



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Tawana Pascon

**Associação do *Diabetes Mellitus* Gestacional com
os Defeitos de Desenvolvimento de Esmalte na
Dentição da Criança**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em
Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Prof.^a Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Gabriela Marini Prata

Botucatu
2017

Tawana Pascon

Associação do *Diabetes Mellitus* Gestacional com os Defeitos de Desenvolvimento de Esmalte na Dentição da Criança

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Prof.^a Titular Marilza Vieira Cunha Rudge

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Gabriela Marini Prata

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pascon, Tawana.

Associação do diabetes mellitus gestacional com os defeitos de desenvolvimento de esmalte na dentição da criança / Tawana Pascon. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge

Coorientador: Gabriela Marini Prata

Capes: 40101150

1. Diabetes gestacional. 2. Crianças. 3. Dentição.
4. Esmalte dentário.

Palavras-chave: Criança; Defeito no desenvolvimento do esmalte; Dentição; Diabetes gestacional; Esmalte dentários.

Tawana Pascon

**ASSOCIAÇÃO DO *DIABETES MELLITUS* GESTACIONAL COM OS
DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DE ESMALTE
NA DENTIÇÃO DA CRIANÇA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Prof.^a Titular Marilza Vieira Cunha Rudge

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Gabriela Marini Prata

Comissão Examinadora:

Prof.^a Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof.^a Titular Rita de Cássia Loiola Cordeiro
Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP

Prof.^a Dr.^a Elaine Christine Dantas Moisés
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP-USP

Botucatu, 19 de dezembro de 2017

Dedicatória

Trilhar o caminho para atingir este objetivo só foi possível pelo seu sorriso inocente, seu abraço apertado, seu olhar pedindo aconchego e seu amor transbordante, meu filho Pedro e, de repente, também impulsionada pelas batidas do seu coração, meu filho André. É para vocês que faço a dedicatória desta dissertação.

Epígrafe

“A vida está cheia de desafios que, se aproveitados de forma criativa, transformam-se em oportunidades”.

(Marxwell Maltz)

Agradecimentos

Meu **Deus**, obrigada por esta conquista! Sinto-me muito feliz e realizada.

Professora **Marilza Vieira Cunha Rudge**, agradeço por ter aberto as portas do conhecimento, pela oportunidade de crescimento, por ter facilitado minha trajetória e ter acreditado na minha proposta.

Angélica, minha mãe, muito obrigada por me escolher como filha. Obrigada pela dedicação, pelas palavras e conselhos, pelo amor incondicional e pela amizade de sempre. Agradeço imensamente a Deus por ter me dado um anjo disfarçado de mãe. Te amo.

Minha família querida, meus avôs **Gilberto e Rita**, meu pai **Roberto**, minhas irmãs **Carolina, Vitória e Alice**, meu irmão **Gustavo** e meu esposo **Raphael**, o apoio de vocês foi primordial para que eu me tornasse a pessoa que sou e para que obtivesse mais esta conquista em minha vida.

A oportunidade de fazer parte deste Grupo de Pesquisa, em que **todos vocês** me acolheram de forma tão carinhosa, tornou possível não somente o término da Dissertação, mas com certeza, a execução de cada etapa dela. Especialmente vocês: **Gabriela Marini, Sthefanie, Carol Baldini, Fabiane, Bruna Rosa, Guilherme Nava e Dr. Carlos**.

Sthefanie e **Carol**, quem dera todos tivessem aliadas, parceiras e amigas como vocês, tudo seria mais simples e factível.

Professora **Rita de Cássia Loiola Cordeiro**, nosso encontro em Araraquara foi, no mínimo, providencial. Agradeço por todo empenho em colaborar para que esta dissertação tomasse direcionamento com tanta qualidade na coleta e análises de dados. Que Deus multiplique pessoas com ações como a sua, na vida de muitas outras pessoas. E quanto a seus pós-graduandos, **Vinicius e Diego**, eu os agradeço também porque foram fundamentais para ampliar minha visão sobre a pesquisa.

Agradecimentos especiais ao **Paulinho** da Central de aulas, aos funcionários do **Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia**, às médicas, residentes e enfermeiras do **Ambulatório de Filhos de Mães Diabéticas e de Recém-nascidos Macrossômicos** do Berçário do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu.

A toda equipe da **OxPró Odontologia**, da qual faço parte, agradeço por toda a compreensão nos momentos em que não estive presente e por todo o encorajamento nesse período de tanta correria.

E, claro, agradeço imensamente às **mães** das **crianças** participantes, que confiaram seus filhos em minhas mãos e permitiram acessar seus dados pessoais e clínicos, e tudo **pelo bem dos filhos de outras mães**.



