peso da primeira consulta de pré-natal, em contraponto ao peso aferido no momento do TTOG ou do parto, reduziu o impacto do ganho ponderal gestacional como fator de confusão. O estudo da obesidade e do DMG isolados minimizou a interferência dos achados de pacientes com ambas as condições. Por fim, a inclusão apenas de usuárias do SUS diminuiu a heterogeneidade socioeconômica da amostra, elevando a reprodutibilidade do estudo.

Contudo, assim como demais pesquisas, limitações foram inevitáveis e devem ser explicitadas. A primeira foi o número limitado de participantes por grupo, o que pode ter afetado a intensidade da RC encontrada, ainda que essa tenha sido analisada com o devido rigor técnico. A segunda, que se configura também como uma das causas da limitação anterior, foi o impacto da pandemia do novo *coronavírus* (COVID-19) no acesso ao pré-natal. Essa crise sanitária impôs restrições à mobilidade urbana (redução da frota de veículos e da renda para usufruí-los), contribuindo para o absenteísmo em consultas e exames, e diminuindo o número de pacientes elegíveis para a amostra.

Isso posto, os resultados obtidos ressaltam a influência negativa da obesidade pré-gestacional nos desfechos perinatais, com piora desse prognóstico quando associada ao DMG. Essa conclusão ainda que suscite confirmação por estudos com outras populações, destaca a importância da valorização da obesidade como um fator de risco obstétrico potencialmente modificável. Logo, pacientes com IMC elevado e em idade fértil devem ser orientadas quanto a maior chance de ocorrência dos desfechos adversos supracitados, e estimuladas à perda ponderal pré-concepção. Quando isso não for possível, elas necessitam de maior vigilância no seguimento pré-natal.

## 8 CONCLUSÃO

A obesidade pré-gestacional e o DMG apresentam impactos perinatais diferentes, dependendo do desfecho avaliado e da presença isolada ou associada dessas comorbidades. Enquanto a primeira aumenta a chance de PE, a segunda aumenta a chance de cesárea e admissão do RN em UTIN, mesmo quando tratada. A associação obesidade-DMG amplia essa gama de eventos negativos, elevando também a chance de conceito GIG e suas repercussões correlatas. Isso aponta para a urgência de mudanças na assistência pré-natal de pacientes com obesidade, e a importância da perda ponderal pré-concepção.

## REFERÊNCIAS

- ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin: Hypertension in Pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 135, n. 6, p. 237-260, 2020a.
- ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin: Macrosomia. **Obstet Gynecol**, v. 135, n. 1, p. 18-35, 2020b.
- ALFADHLI, E. M. Maternal Obesity influences birth weight more than gestational diabetes. **BMC Pregnancy Childbirth**, n. 21, v. 111, p. 1-7, 2021.
- ASGHAR, A; SHEIKH, N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. **Cell Immunol**, v. 315, p. 18-26, 2017.
- BETA, J. et al. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, n. 45, p. 308-318, 2019.
- BETRAN, A. P. et al. WHO Statement on Caesarean Section Rates. **BJOG**, n. 123, p. 667-670, 2016.
- BLICKSTEIN, I. et al. The effect of gestational diabetes, pre-gravid maternal obesity, and their combination (“diabesity”) on outcomes of singleton gestations. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 31, n. 5, 2018.
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nat Rev Endocrinol**, v. 15, n. 5, p. 288-289, 2019.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde - CNS. Resolução 466/12. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Seção 1, p. 59. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em 20 mar. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de atenção à gestante: a operação cesariana**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo n. 179. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes nacionais de assistência ao parto normal – versão resumida**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **VIGITEL Brasil 2019. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 2.284/2020. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 mai. 2021. Seção 1, p. 143. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.284-de-22-de-outubro-de-2020-321640891>. Acesso em 20 ago. 2021

BROWN, M. A. et al. Hypertension disorders in pregnancy: ISSHP Classification, diagnosis and management recommendations for international practice. **Hypertension**, v. 72, n. 1, p. 24-43, 2018.

CATALANO, M. P.; SHANKAR, K. Obesity and Pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. **BMJ**, v. 356, p. 1-16, 2017.

CLAPP, M. A. et al. Unexpected term NICU admissions: a marker of obstetrical care quality? **Am J Obstet Gynecol**, v. 220, n. 395, 2019.

COSSON, E. et al. Pregnancy adverse outcomes related to pregravid body mass index and gestational weight gain, according to the presence or not of gestational diabetes mellitus: a retrospective observational study. **Diabetes Metab**, v. 42, n. 1, p. 38-46, 2016.

CREQUIT, S. et al. Use of the Robson Classification to understand the increased risk of cesarean in case of maternal obesity. **BMC Pregnancy Childbirth**, n. 20, v. 738, p. 1-9, 2020.

CZARNOBAY, S. A. et al. Predictors of birth weight in Brazil: a systematic review. **J Pediatr**, n. 2, v. 95, p. 128-154, 2019.

DOMANSKI, G. et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. **BMC Pregnancy Childbirth**, n. 1, v. 18, p. 1-11, 2018.

DOTY, M. S. et al. Maternal and neonatal morbidity associated with early term delivery of large-for-gestational age but nonmacrosomic neonates. **Obstet Gynecol**, n. 6, v. 133, 2019.

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Ultrassonografia no primeiro trimestre da gestação. **Protocolo FEBRASGO – Obstetrícia**, n. 63, p. 1-32, 2021.

GASCHO, C. L. L. et al. Predictors of Cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. **RBGO**, n. 2, v. 39, p. 60-65, 2017.

GATEAU, K. et al. Maternal post-traumatic stress and depression symptoms and outcomes after NICU discharge in a low-income sample: a cross-section study. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 21, n. 48, 2021.

HE, X-J.; DAI, R-X.; HU, C-L. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: a meta-analysis of cohort studies. **Obes Res Clin Pract**, n. 14, p. 27-33, 2020.

HOD, M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management and care. **Int J Gynaecol Obstet**, n. 131, p. 173-211, 2015. Supplement.

IDF – International Diabetes Federation. **IDF Atlas 10th edition**. 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em 15 nov. 2021.

IJÄS, H. et al. Independent and concomitant associations of gestational diabetes and maternal obesity to perinatal outcome: A register-based study. **PLoS ONE**, v. 14, n. 8, p. 1-11, 2019.

INSKIP, H. et al. Measured weight in Early pregnancy is a valid method for estimating pre-pregnancy weight. **J Dev Orig Health Dis**, n. 4, v. 12, p. 561-569, 2021.

JOINVILLE. Secretaria da Saúde. **Protocolo de Pré-natal – Linha de cuidado à Saúde da Mulher. 2020**. Disponível em: [https://www.joinville.sc.gov.br/public/portala\\_dm/pdf/jornal/534a6158d9f1b91873a7810f5ee9a489.pdf](https://www.joinville.sc.gov.br/public/portala_dm/pdf/jornal/534a6158d9f1b91873a7810f5ee9a489.pdf). Acesso em 20 fev. 2020.

KNOP, M. R. et al. Birth weight and risk of type II diabetes mellitus, cardiovascular disease and hypertension in adults: a meta-analysis of 7.646.267 participants from 135 studies. **J American Heart Assoc**, n. 23, v. 2, p. 1-58, 2018.

LEBLANC, S. et al. A quality-improvement initiative to reduce NICU transfers for neonates at risk of hyperglycemia. **Pediatrics**, v. 141, n. 3, 2018.

LEONIR-WIJNKOOP, I. et al. Health economic modeling to assess short-term costs of maternal overweight, gestational diabetes and related macrosomia – a pilot evaluation. **Front Pharmacol**, v. 6, 2015.

LOPEZ-JARAMILLO, P. et al. Obesity and Preeclampsia: common pathophysiological mechanisms. **Front Physiol**, v. 9, art. 1838, dec. 2018.

MACHADO, C.; MONTEIRO, S.; OLIVEIRA, M. J.; Impact of overweight and obesity on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes – results from a retrospective multicenter study. **Arch Endocrinol Metab**, n. 1, v. 64, p. 45-51, 2020.

MALIN, G. L. et al. Antenatal magnetic resonance imaging versus ultrasound for predicting neonatal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. **BJOG**, n. 1, v. 123, p. 77-88, 2016.

MANJAVIDZE, T. et al. The impact of antenatal care utilization on admissions on neonatal intensive care units and perinatal mortality in Georgia. **PLoS ONE**, n. 15, v. 12, p. 1-14, 2020.

MASTROENI, M. F. et al. The independent importance of pre-pregnancy weight and gestational weight gain for the prevention of large-for-gestational age brazilian newborns. **Matern Child Health J**, n. 4, v. 21, p. 705-714, 2016.

MAYRINK, J. et al. Incidence and risk factors for preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women: a nested case-control study. **Sci Rep**, n. 9, p. 1-9, 2019.

MCAULIFFE, F. M. et al. Management of prepregnancy, pregnancy and postpartum obesity from the FIGO Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee: A

International Federation of Gynecology and Obstetrics guideline. **Int J Gynaecol Obstet**, n. 151, p. 16-36, 2020. Supplement.

MCINTYRE H. D. et al. Gestational diabetes mellitus. **Nat Rev Dis Primers**, v. 47, n.5, p. 1-19, 2019.

MELCHOR, I. et al. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study. **J Perinat Med**, v. 47, n. 6, p. 625-630, 2019.

METZGER, B. E. et al. Hyperglycemia and pregnancy outcomes. **N Engl J Med**, v. 358, n. 19, p. 1991-2002, 2008.

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

MOURA, B. L. A. et al. Fatores associados à internação e à mortalidade neonatal em uma coorte de recém-nascidos do Sistema Único de Saúde, no município de São Paulo. **Rev Bras Epidemiol**, n. 23, p. 1-14, 2020.

MUCHA, F.; FRANCO, S. C.; SILVA, G. A. G. Frequência e características maternas e do recém-nascido associadas à internação de neonatos em UTI no município de Joinville, Santa Catarina – 2012. **Rev Bras Saúde Mater Infant**, v. 15, n. 2, p. 201-208, 2015.

NASCIMENTO, M. I. et al. Trends in the prevalence of live macrosomic newborns according to gestational age strata in Brazil, 2001-2010 and 2012-2014. **RBGO**, n. 39, p. 376-383, 2017.

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde; BRASIL – Ministério da Saúde; FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. **Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil**. Brasília, DF: OPAS, 2016.

PALMIERI, C. R. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in fetuses of mothers with gestational diabetes before initiating treatment. **RBGO**, n. 39, p. 9-13, 2017.

PANTHAM, P.; AYE, I. L. M. H.; POWELL, T. L. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. **Placenta**, v. 36, n. 7, p. 709-715, 2015.

PERAÇOLI, J. C. et al. Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia – Protocolo n. 01. **Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão e Gravidez (RBEHG)**, p. 1-60, 2020. Disponível em: [https://sogirgs.org.br/pdfs/pre\\_eclampsia\\_eclampsia\\_protocolo\\_rbehg\\_2020.pdf](https://sogirgs.org.br/pdfs/pre_eclampsia_eclampsia_protocolo_rbehg_2020.pdf). Acesso em: 20 jun 2021.

POON, L. C. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. **Int J Gynaecol Obstet**, n. 145, p. 1-33, 2019. Supplement 1.

ROMAN, T.; BOYD, A. R.; MUNOZ, J. L. Obesity in early pregnancy has a stronger association to pre-eclampsia and diabetes than weight gain. **Obstet Gynecol**, v. 135, supl., p. 46, may. 2020.

RUDEY, E. L.; LEAL, M. C.; REGO, G. Cesarean Section rates in Brazil: trend analysis using the Robson classification system. **Medicine**, v. 99, n. 17, p. 1-7, 2020.

SANTA CATARINA. Secretaria do Estado de Saúde. Maternidade Darcy Vargas completa 72 anos nessa terça-feira. **Notícias**. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br/index.php/noticias-geral/todas-as-noticias/1641-noticias-2019>. Acesso em 20 mar. 2020.

SANTOS, S. et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of Europe, North American and Australian cohorts. **BJOG**, v. 126, n.8, p. 984-995, 2019.

SEFERIDI, P. et al. The neglected environmental impacts of ultra-processed foods. **Lancet Planet Health**, v. 4, p. e437-e438, 2020.

SILVA, R. R. et al. Desfechos materno-fetais de gestantes com e sem diabetes mellitus gestacional. **Arq Catarinen Med**, v. 48, n. 3., p. 79-92, 2019.

SU, W-J. et al. Effects of prepregnancy body mass index, weight gain and gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes: a population-based study in Xiamen, China, 2011-2018. **Ann Nutri Metab**, n. 1, v. 75, p. 31-38, 2019.

TURBEVILLE, H. R.; SASSE, J. M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 318, n. 6, p. 315-326, 2020.

VILLAR, J. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, v. 384, p. 857-868, 2014.

WAHABI, H. A. et al. The independent effects of maternal obesity and gestational diabetes on the pregnancy outcomes. **BMC Endocr Disord**, v. 14, n. 47, p. 1-7, 2014.

WATERS, T. P. et al. Maternal and neonatal morbidity for women who would be added to the diagnosis of GDM using IADPSG criteria: a secondary analysis of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study. **Diabetes Care**, n. 12, v. 39, p. 2204-2210, 2016.

WESCHENFELDER, F. et al. Contributing factors to perinatal outcomes in pregnancies with gestational diabetes – What matters most? A retrospective analysis. **J Clin Med**, v. 10, n. 348, p. 1-12, 2021.

WHO – World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. **WHO Expert Committee Report**. 1995. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>. Acesso em 04 mar. 2021.

WHO – World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. **WHO Guidelines**. Geneva: WHO, 2013.

WHO – World Health Organization. Fact sheet on health-care waste. **WHO Health topics**. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>. Acesso em 20 mai. 2021.

WHO – World Health Organization. Fact sheet on obesity and overweight. **WHO Health topics: obesity and overweight**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em 20 jun. 2020.

YANG, X.; MENG, T. Admission of full-term infants to the neonatal intensive care unit: a 9.5-year review in a tertiary teaching hospital. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 33, n. 17, p. 3003-3009, 2020.

YAP, P. S. X. et al. Neonatal intensive care unit (NICU) exposures exert a sustained influence on the progression of gut microbiota and metabolome in the first year of life. **Sci Rep**, n. 11, 1353, 2021.

YEN, I. W. et al. Overweight and obesity are associated with clustering of metabolic risk factors in early pregnancy and the risk of GDM. **PLoS ONE**, v. 14, n. 12, p. 1-9, 2019.

**ANEXOS**

## ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DA OBESIDADE MATERNA SOBRE O DESFECHO GESTACIONAL NA REDE PÚBLICA NA CIDADE DE JOINVILLE - SC

**Pesquisador:** Jean Carl Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 28786020.5.0000.5363

**Instituição Proponente:** SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.178.654

#### Apresentação do Projeto:

IMPACTO DA OBESIDADE MATERNA SOBRE O DESFECHO GESTACIONAL NA REDE PÚBLICA NA CIDADE DE JOINVILLE – SC.