Índice

Seção 1	Contextualização	
	Retrospectiva de 45 anos de Pesquisas em Repercussões Fetais, Perinatais e Neonatais do Grupo de Pesquisa “Diabetes e Gravidez: Clínico e Experimental”	15
	Trajetória Acadêmica	21
Seção 2	Sumário da Dissertação	
	Resumo da Dissertação	25
	Abstract of the Thesis	27
Seção 3	Artigo científico - “<i>Prenatal exposure to Gestational Diabetes Mellitus increase offspring Developmental Defects of Enamel</i>”	
	Cover Letter	30
	Abstract	31
	Introduction	32
	Methods	36
	Results	41
	Discussion	48
	Conclusion	57
	Reference	58
Seção 4	Perspectivas Científicas	
	Projetos	66
Seção 5	Referências da Retrospectiva	
	Referências	71
Seção 6	Anexos	
	Certificados do Curso e Trabalhos em Eventos	89
	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	97
	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	104

Seção 1

Contextualização

*Retrospectiva de 45 anos de Pesquisas em
Repercussões Fetais, Perinatais e
Neonatais, do Grupo de Pesquisa “Diabetes
e Gravidez: Clínico e Experimental”*

O Grupo de Pesquisa “Diabetes e Gravidez: Clínico e Experimental”, liderado por Rudge vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, realiza pesquisas relacionadas à gravidez complicada pelo diabete e de forma intrincada investiga repercussões e resultados fetais, perinatais e neonatais dos descendentes destas mulheres. Nos últimos 45 anos, Rudge e o grupo de pesquisadores que a acompanhou nesta trajetória em diferentes momentos, realizaram estudos clínicos e pré-clínicos, e importantes lacunas do conhecimento foram preenchidas ao longo destes anos.

Foram publicados 110 artigos, concluídas 9 Teses de Doutorado, 12 Dissertações de Mestrado e 10 Iniciações Científicas, e foram publicados 1 livro e 8 capítulos de livro, referentes às repercussões maternas sobre o feto, neonato e ao longo da vida da criança.

A retrospectiva das pesquisas de acordo com ano e número de produção estão apresentadas na Figura 1. Nota-se que, a partir de 1995, houve aumento expressivo de publicações de artigos científicos e que se mantém até os dias atuais (Figura 1a) A primeira Tese de Doutorado concluída foi em 1988 e, entre os anos de 2002 e 2003, aconteceu o período com maior número de teses defendidas (Figura 1b). As pesquisas como projetos de Mestrado tiveram a primeira conclusão em 1991 e as de Iniciação Científica, em 1999, essa trajetória ocorreu de forma linear ao longo dos anos (Figura 1b). Em 1981, foi publicado o primeiro capítulo de livro e, em 2001, foi publicado o livro inteiramente dedicado ao assunto (Figura 1c). Ao analisar os tipos de estudos realizados em todas as investigações observa-se que a partir de 1995 houve aumento notório e concomitante, tanto dos estudos clínicos quanto dos pré-clínicos, e que se mantém até os dias atuais (Figura 1d).