A obesidade, doença crônica caracterizada pelo acúmulo do tecido adiposo no organismo, tem origem multifatorial, interação de fatores genéticos metabólicos, sociais, comportamentais e culturais, resultado de um desequilíbrio entre a ingestão calórica e do gasto energético, que produz efeitos deletérios à saúde (WANDERLEY e FERREIRA, 2010). Tal doença, atualmente considerada uma epidemia segundo o Ministério da saúde, com base na pesquisa de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas, que afirma que 1 a cada 5 pessoas encontram-se na categoria de obesidade. Dentre os grupos atingidos, a epidemia é observada especialmente em jovens, incluindo mulheres em idade reprodutiva e em grupo de mulheres durante o período gestacional. (NOGUEIRA e CARREIRO, 2013). A crescente prevalência da obesidade gestacional representa um desafio à prática obstétrica. Recentes estudos demonstram a relação entre a obesidade gestacional e resultados obstétricos desfavoráveis. O resultado de estudos de caráter científica ainda não se fazem homogêneos em relação à obesidade materna. Isso se deve ao fato dos desfechos maternos-fetais não se fazerem uniformes em decorrência dos graus existentes de obesidade I, II, III (MARIONA, 2016). Diante de tal incerteza do âmbito científico, o esclarecimento em relação à obesidade gestacional e seus desdobramentos ainda não se fazem totais. Ainda que não se tenha a comprovação de todos os desfechos para com a saúde materna fetal, medidas

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 89.227-680

**UF:** SC

**Município:** JOINVILLE

**Telefone:** (47)3461-5560

**Fax:** (47)3461-5533

**E-mail:** cephrhds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 4.178.654

visando um estilo de vida mais saudável são tidas como essenciais para a diminuição de possíveis danos. No âmbito materno, evidências demonstram que mulheres, durante a gestação, se tornam suscetíveis a diabetes gestacional e a riscos de intercorrências durante o parto. Já em períodos em longo prazo podem desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão. Em relação ao feto, a obesidade gestacional pode acarretar macrossomia e uma futura obesidade infantil. Ainda, casos de gestantes obesas não só protagonizam uma alta prevalência de morbidade materna e fetal quando comparada ao restante das gestantes, como também protagonizam um aumento de partos por cesariana e instrumentados.

Trata-se de um estudo observacional transversal descritivo-exploratório randomizado simples com foco no impacto da obesidade gestacional em desfechos perinatais. Será realizada a aplicação de uma entrevista que contemplará aspectos socioeconômicos, hábitos de vida, antecedentes familiares e obstétricos, além de informações acerca da gestação atual. Tal entrevista será aplicada na Maternidade Darcy Vargas a uma amostra aleatória estratificada de aproximadamente 1000 puérperas maiores de 18 anos que tiveram seus partos realizados na Maternidade Darcy Vargas e com todo atendimento pré-natal realizado no Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade de Joinville – SC. Essa coleta se realizará num período de 3 (três) meses, de abril até junho de 2020, a partir da autorização do Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os dados serão obtidos através de entrevista com escuta qualificada e ao Prontuário Eletrônico na Maternidade Darcy Vargas 48 horas após o parto. Por meio da entrevista, serão analisados dados maternos como o perfil socioeconômico, altura, peso pré-gestacional e ao fim da mesma, bem como o IMC e o ganho de peso. Além disso, serão avaliados dados que tangem os antecedentes obstétricos e familiares, hábitos de vida e presença de patologias prévias ao longo da gestação, assim como a realização, início e número de consultas de pré-natal, planejamento da gravidez, uso de métodos contraceptivos, classificação de risco e acompanhamento no Setor de Alto Risco da Maternidade Darcy Vargas, conforme o Anexo 1.

Ainda assim, através de análise do Prontuário Único do Paciente (PUP), serão avaliadas características do recém-nascido, como Capurro, peso, Apgar de 1º e 5º minutos, data e horário de internação e nascimento, via de parto, necessidade UTI neonatal, além de desfechos adversos (prematuridade, baixo peso ao nascer e óbito perinatal). A pesquisa será realizada na Maternidade Darcy Vargas em Joinville – SC.

Os critérios de inclusão serão: puérperas que realizaram o pré-natal em Unidades de Saúde do Sistema Único de Saúde da cidade de Joinville – SC cujo parto tenha ocorrido na Maternidade Darcy Vargas (MDV) e que voluntariamente queiram participar desta pesquisa, mediante assinatura

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 89.227-680

**UF:** SC

**Município:** JOINVILLE

**Telefone:** (47)3461-5560

**Fax:** (47)3461-5533

**E-mail:** cephrhds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 4.178.654

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2). Será informado o livre arbítrio de deixar de participar da pesquisa a qualquer momento da entrevista. Esta pesquisa será submetida à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville – Univille. A confidencialidade da informação quanto ao conteúdo e à identificação da puérpera, bem como o anonimato por ocasião da publicação dos resultados será assegurada pelos autores da pesquisa. Para isso, cada puérpera assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no momento da aplicação do questionário, ficando uma cópia com a mesma e outra com os pesquisadores. O material será guardado pelo pesquisador responsável sendo descartado após o período de 5 (cinco) anos.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral:

- Determinar o impacto da obesidade gestacional no desenvolvimento fetal em pacientes atendidas pelo serviço de saúde pública da cidade de Joinville-SC.

Objetivos Específicos:

- Comparar a presença de obesidade gestacional com desfechos adversos.
- Comparar os desfechos obstétricos desfavoráveis de populações com diferentes graus de obesidade.
- Determinar a influência do ganho excessivo de peso na gestação com desfechos adversos perinatais.
- Comparar características materno-fetais de acordo com a classificação do IMC e ganho de peso materno.
- Relacionar o acompanhamento de gestantes com obesidade no serviço de alto risco da Maternidade Darcy Vargas com desfechos adversos perinatais.
- Encontrar características socioeconômicas de risco maternos para a prevalência de obesidade na gestação.
- Encontrar características socioeconômicas de risco maternos para o ganho de peso excessivo materno durante a gestação.
- Comparar características e desfechos adversos materno-fetais de acordo com a presença de obesidade e diabetes gestacional.
- Relacionar fatores materno-fetais com desfechos adversos perinatais.

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 89.227-680

**UF:** SC

**Município:** JOINVILLE

**Telefone:** (47)3461-5560

**Fax:** (47)3461-5533

**E-mail:** cephrhds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 4.178.654

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Possíveis riscos: classifica-se essa pesquisa com riscos mínimos aos pacientes, posto que não haverá intervenção ou manipulação das voluntárias.

Benefícios ou compensações: Os benefícios almejados neste projeto visam a análise do atendimento pré-natal, principalmente a gestantes obesas ou com ganho de peso acima do adequado, em Joinville-SC.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Tema importante frente à gravidade dos fatores associados à obesidade na gestação e seus desfechos no feto e/ou recém nascidos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE ok

Termo de responsabilidade de uso de dados ausente (no entanto, o pesquisador refere no projeto o comprometimento sobre o uso dos dados).

Exequibilidade ok

Folha de rosto ok

Cronograma ok

**Recomendações:**

não há

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

projeto de pesquisa adequado do ponto de vista ético

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.Secretária do CEP.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1504528.pdf	13/07/2020 11:18:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoobesidade.docx	13/07/2020 11:17:58	Jean Carl Silva	Aceito
Cronograma	cronogramaprojetoobesidade.docx	13/07/2020 11:17:39	Jean Carl Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	tcle.docx	13/07/2020 11:17:20	Jean Carl Silva	Aceito

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 89.227-680

**UF:** SC

**Município:** JOINVILLE

**Telefone:** (47)3461-5560

**Fax:** (47)3461-5533

**E-mail:** cephrnds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS  
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 4.178.654

Justificativa de Ausência	tcle.docx	13/07/2020 11:17:20	Jean Carl Silva	Aceito
Outros	entrevista.docx	05/02/2020 13:40:39	Jean Carl Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Exequibilidade.pdf	05/02/2020 13:38:35	Jean Carl Silva	Aceito
Orçamento	orcamentoprojetoobesidade.docx	05/02/2020 13:32:51	Jean Carl Silva	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoass.pdf	05/02/2020 13:27:50	Jean Carl Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JOINVILLE, 28 de Julho de 2020

---

**Assinado por:**  
**Jaqueline Barp**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Xavier ARP, S/N

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 89.227-680

**UF:** SC

**Município:** JOINVILLE

**Telefone:** (47)3461-5560

**Fax:** (47)3461-5533

**E-mail:** cephrds@gmail.com

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada “**Impacto da obesidade materna sobre o desfecho gestacional na rede pública na cidade de Joinville – SC**”, coordenada pelo Prof. Dr. Jean Carl Silva. Essa pesquisa justifica-se pela escassez de dados locais sobre a influência da obesidade na saúde do binômio mãe-bebê, algo demonstrado em outras populações.