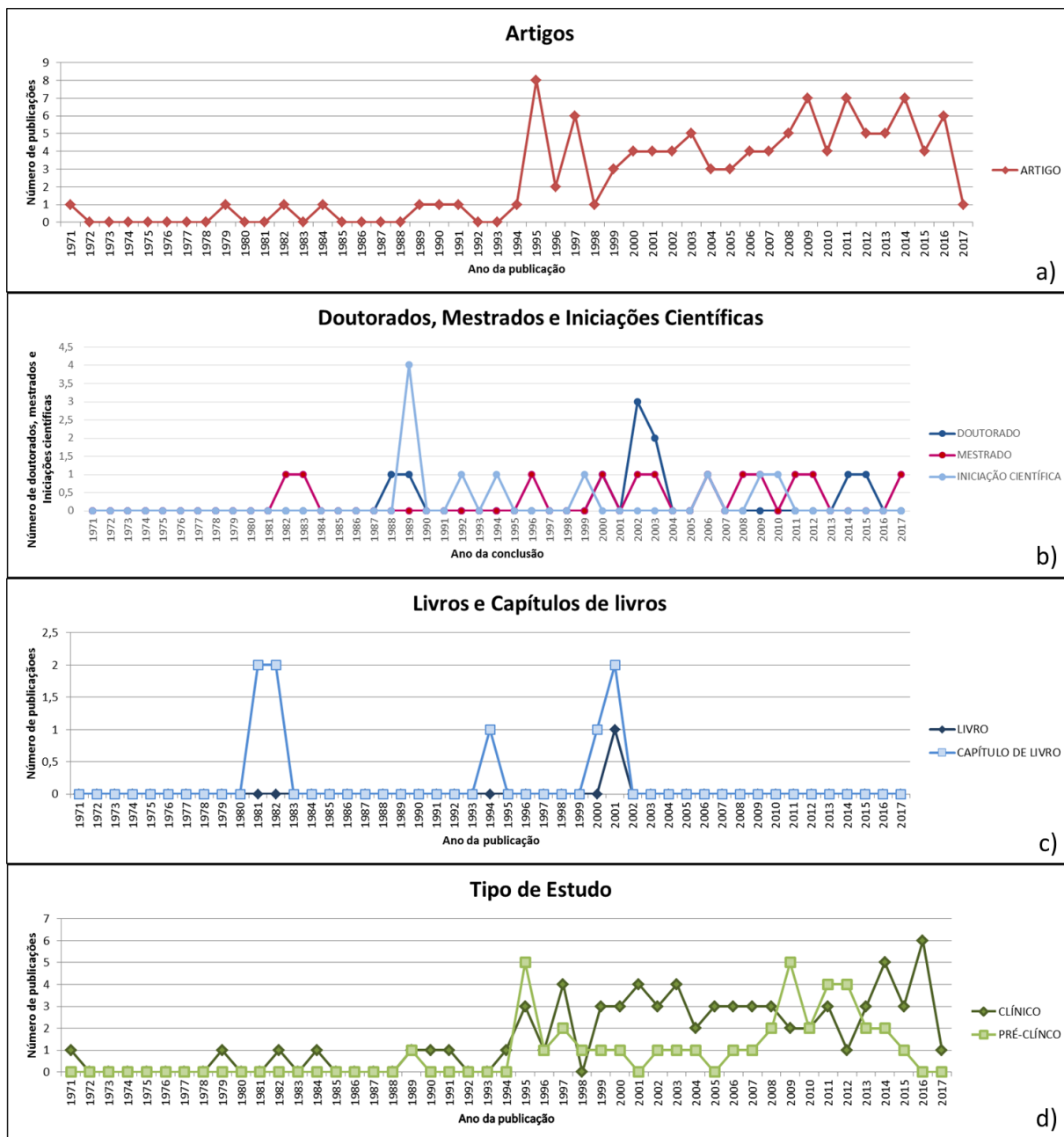


Figura 1. Retrospectiva das publicações e pesquisas desenvolvidas com repercussões fetais, neonatais e ao longo da vida de crianças filhas de mães com hiperglicemia gestacional: a) Artigos publicados, b) Doutorados, Mestrados e Iniciações Científicas concluídas, c) Livro e Capítulos de Livros publicados e d) Tipo de Estudo publicado.

Entre os anos de 1971 e 1988, os assuntos investigados incluíram questões como: realizar o diagnóstico antenatal do sexo¹, aspectos anatômicos e clínicos das coriomnionites², correlação da hipertensão específica da gravidez com o parto e recém-nascido³ e exames bioquímicos da mãe e do cordão relacionados ao peso ao nascimento⁴.

A primeira investigação, ainda na fase pré-clínica, com *Diabetes Mellitus Gestacional* (DMG) foi publicada em 1989 e abordou as repercussões fetais e placentárias, desta alteração materna⁵.

A partir deste marco científico o Grupo de Pesquisa avançou com estudos clínicos e pré-clínicos e desenvolveram projetos multicêntricos, para identificar biomarcadores com múltiplos enfoques, estabelecer protocolos para o diagnóstico dos distúrbios hiperglicêmicos da gestação e condutas que causaram impacto na morbimortalidade e outras repercussões fetais, neonatais, perinatais e das gestações complicadas por hiperglicemia.

Investigações na temática com diferentes abordagens foram realizadas entre os anos 1990 e 2000 e permearam aspectos obstétricos da macrossomia fetal⁶, correlação com infecção neonatal e clamídia⁷, vitalidade dos fetos de gestantes diabéticas por meio da cardiotocografia⁸, repercussões fetais da hiperglicemia materna decorrente de lesão pancreática^{9,10}, repercussões na composição bioquímica do cérebro dos filhotes recém-nascidos de ratas diabéticas com dieta restritiva¹¹ e demonstraram diferentes efeitos adversos da gestação sobre seus descendentes.¹²⁻²⁶

Estudos com propostas terapêuticas e para investigar minimização de riscos foram desenvolvidos²⁷⁻³⁰ e os desfechos observados direcionaram a conduta obstétrica.

O artigo publicado em 2.000 com retrospectiva de 10 anos do desfecho perinatal evidenciou que, mesmo com o tratamento, as mulheres grávidas diabéticas e aquelas com hiperglicemia diária apresentaram maior incidência de prematuridade, macrossomia, recém-nascido grande para idade gestacional, malformação e morte fetal e neonatal, com conseqüente mortalidade perinatal. A mortalidade perinatal de mulheres com hiperglicemia diária foi 10 vezes maior do que a dos controles e foi semelhante à dos pacientes diabéticos. Estes resultados perinatais adversos enfatizam a necessidade de diagnóstico e controle de hiperglicemia intrauterina em mulheres grávidas diabéticas e em mulheres com perfil glicêmico diurno alterado.³¹

Estendendo o conhecimento, os anos entre 2000 e 2010, foram dedicados de forma intensa aos estudos translacionais e genéticos que oportunizaram o entendimento mais profundo, tanto dos fenômenos fisiológicos de adaptação do organismo materno à gravidez, como dos mecanismos fisiopatológicos das diferentes alterações maternas e suas repercussões da gestação alterada com diferentes níveis glicêmicos sobre o feto e ao longo e sua da vida.³²⁻⁷⁶

A internacionalização das pesquisas se evidencia com estudos pré-clínicos e tomaram importante proporção a partir de 2010 com estudo sobre as repercussões a curto e longo prazo do diabetes no desenvolvimento fetal embrionário,⁷⁷⁻¹⁰⁹ sendo que a última publicação é de 2017, com a investigação “Protocolo de diagnóstico para diabetes mellitus gestacional (IADPSG/ADA, 2011): influência na ocorrência de DMG e hiperglicemia gestacional leve e nos resultados perinatais”.¹¹⁰

Com o propósito de ampliar e aprofundar o conhecimento sobre as repercussões maternas nos filhos de mães diabéticas, a presente Dissertação de Mestrado se insere. A proposta, como apresentada, é inédita e colabora na

elucidação de fatores de risco para o desfecho “Defeito no Desenvolvimento do Esmalte” (DDE) de filhos de mães com DMG.

O esmalte dental é considerado marcador biológico sensível a uma série de eventos e situações, pois não contém células vivas e não pode reparar danos. A interpretação do DDE pode ser uma poderosa ferramenta de diagnóstico para indivíduos e população, e a manifestação clínica pode sugerir a associação com fatores sistêmicos ou locais. Esta condição permite a definição da ocorrência do evento causador [111] e tem sido utilizada como um indicativo de padrões de saúde [112] e qualidade de vida seja em aspectos gerais [113] ou em situações específicas [114]. Os DDE podem afetar negativamente a saúde bucal e a estética dental, causar sensibilidade dentária, modificar a oclusão [115], dificultar a anestesia [116] e serem fatores de risco para cáries e erosão nos dentes das crianças [117]

A prevalência do DMG e a exposição ao útero à hiperglicemia aumentam as complicações perinatais. As oportunidades para melhorar os efeitos perinatais e os efeitos intergeracionais do DMG em longo prazo existem no nível de prevenção, triagem e tratamento do DMG e intervenções pós-natal de seus descendentes.

Finalmente, é necessário avançar ainda mais para melhorar os resultados em longo prazo para os descendentes expostos ao meio materno alterado pela hiperglicemia, e a compreensão dos fatores de risco é essencial.

As referências desta seção estão apresentadas na Seção 5 desta dissertação.

Trajectoria Acadêmica

Iniciei a formação acadêmica em odontologia na Universidade de Marília em 2005 e ao concluir em 2009, a Odontopediatria estava definida como área de interesse de trabalho. Entre 2010 e 2012, realizei curso de especialização em Odontopediatria na Unesp em Araçatuba que foi, indubitavelmente, a diretriz para o interesse em ampliar o interesse de atuação clínica e associar a pesquisa científica. Agregando conhecimento e complementando a atuação, cursei entre 2010 e 2013 a especialização em ortodontia na Universidade de Marília, e desta formação, o conhecimento aprofundado sobre formação dental e do esmalte desde o período intrauterino.

Ao longo de boa parte da minha vida acompanhei cada resultado obtido das investigações do Grupo de Pesquisa “Diabetes e Gravidez: Clínico e Experimental”, do qual minha mãe faz parte desde 2002. No final de 2014, como sempre de forma entusiasmada, ela falou sobre a “tríade” que havia se formado em torno da Hiperglicemia gestacional, miopatia diabética gestacional e incontinência urinária gestacional, e do projeto ambicioso de investigar ampla e profundamente esta associação.

Entre as investigações, me despertou especial atenção, as análises bioquímicas como cálcio, calcitonina, paratormônio e vitamina D, que podem responder perguntas relacionadas tanto a hiperglicemia gestacional quanto a contração muscular. Neste momento todo conhecimento adquirido na graduação e especializações se agruparam e surgiu a pergunta desta dissertação. Se o meio materno está alterado e a formação dental e do esmalte se inicia na vida intrauterina, este pode gerar repercussões negativas, porque o desenvolvimento dental e do esmalte depende da cascata destas mesmas variáveis bioquímicas.

Apresentei a proposta de investigação para a professora Marilza Rudge

que imediatamente concordou em desenvolver o projeto que conectava duas áreas distintas do conhecimento, medicina e odontologia. Em 2015, iniciei no grupo de pesquisa participando das reuniões e discussões e paralelamente construindo o projeto de mestrado. Fazer parte de um grupo de estudos com tantos anseios em relação à pesquisa abriu meus horizontes para um mundo novo.

Em 2016, iniciei como aluna regular do Programa de Pós-Graduação e cursei disciplinas, coletei dados e colaborei na elaboração de trabalhos apresentados em eventos, sendo em 2016, 4 pôsteres em evento nacional como coautora (Anexo 1-4) e em 2017 e 2 internacionais (Anexo 5 e 6). Ao longo do desenvolvimento do mestrado, realizei curso de capacitação em Sedação Consciente com Óxido Nitroso pela Faculdade de Medicina e Odontologia São Leopoldo Mandic, Campinas (Anexo 7).

O parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa referente a esta dissertação está apresentado no Anexo 8, assim como o Termo de Consentimento Livre no Anexo 9.

Finalizar esse projeto foi um processo de muitos desafios, porém de extrema gratificação e com valioso crescimento pessoal e profissional.

Seção 2

Sumários da Dissertação

Resumo da Dissertação

Pascon, T. **Associação do diabetes mellitus gestacional com os defeitos de desenvolvimento de esmalte na dentição da criança.** 2018. 107f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, Brasil.