**OBJETIVO DO ESTUDO:** determinar os impactos do índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional sobre os desfechos perinatais de gestantes atendidas na rede pública de saúde do Município de Joinville – Santa Catarina.

**PROCEDIMENTO COM AS VOLUNTÁRIAS:** você será entrevistada por um pesquisador, e terá suas respostas registradas em formulário específico aplicado. Caso seja necessário aquisição/confirmação de algum dado, seu prontuário poderá ser consultado.

**POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS:** como sua participação está restrita a entrevista e permissão para consulta da sua carteira de pré-natal, exames e prontuário (se necessário), os riscos a você serão mínimos, como por exemplo: sentir-se desconfortável em revelar informações pessoais indagadas. Para evitar isso, os entrevistadores foram previamente treinados, devendo respeitar as regulamentações da Resolução 466/12, sob as quais essa pesquisa está sendo conduzida.

**BENEFÍCIOS:** ao participar dessa pesquisa você contribuirá para conhecimento do impacto da obesidade para saúde da gestante e do recém-nascido. Esses dados poderão auxiliar novas pesquisas na área, além de servir como base para políticas que otimizem a assistência pré-natal as gestantes obesas.

**RESULTADOS DO ESTUDO:** os resultados serão publicados em artigos científicos e disponibilizados em meio eletrônico, auxiliando os profissionais que assistem as gestantes.

**GARANTIA DE SIGILO E PRIVACIDADE:** os dados pessoais que possam identificá-la serão mantidos em sigilo. Serão divulgados apenas os dados coletados que sejam de interesse científico, sem que haja qualquer prejuízo à sua privacidade.

**PARTICIPAÇÃO E ASSISTÊNCIA:** sua participação é voluntária e não remunerada. Você pode retirar-se da pesquisa a qualquer momento que assim desejar, sem que isso implique em prejuízos para você, para o seu bebê ou seus familiares e/ou acompanhantes.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELA PESQUISA:** Prof. Dr. Jean Carl Silva. Contato em horário comercial através do telefone: (47) 3433-0972.

**ATENÇÃO: sua participação nessa pesquisa é voluntária.** Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt. Endereço: Rua Xavier ARP, S/N – Bairro Boa Vista – CEP 89.227-680, Joinville – SC. Telefone: (47) 3461-5560 e (47) 3461-5533.

Eu declaro que li cuidadosamente este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e tive a oportunidade de questionar sobre seu conteúdo assim como do estudo em questão. Sendo dúvidas esclarecidas e não havendo mais indagações de minha parte, reafirmo estar de acordo, de livre e espontânea vontade, em participar dessa pesquisa. Logo, aceito responder às questões que me forem feitas, assim como autorizo a consulta e coleta de dados da minha carteira de pré-natal, dos meus exames e do meu prontuário. Ao assinar esse termo eu reitero meu compromisso com a veracidade das informações que forneci. Estou ciente que esse documento será assinado em duas vias, ficando uma via comigo e outra com o pesquisador/entrevistador. No mais, firmo o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sem quaisquer prejuízos legais, reservando-me o direito de retirar meu consentimento a qualquer momento que eu julgue oportuno. A abaixo assinada, \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ anos, portadora do RG nº \_\_\_\_\_ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntária nesta pesquisa, de responsabilidade do Prof. Dr. Jean Carl Silva.

Assinatura da Participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Joinville, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2020.

## ANEXO C – Formulário Aplicado

Nome		Nº consultas PN			
Nº atendimento		Altura			
D. Nascimento		Peso 1ª consulta			
Idade		IMC 1ª consulta			
Faixa etária ( ) 0: <20 anos ( ) 1: 20-24 anos ( ) 2: 25-29 anos ( ) 3: 30-34 anos ( ) 4: 35-39 anos ( ) 5: 40-44 anos ( ) 6: ≥ 45 anos		Peso última consulta			
		Ganho ponderal			
		DPP			
		GJ 1ºT			
		TTOG 2ºT (GJ, 1h e 2h)			
		GJ 3ºT			
Telefone					
Nacionalidade ( ) 1 Brasileira ( ) 2 Outra		DM na gestação	( ) 0 Não ( ) 1 Sim		
		DMG	( ) 0 Não ( ) 1 Sim		
Naturalidade ( ) 1 Joinville ( ) 2 Outra		Tratamento DMG	( ) 1 Dieta apenas ( ) 2 Dieta + MTF ( ) 3 Dieta + insulina ( ) 4 Dieta + MTF+ insulina		
Raça/cor de pele ( ) 1 Branca ( ) 3 Parda ( ) 2 Negra ( ) 4 Indígena					
Estado civil ( ) 1 Solteira ( ) 2 Casada ( ) 3 União estável ( ) 4 Separada		Pré-eclâmpsia	( ) 0 Não ( ) 1 Sim		
		Outra doença na gestação	( ) 0 Não ( ) 1 Sim:		
		Data do parto			
Escolaridade ( ) 1 Alfabetização ( ) 2 Ensino fundamental ( ) 3 Ensino médio ( ) 4 Ensino superior		Tipo de parto	( ) Vaginal ( ) Instrumental (fórceps) ( ) Cesárea		
			Cesárea eletiva	( ) 0 Não ( ) 1 Sim: Iteratividade ( ) 2 Sim: Feto ≥4Kg ( ) 3 Sim: Pélvico/cômico ( ) 4 Sim:	
				Cesárea de emergência	( ) 0 Não ( ) 1 Sim: “Sofrimento” fetal ( ) 2 Sim: Parada do TP ( ) 3 Sim: PE instabilidade ( ) 4 Sim:
					IG no parto
Sexo do RN	( ) 1 Masculino ( ) 2 Feminino				
	Peso do RN				
		Classificação RN	( ) 1 PIG ( ) 2 AIG ( ) 3 GIG		
			Admissão UTIN	( ) 0 Não ( ) 1 Sim	
A. Remunerada				( ) 0 Não ( ) 1 Sim	
Tabagismo	( ) 0 Não ( ) 1 Sim				
Etilismo	( ) 0 Não ( ) 1 Sim				
Outras drogas	( ) 0 Não ( ) 1 Sim:				
HAS	( ) 0 Não ( ) 1 Sim				
Outras doenças	( ) 0 Não ( ) 1 Sim:				
Nº gestações					
Nº partos					
Nº cesáreas					
Nº abortos e ectópicas					
História RN ≥4kg	( ) 0 Não ( ) 1 Sim				
Risco da gestação	( ) 1 Habitual ( ) 2 Alto				
PN alto risco	( ) 0 Não ( ) 1 Sim				

HAS: hipertensão arterial sistêmica (crônica); RN: recém-nascido; PN: pré-natal; IMC: índice de massa corpórea [peso(kg)/altura(m)<sup>2</sup>]; ganho ponderal: peso última consulta – peso primeira consulta; DPP: data provável do parto; GJ: glicemia de jejum; TTOG: teste de tolerância oral a glicose; DM: diabetes *mellitus* (crônico); DMG: diabetes *mellitus* gestacional; MTF: metformina; iteratividade: 2 ou mais cesáreas; TP: trabalho de parto; PE: pré-eclâmpsia; IG: idade gestacional; PIG: pequeno para IG; AIG: adequado para IG; GIG: grande para IG; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

## ANEXO D – Artigo Científico

(submetido ao periódico internacional abaixo, conforme regras do mesmo)