Introdução: O *Diabetes Mellitus Gestacional* (DMG) está associado a repercussões a curto e longo prazo. O legado do ambiente intrauterino diabético, adquirido durante a gestação, não pode ser ignorado e esses efeitos se estendem para além do nascimento. Estudos demonstraram que a hiperglicemia altera o processo de desenvolvimento dentário, afetando a erupção dentária e a mineralização. **Objetivo** O objetivo foi avaliar as consequências em longo prazo da exposição intrauterina à hiperglicemia no Desenvolvimento do Esmalte Dentário nos descendentes de mães com DMG. **Método:** Foram avaliadas crianças filhas de mães com DMG. Foi coletado questionário do histórico médico estruturado. A informação solicitada para mãe abrangeu vários aspectos, incluindo história gestacional, história de nascimento, histórico neonatal e infantil, obtidos na forma de questionários auto relatados, registros médicos e dentários. Depois que seus pais assinaram o termo de consentimento informado, as crianças foram examinadas no Ambulatório Clínico de acordo com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde para estudos epidemiológicos sobre Saúde bucal. Uma lanterna, um espelho bucal descartável intraoral plano, instrumentos clínicos e um retrator labial infantil em forma de C foram utilizados para o exame. O número total de dentes existentes foi identificado e diferenciado por dentes decíduos ou permanentes. O exame para o diagnóstico de DDE e tipo DDE de todas as superfícies dos dentes foi realizado de acordo com os critérios Federação Internacional Dental. **Resultados:** Nossos resultados mostram incidência elevada de DDE ($p < 0,001$) e hipoplasia em crianças de mães com diabetes gestacional ($p = 0,043$). A análise com o modelo logístico ajustado para gênero, etnia e Índice de Massa Corporal do recém-nascido mostra risco maior de DDE (OR 3,04 1,34 \pm 6,92, $p < 0,001$) e Opacidade Demarcada (OR 12,54 1,73 \pm 90,87, $p = 0,012$) em prole pré-exposta a DMG. O diagrama da cronologia intrauterina de formação de esmalte dental foi construído e contém um conjunto de dados consistentes sobre o início e a formação final do esmalte dental. **Conclusão:** O DMG foi associado aos efeitos adversos do Defeito de Desenvolvimento de Esmalte (DDE) nos descendentes, e o tipo DDE associado foi a Opacidade Demarcada. A prevalência de DDE foi significativamente maior nos descendentes de mães com DMG e o tipo de DDE que apresentou maior proporção foi hipoplasia. Houve maior proporção de dentes com DDE nos descendentes de mães com DMG, na dentição decídua houve proporção significativamente maior para os tipos Opacidade Demarcada e Hipoplasia no grupo DMG e na dentição permanente teve significativamente maior proporção para o tipo Opacidade Difusa no grupo DMG.

Palavras-chave: Diabetes gestacional, Defeitos de desenvolvimento do esmalte; Esmalte, Dentição Primária; Dente de leite; Dente permanente.

Abstract of the Thesis

Pascon, T. **Association of gestational diabetes mellitus with developmental defects of enamel in the child's dentition.** 2017. 107f. Thesis (Master) - São Paulo State University (Unesp), Medical School, Botucatu, Brazil.

Background and objective: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is associated with short and long-term repercussions. The legacy of the diabetic intrauterine environment, acquired during gestation, cannot be ignored and these effects extend beyond those apparent at birth. Studies have shown that hyperglycemia alters the tooth development process, affecting tooth eruption and mineralization. Our objective was to evaluate the long-term consequences of intrauterine exposure to hyperglycemia on offspring Developmental Defects of Enamel (DDE). **Method:** A structured medical history questionnaire was sent. Background information solicited from the mother covered several aspects including gestational history, birth history, neonatal and infant history, obtained in the form of self-reported questionnaires, medical and dental records. After their parents signed the informed consent form, the children were examined in the Clinical Ambulatory according to the World Health Organization guidelines for epidemiological studies on oral Health. A headlight, plane intra-oral disposable mouth mirror, clinical instruments, an infant C-shaped labial retractor were used for the examination. The total number of existing teeth was identified and differentiated by deciduous or permanent teeth. The examination for the diagnosis of DDE and type DDE of the all surfaces of the teeth was performed in accordance by Federation Dental International criteria. **Results:** Our findings show higher rates for DDE ($p < 0.001$) and Hypoplasia for offspring of mothers with gestational diabetes ($p = 0.043$). The analysis with the logistic model adjusted for gender, ethnicity and body mass index of the newborn, shows a higher risk of DDE (OR 3.04; 95% CI 1.34, 6.92; $p < 0.001$) and Demarcated Opacity (OR 12.54; 95% CI 1.73.90.87; $p = 0.012$) in offspring pre-exposed to GDM. Intrauterine chronology of dental enamel formation diagram was developed and contains a grouped consistent data about start and final dental enamel formation. **Conclusion:** GDM was associated with the adverse effects of DDE on offspring, and the type DDE was Demarcated Opacity. The prevalence of DDE was significantly higher in the offspring of GDM mothers and type DDE that presented the highest proportion was Hypoplasia. It can also be concluded that there was a higher proportion of teeth with DDE in offspring of GDM mothers, in the deciduous dentition there was a significantly higher proportion for the type Demarcated Opacity and Hypoplasia in the GDM and in permanent dentition had a significantly higher proportion for the type Opacity Diffuse in GDM.

Keys Words: Diabetes gestational, Developmental Defects of Enamel, Enamel, Primary Dentition, Deciduous Teeth, Permanent Teeth.

Seção 3

Artigo Científico

*“Prenatal exposure to Gestational Diabetes Mellitus
increase offspring Developmental Defects of Enamel”*

Artigo

Sessão redigida como Artigo Original de acordo com as normas de publicação da revista Plos One para a qual será submetida.

Qualis A2 para Medicina 3 e A1 para Odontologia - F.F: 3,54

**Prenatal exposure to Gestational Diabetes Mellitus increase offspring
Developmental Defects of Enamel**

Tawana Pascon¹, Angélica M. P. Barbosa^{1,2}, Rita C. C. Loiola³, Diego G. Bussaneli³, Caroline B. Prudencio¹, Sthefanie K. Nunes¹, Fabiane A. Pinheiro¹, Grasiela Bossolan¹, Leandro G. Oliveira¹, Iracema P. Calderon¹, Gabriela Marini⁴, Marilza V. C. Rudge¹

¹São Paulo State University (Unesp), Medical School, Botucatu, Brazil, Department of Gynecology and Obstetrics, Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Brazil.

² São Paulo State University (Unesp), School of Philosophy and Sciences, Marília, Brazil, Department of Physiotherapy and Occupational Therapy, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Brazil.

³ São Paulo State University (Unesp), Araraquara School of Dentistry, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Brazil.

⁴ University of the Sacred Heart (USC), Bauru Center for Health Science, Brazil, Department of Physiotherapy, Universidade do Sagrado Coração (USC), Brazil.

Corresponding Author: Marilza V. C. Rudge, MD, PhD,
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Botucatu,
UNESP Distrito de Rubião Jr s/n 18.618-000, Botucatu, SP, Brasil.
Phone: +55 (14) 3880-1631, Email: marilzarudge@gmail.com

Financial Disclosure: The authors have no potential conflicts of interest related to this study.

Short Title: Gestational Diabetes and Enamel Defects in the offspring

Abstract

Background and objective: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is associated with short and long-term maternal and perinatal repercussions. The legacy of the diabetic intrauterine environment, acquired during gestation, cannot be ignored and these effects extend beyond those apparent at birth. Our objective was to evaluate the long-term consequences of intrauterine exposure to hyperglycemia on offspring Developmental Defects of Enamel (DDE). This study is original, unpublished and in this way it is a new research line. **Results:** Our findings show higher rates for DDE ($p < 0.001$) and dental enamel Hypoplasia for offspring of mothers with gestational diabetes ($p = 0.043$). The analysis with the logistic model adjusted for gender, ethnicity and body mass index of the newborn, shows a higher risk of DDE (OR 3.04; 95% CI 1.34, 6.92; $p < 0.001$) and Demarcated Opacity (OR 12.54; 95% CI 1.73-90.87; $p = 0.012$) in offspring pre-exposed to GDM. Intrauterine chronology of dental enamel formation diagram was developed and contains a grouped consistent data about start and final dental enamel formation. **Conclusion:** GDM was associated with the adverse effects of DDE on offspring, and the type DDE was Demarcated Opacity. The prevalence of DDE was significantly higher in offspring of GDM and type DDE that presented the highest proportion was Hypoplasia and higher proportion of teeth with DDE in offspring of GDM mothers, in the deciduous dentition there was a significantly higher proportion for the type Demarcated Opacity and Hypoplasia in the GDM group and in permanent dentition had a significantly higher proportion for the type Opacity Diffuse in GDM.

Keys Words: Diabetes gestational, Developmental Defects of Enamel, Enamel, Primary Dentition, Deciduous Teeth, Permanent Teeth.

Introduction

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) [1, 2] is associated to an increased risk of complications for both mother and baby, during pregnancy as well as postpartum period [3-6]. It is also associated with short and long-term repercussions [7-11]. The legacy of the diabetic intrauterine environment, acquired during gestation, cannot be ignored and these effects extend beyond those apparent at birth [12]. Currently infant survival is the norm but the long-term effects in offspring of GDM mothers who are born today, may differ from those reported many years ago. It is likely that offspring of GDM mothers will be affected at early ages with new or unreported complications. New studies involving different organs and process altered by gestational dysglycemia may be associated with unrecognized newborn defects [13-16]..

Several studies suggests that the maternal health conditions, in particular hyperglycemia during pregnancy, can alter fetal development, affecting organ formation and increasing the risk of diseases such as neural tube defects, cardiovascular disease, obesity, diabetes, and cancer in the offspring via epigenetic mechanism [13-16]. However, the effects of maternal diabetes on tooth development, and the associated underlying mechanisms have not been thoroughly investigated [17].

Epidemiologic and animal model studies have shown that hyperglycemia changes the tooth development process, affecting tooth eruption and mineralization [18-20].