### Obesity Research & Clinical Practice

#### MATERNAL OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS INFLUENCY ON ADVERSE PERINATAL OUTCOMES

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Article Type:</b>	Research Paper
<b>Keywords:</b>	Maternal obesity; Gestational diabetes mellitus; Perinatal outcomes.
<b>Corresponding Author:</b>	Leonardo Souza de Carvalho University of the Region of Joinville Department of Medicine: Universidade da Regiao de Joinville Departamento de Medicina Joinville, Santa Catarina BRAZIL
<b>First Author:</b>	Leonardo Souza de Carvalho
<b>Order of Authors:</b>	Leonardo Souza de Carvalho Antônia Aparecida Deluca de Oliveira Tassiana Cristina Martins Grabovski Carla Christina Renzo Rodrigo Ribeiro e Silva Sabrina Hafemann Loz Jean Carl Silva
<b>Manuscript Region of Origin:</b>	South America
<b>Abstract:</b>	<p><b>Objective:</b> to evaluate the influence of isolated and associated prepregnancy obesity and gestational diabetes mellitus (GDM) on adverse perinatal outcomes.</p> <p><b>Methods:</b> cross-sectional observational study with women who delivered at a Brazilian Public Maternity Hospital, between August and December 2020. An interview was held, and an application form was filled out by singleton pregnant women aged 18 or over, without previous diabetes mellitus. Complementary data were collected from prenatal and hospital records. Starting from body mass index (BMI) of the first prenatal visit, and GDM screening according to World Health Organization, the sample was stratified in four groups: no obesity (BMI &lt;30kg/m<sup>2</sup>) no GDM – reference group; isolated GDM; isolated obesity (BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>); and obesity associated with GDM. Preeclampsia (PE), cesarean section (CS), large-for-gestational-age (LGA) newborn and admission to neonatal intensive care unit (NICU) were analyzed by odds ratio (OR) adjusted for confounding factors, adopting 95% confidence interval (CI) and p &lt;0.05 statistically significant.</p> <p><b>Results:</b> from 1618 participants, isolated obesity group (233/14.40%) had high chance of PE (OR=2.16; CI:1.364-3.426; p =0.001), isolated GDM group (190/11.74%) had high chance of CS (OR=1.736; CI:1.136-2.652; p =0.011) and NICU admission (OR=2.32; CI:1.265-4.261; p =0.007), and obesity associated with GDM group (121/7.48%) had high chance of PE (OR=1.93; CI:1.074-3.484; p =0.028), CS (OR=1.925; CI:1.124-3.298; p =0.017) and LGA newborn (OR=1.81; CI:1.027-3.204; p =0.040), compared with the reference group (1074/66.38%).</p> <p><b>Conclusion:</b> isolated maternal obesity and GDM enhances the chance of different adverse perinatal outcomes. These jointly conditions extend this chance to more unfavorable events.</p>

## MATERNAL OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS INFLUENCY ON ADVERSE PERINATAL OUTCOMES

Leonardo Souza de Carvalho<sup>1</sup>, Antônia Aparecida Deluca de Oliveira<sup>1</sup>, Tassiana Cristina Martins Grabovski<sup>1</sup>, Carla Christina Renzo<sup>1</sup>, Rodrigo Ribeiro e Silva<sup>2</sup>, Sabrina Hafemann Loz<sup>2</sup>, Jean Carl Silva<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Master's Program in Health and Environment, University of Joinville Region - UNIVILLE, 10 Paulo Malschitzki St., Joinville, SC 89.219-710, Brazil.

<sup>2</sup>Medical School, University of Joinville Region - UNIVILLE, 10 Paulo Malschitzki St., Joinville, SC 89.219-710, Brazil.

<sup>3</sup>Darcy Vargas Maternity Hospital - MDV, 44 Miguel Couto St., Joinville, SC 89.202-190, Brazil.

### Corresponding author

Leonardo Souza de Carvalho

10 Paulo Malschitzki St., Joinville, SC 89.219-710, Brazil.

E-mail: leocarvalho.sc@gmail.com

**Conflicts of interest:** None.

**Acknowledgements:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship statements:** *Leonardo Souza de Carvalho:* Conceptualization, Methodology, Validation, Investigation, Data curation, Writing - original draft, Visualization. *Antônia Aparecida Deluca de Oliveira:* Investigation, Resources, Data curation, Supervision. *Tassiana Cristina Martins Grabovski:* Software, Investigation, Data curation. *Carla Christina Renzo:* Investigation, Data curation, Visualization. *Rodrigo Ribeiro e Silva:* Investigation, Data curation, Formal analysis. *Sabrina Hafemann Loz:* Investigation, Data curation. *Jean Carl Silva:* Conceptualization, Methodology, Validation, Writing - review & editing, Project administration.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the influence of isolated and associated prepregnancy obesity and gestational diabetes mellitus (GDM) on adverse perinatal outcomes.

**Methods:** cross-sectional observational study with women who delivered at a Brazilian Public Maternity Hospital, between August and December 2020. An interview was held, and an application form was filled out by singleton pregnant women aged 18 or over, without previous diabetes mellitus. Complementary data were collected from prenatal and hospital records. Starting from body mass index (BMI) of the first prenatal visit, and GDM screening according to World Health Organization, the sample was stratified in four groups: no obesity (BMI <30kg/m<sup>2</sup>) no GDM – reference group; isolated GDM; isolated obesity (BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>); and obesity associated with GDM. Preeclampsia (PE), cesarean section (CS), large-for-gestational-age (LGA) newborn and admission to neonatal intensive care unit (NICU) were analyzed by odds ratio (OR) adjusted for confounding factors, adopting 95% confidence interval (CI) and  $p < 0.05$  statistically significant.

**Results:** from 1618 participants, isolated obesity group (233/14.40%) had high chance of PE (OR=2.16; CI:1.364-3.426;  $p=0.001$ ), isolated GDM group (190/11.74%) had high chance of CS (OR=1.736; CI:1.136-2.652;  $p=0.011$ ) and NICU admission (OR=2.32; CI:1.265-4.261;  $p=0.007$ ), and obesity associated with GDM group (121/7.48%) had high chance of PE (OR=1.93; CI:1.074-3.484;  $p=0.028$ ), CS (OR=1.925; CI:1.124-3.298;  $p=0.017$ ) and LGA newborn (OR=1.81; CI:1.027-3.204;  $p=0.040$ ), compared with the reference group (1074/66.38%).

**Conclusion:** isolated maternal obesity and GDM enhances the chance of different adverse perinatal outcomes. These jointly conditions extend this chance to more unfavorable events.

**Keywords:** Maternal obesity; Gestational diabetes; Perinatal outcome.

## 1 INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is hyperglycemia first detected during pregnancy, with glycemic levels that do not meet diagnostic cutoff values of diabetes mellitus (DM) [1]. This carbohydrate intolerance increases the risk of adverse events for mother-child pair, with short-term and long-term consequences [2] [3].

According to International Diabetes Federation (IDF), one in six births comes from pregnant women with hyperglycemia, 84% of that due to GDM [4]. Affecting 16% of world's population and up to 18% of Brazilians, GDM is considered a public health problem [5]. Based on that, many worldwide institutions emphasize the need of preventive actions, especially in low-income and middle-income countries [4].

One of the main risk factors for GDM is obesity. Women who become pregnant with a body mass index (BMI) of 30kg/m<sup>2</sup> or higher, are three to nine times more likely to develop GDM [6]. A worrying scenario considering the growing prevalence of obesity in adults, about 13% in the world in 2016 and 20.3% in Brazil in 2019 [7] [8].

Obesity and GDM have similar pathophysiological mechanisms, in which the former predisposes the latter. Pregnant women with previous obesity have an inflammatory status with elevated levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) and interleukin 6 (IL-6), impairing glucose uptake and leading to insulin resistance [9].

Both conditions are harmful to pregnancy but the influence of each one on avoidable adverse outcomes differs among studies, due to confounding factors like high gestational weight gain (GWG) and obesity-GDM association [10] [11] [12]. Thus, this study aimed to determine which condition (obesity or GDM) assigns the greatest chance of preeclampsia (PE), cesarean section (CS), large-for-gestational-age (LGA) newborn and admission to neonatal intensive care unit (NICU).

## 2 METHODS

### 2.1 STUDY DESIGN AND ETHICAL STANDARDS

A cross-sectional observational study was done from August 1st to December 22nd, 2020, with postpartum women who delivered at Darcy Vargas Maternity Hospital (MDV), a public institution in the city of Joinville (Brazil). The study began after approval

by the local Research Ethics Committee (CEP) and the respective Presentation Certificate for Ethical Appreciation (PCEA) - 28786020.5.0000.5363. Following the requirements of Resolution 466/12 from National Health Council (Brazilian Ministry of Health), which regulates research involving human beings, written informed consent was obtained from all participants.

## 2. 2 PARTICIPANTS AND DATA COLLECTION

An interview was held, and an application form was filled out by singleton pregnant women aged 18 or over, without previous DM and with prenatal care follow-up at one of the Basic Health Units (UBS) in the city (which belongs to Brazilian's National Health System). Complementary data were collected from prenatal and Maternity Hospital records.

Patients who left the study after signing the informed consent, and those with DM detected in pregnancy (overt diabetes) were ruled out. This was diagnosed by fasting plasma glucose (FPG)  $\geq 126$ mg/dl or 2h after oral glucose tolerance test 75g (OGTT)  $\geq 200$ mg/dl [1].

## 2. 3 STUDY VARIABLES

Starting from BMI of the first prenatal care visit (up to 12 weeks of gestation) and GDM screening, patients were allocated in one of the four groups: no obesity no GDM (reference group), isolated GDM, isolated obesity, and obesity with GDM.

Obesity diagnostic criteria was BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> [13]. GDM was diagnosed by FPG  $\geq 92$ mg/dl and  $< 126$ mg/dl or one of the following cutoffs in OGTT 75g (between 24 and 28 weeks of gestation): FPG  $\geq 92$ mg/dl and  $< 126$ mg/dl or 1h  $\geq 180$ mg/dl or 2h  $\geq 153$ mg/dl and  $< 200$ mg/dl [1].

GDM patients were treated at MDV High-Risk Service by a multidisciplinary team. According to institution's protocol, women who did not achieved glycemic target levels after 2 weeks of diet and physical exercises received metformin or insulin (regular or/and NPH), as their need.

For outcomes accounting, the currently standardized definitions below were used:

- PE: gestational hypertension with one or more of the following new-onset conditions at or after 20 weeks of gestation: significant proteinuria ( $\geq 300$ mg in 24 hours or spot

urine protein/creatinine ratio  $\geq 0.3\text{mg/mg}$ ) or other maternal organ dysfunction (acute kidney injury, liver involvement, neurological complications, hematological complications or uteroplacental dysfunction) [14].

- LGA: birth weight equal to or more than the 90th percentile for a given gestational age (GA) and sex, according to INTERGROWTH-21st charts [15].

## 2. 4 STATISTICAL ANALYSIS

Form contents were scanned in a double entry electronic bank for agreement verification. Statistical analysis was performed through Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, US) version 21.

Quantitative variables were presented through means and standard deviation, and qualitative ones through absolute and relative frequencies. T-test or Mann-Whitney test were applied to verify the equality hypothesis between groups averages. The variables distribution was determined by Kolmogorov-Smirnov test. Groups homogeneity was performed by Chi-square test or Fisher's exact test for frequencies below 5.

The relationship between obesity or/and GDM with adverse outcomes were explored using multivariate logistic regression models. The variables effect was estimated by odds ratio (OR) adjusted for confounding factors, with 95% confidence interval (CI). The confounding factors adopted were patient's age, GA at delivery, parity, previous CS and smoking. *P* values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## 3 RESULTS

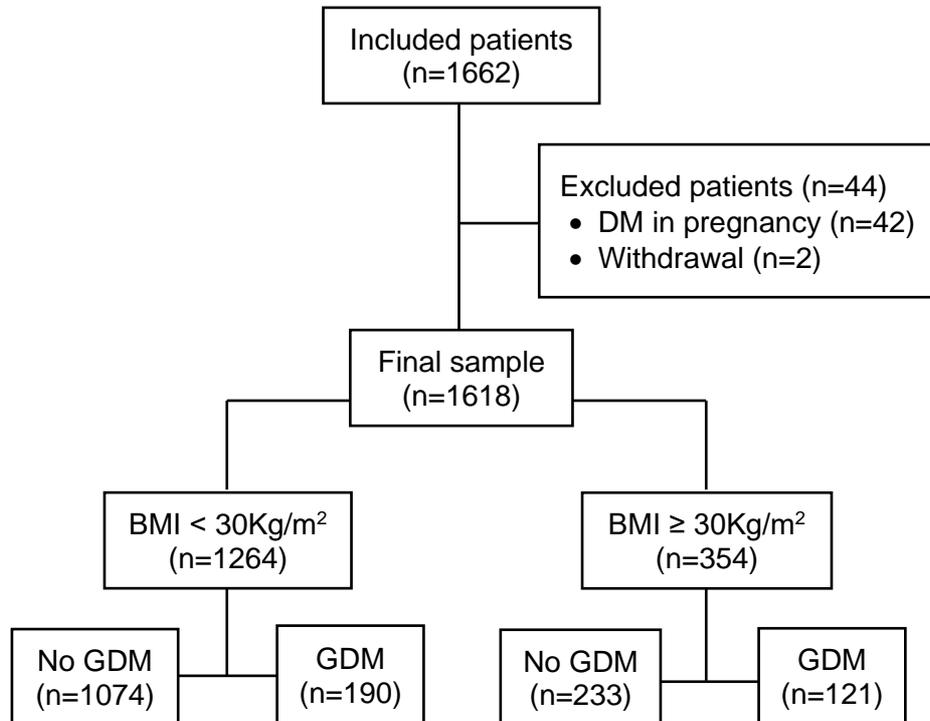
### 3. 1 SAMPLE ANALYSIS

During the study period 2.284 pregnant women delivered at the specific institution, 1.662 of them fulfilled the inclusion criteria. After 44 exclusions (42 patients for DM in pregnancy and 2 patients for withdrawal), 1.618 participants were stratified in the following groups: no obesity no GDM (1.074/66.38%), isolated GDM (190/11.74%), isolated obesity (233/14.40%), and obesity with GDM (121/7.48%) (Figure 1).

The majority of these women were between 20 and 29 years old, white, high schooling, multiparous and without prepregnancy obesity. More than 25% reported

previous CS and less than 10% previous macrosomic newborn. The mean pregestational BMI was 26.09kg/m<sup>2</sup> and 354 patients (21.88%) were obese (Table 1).

**Figure 1 – Flowchart of sample composition**



DM: diabetes mellitus; BMI: body mass index; GDM: gestational diabetes mellitus.

A total of 311 pregnant women (19.22%) presented GDM. Half of these (51.12%) required pharmacotherapy, but most of them used only metformin. The mean GA at delivery was 38 weeks and 5 days, and less than 8% of preterm births. Newborns mean weight was 3291g, with macrosomia and LGA rates of 7.48% and 14.46%, respectively. NICU admission was needed to 125 newborns (7.72%) (Table 1).

Vaginal delivery was the leading birth mode (57.09%), followed by CS (42.08%). Most CS (57.56%) were non-emergency procedures and due to previous CS (two or more) and macrosomia reported on ultrasound. Therefore, 42.43% of CS were emergency procedures and primarily indicated by failure of labor progression, non-reassuring fetal situation, and PE with maternal or fetal instability.