An experimental model Chen et al. suggest a new mechanism through which Apex1 mediates the tooth development in maternal diabetes-affected offspring, and indicates a direct link between maternal diabetes and epigenetic silencing of genes

such as Oct4 and Nanog. The results of this study also suggest novel targets for strategies to prevent or treat tooth Hypoplasia in addition to valuable information for tissue engineering to regenerate teeth [17].

The tooth development process starts in intrauterine life [8]. in a process controlled by cellular and molecular sequential networks acting at specific times and places at the embryonic and fetal stage and continues after birth [21].

Odontogenesis is the continuous process of formation of dental elements, and is divided into 5 stages starting at 6th and 7th week of intrauterine life, and at 11st and 12th week the enamel organ differs in 4 layers to protect the enamel organ and assisting the enamel support [21, 22].

The specific stage of development of enamel formation is amelogenesis, which is responsible for the formation of dental enamel and is divided into the matrix formation stage, calcification stage and maturation stage. Also there is a genetic, systemic and environmental influence [23-25]. In spite of this the start of tooth enamel formation does not occur simultaneously in all groups of teeth. All deciduous teeth and two groups of permanent teeth initiate enamel formation in intrauterine life from 14th to 32nd gestational week [26, 27].

The amount of enamel deposited in a day varies according to maternal and fetal systemic factors, and distinct patterns of incremental lines can be formed and faithfully reproduced in the enamel of all the teeth in formation at a given time [26, 27].

Dental enamel is a visible part of teeth, the hardest tissue of the human body [28] and functions as a dental cap to protect the internal parts of teeth, interact with substances in the mouth, and withstands the shear forces because of the direct contact with opposition teeth and masticatory pressures provoked by impact on

masticatory muscle activity [29].

Disturbances during the formation stage of the matrix will result in pathologically thin or insufficient enamel [25] characterized as a quantitative defect and referred to as Hypoplasia. Disturbances during the stage of maturation or calcification will result in alteration of the translucency and enamel coloration, characterized as qualitative defect (hypocalcification) and classified as Opacities [26, 30]. Developmental Defects of Enamel (DDE) may negatively affect oral health and aesthetics, cause tooth sensitivity, change occlusion [31], difficult to anaesthetize [32] are risk factors for caries and erosion in children's teeth [33].

Enamel hypomineralisation is a qualitative defect presenting alterations in enamel translucency and opacity. The defective enamel is of normal thickness, and opacities can be diffuse or demarcated, with white, yellow or brown colour [27, 34]. Enamel Hypoplasia is a quantitative enamel deficiency and presents a decreased enamel thickness such as pits, grooves or generalised lack of surface enamel [34]. Much of this demarcated qualitative DDE would currently be described as molar-incisor hypomineralisation in the permanent dentition or hypomineralised second primary molar in the primary dentition [35-38].

Enamel is considered a sensitive biological marker for some conditions, it's a tissue with no living cells and cannot be repair after injured, damaged. The interpretation of DDE could be useful for diagnostic both individual and population clinical manifestation may suggest the association with systemic or local factors. This condition allows the definition of the occurrence of the causative event [39] and has been used as an indicative of health standards [40] and quality of life, either in general aspects [41] or in specific situations [42].

The prevalence of DDE ranges from 23.9 to 90.4% in the deciduous dentition

and 52.0 to 92.1% in the permanent dentition [43-46], however, regrettably all the causal factors for the different DDE types are not well established [47].

The limited studies focused on Diabetes Mellitus and animal studies with high heterogeneity among them, unclear the readers. To elucidate the knowledge gap on the scientific evidences of the association of GDM with DDE in a broad way, we elaborated a strategy of search with the keywords association of interest, most of our review of original papers revealed no study presenting data about DDE in offspring of GDM mothers.

In view of the lack of reliable information bonding GDM and DDE, this study offers a unique opportunity to examine this correlation. This study is original, unpublished and in this way it is a new research line.

Thus, our objective in this study was to evaluate the long-term consequences of intrauterine exposure to hyperglycemia on offspring DDE, 3-12 years after birth. Specific analyses on the rate of DDE and type DDE, surface local, dentition's types, tooth groups and number of affected teeth according to intrauterine chronology of dental enamel formation. Develop the diagram with the chronology of the enamel and percentage formed at birth.

Methods

Setting and Population

This study was part of a prospective cohort study to evaluate the short and long-term effect of GDM on mothers and offspring. The study was conducted in the Perinatal Diabetes Research Center (PDRC) of Botucatu Medical School /UNESP/ Brazil, from March 2016 to September 2017. All mothers and offspring assisted at the

Perinatal Diabetes Research Center between 2003-2013 were invited to participate. The selection of mothers and children in the GDM group was performed in this center since there is a tertiary referral center for perinatal diabetes care.

Sample size estimation

Sample size was calculated based on the estimated prevalence of 7% GDM [1], 16% DDE [48], absence of confounders, type I errors = 0.20 and II = 0.05. It was estimated that to detect differences greater or equal to 30% size 13 children in the group of GDM mothers (GDM) and 184 to form the control group with children of normoglycemic mothers (NGT).

Selection of subjects

The children were included only if the mothers agree to have a dental examination and were informed that they could terminate the follow-up at any time. A written informed consent for the inclusion of their records was obtained from mothers of all selected children, according to the Helsinki Declaration principles.