**Table 1 – Studied population profile**

<b>Maternal characteristics</b>			
Age (years)		Parity	
≥ 18 e < 20	121 (7.48%)	Primiparous	511 (31.58%)
20-24	500 (30.90%)	Multiparous	1107 (68.42%)
25-29	443 (27.38%)	Obstetric history	
30-34	326 (20.15%)	CS	414 (25.58%)
35-39	172 (10.63%)	Macrosomia	147 (9.09%)
40-44	49 (3.03%)	GDM	311 (19.22%)
≥ 45	7 (0.43%)	GDM treatment	
Ethnicity		Diet only	152 (48.88%)
White	1309 (80.90%)	Diet and metformin	121 (38.90%)
Black	66 (4.08%)	Diet and insulin	20 (6.43%)
Other	243 (15.02%)	Diet, metformin and insulin	18 (5.79%)
Schooling		PE	146 (9.02%)
Elementary school	403 (24.90%)	Delivery GA	
High school	1002 (61.93%)	< 37 weeks	118 (7.29%)
Higher education	213 (13.16%)	≥ 37 weeks	1500 (92.71%)
Prepregnancy BMI		Delivery mode	
< 30kg/m <sup>2</sup>	1264 (78.12%)	Vaginal	923 (57.04%)
≥ 30kg/m <sup>2</sup>	354 (21.88%)	Forceps	14 (0.86%)
Smoking	122 (7.54%)	CS	681 (42.08%)
C. Hypertension	99 (6.11%)	Emergency CS	289 (17.86%)
<b>Newborn characteristics</b>			
Birth weight		Classification	
< 1500g	20 (1.24%)	SGA	128 (7.91%)
1500g - 2499g	77 (4.76%)	AGA	1256 (77.62%)
2500g - 3999g	1400 (86.53%)	LGA	234 (14.46%)
≥ 4000g	121 (7.48%)	NICU admission	25 (7.72%)

Data in numbers (percentage). BMI: body mass index; C. Hypertension: chronic hypertension; CS: cesarean section; Macrosomia: newborn weighting 4000g or over; GDM: gestational diabetes mellitus; PE: preeclampsia; GA: gestational age; Classification: birth weight by GA and sex; SGA: small-for-gestational-age; AGA: appropriate-for-gestational-age; LGA: large-for-gestational-age. NICU: neonatal intensive care unit.

### 3. 2 ANALYSIS BY GROUP

Isolated GDM group had the lowest maternal mean age (26.4 years old) and previous CS percentage (22.1%), but the highest mean GWG (13.8kg). Isolated obesity group had the highest previous CS percentage (35.2%). On the other hand, the obesity-GDM group had the highest maternal mean age (29.9 years), highest mean BMI (35.5kg/m<sup>2</sup>) and highest percentage of chronic hypertension (24.8%), but the lowest mean GWG (8.0kg) (Table 2).

**Table 2 – Characteristics and outcomes by group**

	No obesity		Obesity		p value
	No GDM*	GDM	No GDM	GDM	
	n=1074 (66.38%)	n=190 (11.74%)	n=233 (14.40%)	n=121 (7.48%)	
<b>Characteristics</b>					
Age (years) <sup>a</sup>	26.4 (±5.9)	29.2 (±6.2)	28.2 (±5.4)	29.9 (±5.8)	0.000
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	23.5 (±3.3)	24.7 (±3.3)	33.7 (±3.7)	35.5 (±4.8)	0.000
GWG (kg) <sup>a</sup>	13.8 (±6.9)	13.7 (±6.8)	10.0 (±6.9)	8.0 (±7.3)	0.000
Smoking <sup>b</sup>	78 (7.3%)	15 (7.9%)	22 (9.4%)	7 (5.8%)	0.594
Metformin/Insulin <sup>b</sup>	-	134 (70.6%)	-	93 (76.9%)	0.002
C. Hypertension <sup>b</sup>	34 (3.2%)	14 (7.4%)	21 (9%)	30 (24.8%)	0.000
Parity <sup>a</sup>	2.2 (±1.3)	2.7 (±1.5)	2.6 (±1.4)	2.8 (±1.6)	0.000
CS <sup>b</sup>	237 (22.1%)	54 (28.4%)	82 (35.2%)	41 (33.9%)	0.000
Delivery GA (weeks) <sup>a</sup>	38.8 (±1.9)	38.2 (±1.4)	38.8 (±2.1)	38.0 (±1.8)	0.000
<b>Outcomes</b>					
PE <sup>b</sup>	71 (6.6%)	18 (9.5%)	35 (15%)	22 (18.2%)	0.000
CS <sup>b</sup>	411 (38.3%)	86 (45.3%)	116 (49.8%)	68 (56.2%)	0.000
Emergency CS <sup>b</sup>	195 (18.2%)	26 (13.7%)	42 (18.0%)	26 (21.5%)	0.332
Newborn weight (g) <sup>a</sup>	3280 (±544)	3270 (±511)	3340 (±568)	3329 (±540)	0.184
LGA newborn <sup>b</sup>	134 (12.5%)	32 (16.8%)	43 (18.5%)	25 (20.7%)	0.028
NICU admission <sup>b</sup>	69 (6.4%)	23 (12.1%)	20 (8.6%)	13 (10.7%)	0.024

Data in mean and standard deviation (a) or numbers and percentage (b); GDM: gestational diabetes mellitus; BMI: body mass index; GWG: gestational weight gain; C. Hypertension: chronic hypertension; GA: gestational age; PE: preeclampsia; CS: cesarean section; LGA: large-for-gestational-age; NICU: neonatal intensive care unit; p values compared with reference group - no obesity no GDM (\*), adjusted for maternal age, GA at delivery, parity, previous CS and smoking.

PE incidence was higher on obesity-GDM group (18.2%) and isolated obesity group (15%), compared to the reference one (6.6%). After adjusted confounding factors, the OR confirmed high chance of PE in patients with obesity-GDM (OR=1.934; IC:1.074-3.484;  $p=0.028$ ) and those with isolated obesity (OR=2.162; IC:1.364-3.426;  $p=0.001$ ) (Table 3).

**Table 3 – Chance of adverse perinatal outcomes by group**

	n cases/group	p value	OR	95% CI
<b>PE</b>				
Isolated GDM	18/190	0.335	1.328	0.746 – 2.363
Isolated obesity	35/233	0.001	2.162	1.364 – 3.426
Obesity with GDM	22/121	0.028	1.934	1.074 – 3.484
<b>CS</b>				
Isolated GDM	86/190	0.011	1.736	1.136 – 2.652
Isolated obesity	116/233	0.056	1.473	0.990 – 2.190
Obesity with GDM	68/121	0.017	1.925	1.124 – 3.298
<b>LGA newborn</b>				
Isolated GDM	32/190	0.383	1.246	0.760 – 2.042
Isolated obesity	43/233	0.183	1.350	0.868 – 2.100
Obesity with GDM	25/121	0.040	1.815	1.027 – 3.204
<b>NICU admission</b>				
Isolated GDM	23/190	0.007	2.322	1.265 – 4.261
Isolated obesity	20/233	0.321	1.370	0.735 – 2.555
Obesity with GDM	13/121	1.482	1.482	0.669 – 3.280

PE: preeclampsia; CS: cesarean section; LGA: large-for-gestational-age; NICU: neonatal intensive care unit; GDM: gestational diabetes mellitus; OR: odds ratio; 95% CI: confidence interval of 95%;  $p$  values and OR compared with reference group (no obesity no GDM), adjusted for maternal age, gestational age at delivery, parity, previous CS and smoking;  $p$  value <0.05 statistically significant.

CS rate was high in all three groups compared to the reference one (38.3%), being: 56.2% in obesity-GDM, 49.8% in isolated obesity and 45.3% in isolated GDM. However, it was statistically significant only in women with both conditions (OR=1.925; IC:1.124-3.298;  $p=0.017$ ) and in those with isolated GDM (OR=1.736; IC:1.136-2.652;  $p=0.011$ ).

LGA rate was higher in newborns from all studied groups: 20.7% in obesity-GDM, 18.5% in isolated obesity, and 16.8% in isolated GDM, compared to reference one (12.5%). After adjusted confounding factors, this chance remained higher only in obesity-GDM group (OR=1.815; IC:1.027-3.204;  $p=0.040$ ). NICU admission rate was higher in newborns from isolated GDM group (12.1% *versus* 6.4% of the reference group), with twice that chance (OR=2.322; IC:1.265-4.261;  $p=0.007$ ).

#### 4 DISCUSSION

In this study, isolated prepregnancy obesity elevated the chance of PE, isolated GDM elevated the chance of CS and NICU admission, and prepregnancy obesity associated with GDM elevated the chance of PE, CS and LGA newborn. These outcomes were influenced by high maternal BMI, even when GWG was adequate, and by treated GDM.

The prevalence of obesity (22.88%) was slightly lower than Brazilian's average (29.50%), probably because most participants were under 25 years old, national age group with the lowest obesity rate [8]. The GDM prevalence (19.22%) was compatible with Brazilian's one (18%) and more frequent on women with obesity, confirming the impact of high BMI on GDM development [5] [6].

Prepregnancy obesity was the main factor to increase PE chance, even after adjusted for chronic hypertension and excessive GWG, as seen in other studies [16] [17]. An explanation could be the interference of obesity in pregnancy vascular adaptation, characterized by leptin (pro-inflammatory) and endothelin (vasoconstrictor) increases [18]. GDM was the principal condition related to CS chance, like previous reported but different from studies that attributes this chance exclusively to obesity or takes GDM just as an amplifier of this risk [19] [10] [12]. A divergence maybe related to different obesity and CS rates in those populations.

The increased chance of LGA newborns in mothers with obesity-GDM was seen by other authors and is based on hyperinsulinemia and dyslipidemia in these patients, with more glucose and lipids crossing the placental barrier, contributing to fetal adiposity [10] [20]. NICU admission chance was higher in isolated GDM group and could be justified by more LGA newborn in mothers with obesity-GDM [21]. Due to higher hypoglycemia chance in these newborns, they have intensive glycemic control and early hypoglycemia correction [22].

These results were impacted for some aspects. Universal current GDM screening criteria since the first trimester of pregnancy improved the specificity of GDM related findings. Analysis of BMI up to 12 weeks of gestation minimized bias of excessive GWG. Including only patients from public health system and with the same GDM treatment protocol enhanced reproducibility. However, limitations were inevitable, like sample size, which may have interfered in OR power and generalisability. At last, we mention the coronavirus pandemic (COVID-19) impact on mobility by reduced bus fleet and income loss, leading to delays on diagnosis and treatments [23].

## 5 CONCLUSION

Isolated maternal obesity and GDM enhances the chance of different adverse perinatal outcomes. These jointly conditions extend this chance to more unfavorable events, highlighting the importance of prepregnancy obesity on perinatal prognosis, and encouraging its treatment before conception.

## 6 ETHICAL STATEMENT

This research was done according to Resolution 466/12 of the National Health Council (Brazilian Health Ministry), which regulates research in human beings. It began only after approval by the local University and Maternity Hospital Research Ethics Committees. Written informed consent was obtained from all participants.

## 7 REFERENCES

- [1] World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva: WHO; 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169024/>.
- [2] Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2009;358:1991–2002, <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0707943>.
- [3] Lowe WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzinski M, Talbot O, et al. Association of Gestational Diabetes with Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA* 2018;320:1005–16, <http://doi.org/10.1001/JAMA.2018.11628>.
- [4] Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Renzo GC di, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131:S173–211, [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30033-3).
- [5] Organização Pan-Americana da Saúde, Ministério da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional no Brasil. DF: OPAS; 2016. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34278?show=full>.

- [6] Yen IW, Lee CN, Lin MW, Fan KC, Wei JN, Chen KY, et al. Overweight and obesity are associated with clustering of metabolic risk factors in early pregnancy and the risk of GDM. *PLoS One* 2019;14, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225978>.
- [7] World Health Organization. Obesity and Overweight. [Internet]; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Accessed September 27 2021].
- [8] Brazil. Vigitel Brazil 2019: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of frequency and sociodemographic distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District in 2019. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2019\\_vigilancia\\_fatores\\_risco.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf).
- [9] Šimják P, Cinkajzlová A, Anderlová K, Parížek A, Mráz M, Kršek M, et al. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol* 2018;238:R63–77, <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0032>.
- [10] Wahabi HA, Fayed AA, Alzeidan RA, Mandil AA. The independent effects of maternal obesity and gestational diabetes on the pregnancy outcomes. *BMC Endocr Disord* 2014 14:1 2014;14:1–7, <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-47>.
- [11] Blickstein I, Doyev R, Bregar AT, Šimenc GB, Verdenik I, Tul N. The effect of gestational diabetes, pre-gravid maternal obesity, and their combination ('diabesity') on outcomes of singleton gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:640–3, <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1293030>.
- [12] Ijäs H, Koivunen S, Raudaskoski T, Kajantie E, Gissler M, Väärasmäki M. Independent and concomitant associations of gestational diabetes and maternal obesity to perinatal outcome: A register-based study. *PLoS One* 2019;14:e0221549, <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0221549>.
- [13] World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 1995. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>.
- [14] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24–43, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>.
- [15] Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384:857–68, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6).
- [16] He XJ, Dai R xue, Hu CL. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies. *Obes Res Clin Pract* 2020;14:27–33, <https://doi.org/10.1016/J.ORCP.2020.01.004>.
- [17] Roman T, Boyd AR, Munoz JL. Obesity in Early Pregnancy Has a Stronger Association to Pre-eclampsia and Diabetes Than Weight Gain [28D]. *Obstet Gynecol* 2020;135:46S, <https://doi.org/10.1097/O1.AOG.0000663412.67347.6B>.
- [18] Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol* 2018;9:1838, <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01838>.
- [19] Silva RR, Souza MLR, Oliveira LC, Silva TR, Bertoli JPP, Silva JC. Maternal-fetal outcomes of pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *Arq Catarin Med* 2019;48:79–92. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1023505>.
- [20] Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* 2017;356, <https://doi.org/10.1136/BMJ.J1>.
- [21] Weschenfelder F, Hein F, Lehmann T, Schleußner E, Groten T. Clinical Medicine Contributing Factors to Perinatal Outcome in Pregnancies with Gestational Diabetes-What Matters Most? A Retrospective Analysis. *J Clin Med* 2021;10:348, <https://doi.org/10.3390/jcm10020348>.
- [22] Rosen H, Shmueli A, Ashwal E, Hirsch L, Yogev Y, Aviram A. Delivery outcomes of large-for-gestational-age newborns stratified by the presence or absence of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;141:120–5, <https://doi.org/10.1002/IJGO.12387>.
- [23] Chisini LA, Castilhos ED de, Costa F dos S, D'Avila OP. Impact of the COVID-19 pandemic on prenatal, diabetes and medical appointments in the Brazilian National Health System. *Rev Bras Epidemiol* 2021;24:e210013, <https://doi.org/10.1590/1980-549720210013>.

## ANEXO E – Termo de Autorização para Publicação

### Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 24/01/2022.

- Identificação do material bibliográfico: ( ) Tese ( x ) Dissertação ( ) Trabalho de Conclusão
  
- Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Leonardo Souza de Carvalho

Orientador: Prof. Dr. Jean Carl Silva

Coorientador: nenhum

Data de Defesa: 13/12/2021

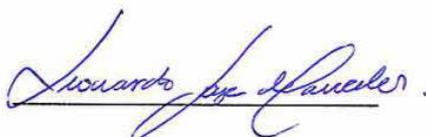
Título: Influência da obesidade materna e do diabetes mellitus gestacional nos desfechos perinatais adversos

Instituição de Defesa: Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral (X) Sim ( ) Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.



Assinatura do autor

Joinville, 24 de janeiro de 2022

Local/Data