Access to the maternal and offspring data was approved by hospital trust administrations. Some of the mother did not accept our invitation and a lot of children did not cooperate in the required clinical examination. Additionally, children with the history of systemic disease, deciduous tooth infection or trauma to the jaw were excluded from the study. GDM was diagnosed by 75-g glucose tolerance test (75-gGTT), recommended by the American Diabetes Association[1], and the glucose profile test as recommended by Rudge [3], between 24th and 28th gestational weeks. All mothers with GDM received glucose-lowering treatment consisting of dietary and lifestyle counselling and no mothers needed insulin therapy during

pregnancy. Criteria for maternal and offspring ineligibility [26, 43, 49-56] was defined based on all the variables clearly mentioned in the literature as possible risk factors for the development. The criteria of inclusion maternal were women with GDM or NGT diagnosis [1, 3] and in offspring were age at three and 12 years old. Those mothers and children who accepted the invitation (n = 572) were included as participants. Children were classified according to intrauterine hyperglycemia exposure (GDM study group n = 50) or intrauterine normoglycemic exposure (NGT control group n = 250) (Figure 1).

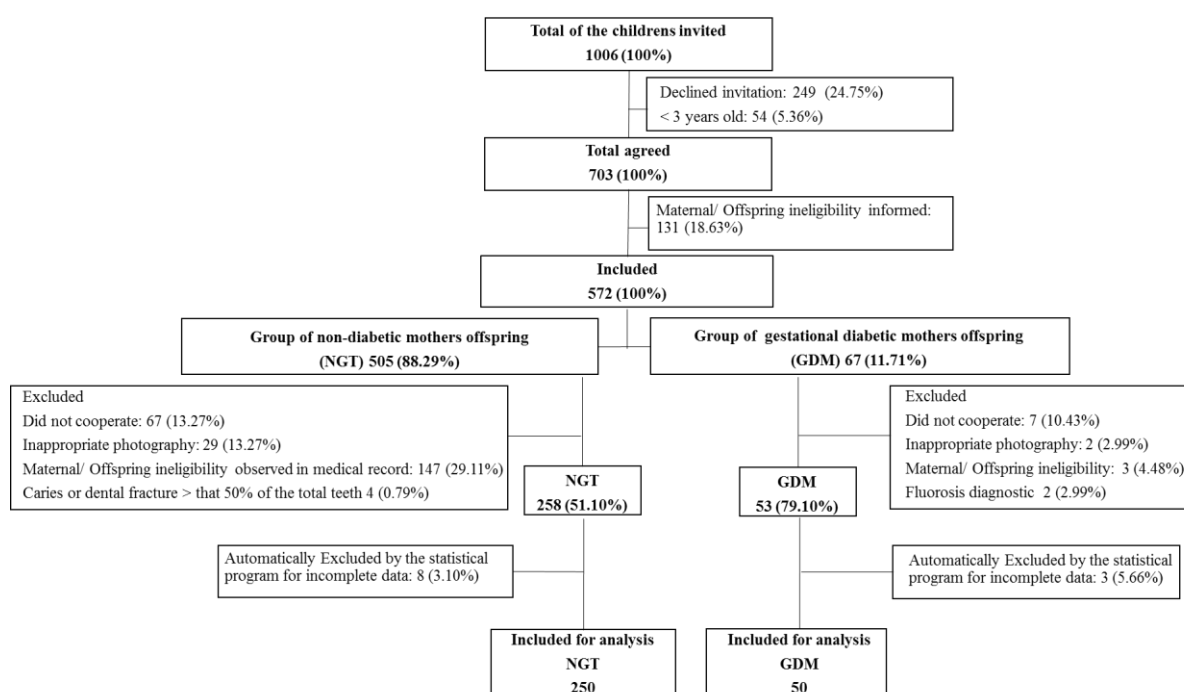


Figure 1. Flowchart of individuals enrolled in the study.

Information Collection

A structured medical history questionnaire was sent. Background information solicited from the mother covered several aspects including gestational history, birth history, neonatal and infant history, obtained in the form of self-reported questionnaires, medical and dental records. After their parents signed the informed

consent form, the children were examined in the Clinical Ambulatory according to the World Health Organization [56] guidelines for epidemiological studies on oral Health. All data were confirmed in electronic database PDRC, of Botucatu Medical School.

Standardization of examiner

Prior to the examination a calibration exercise [57] was conducted between the two examiners using 41 clinical photographs of patients obtained from the Department of Pediatric Dentistry at Araraquara Dental School. A month after this exercise the clinical photographs were re-examined by the same two examiners, and the kappa statistics [58] were used to measure the concordance between the examiners. The test agreement for type DDE were obtained to intra-examiner excellent (0.79 and 0.82), inter-examiner good and excellent (0.67 and 0.75) and with the gold standard excellent (0.69 and 0.76; 0.76 and 0.79) reliability [57, 58].

Dental Clinical Examination and DDE Diagnostic Criteria

The examinations were performed using a headlight, plane intra-oral disposable mouth mirror, clinical instruments, infant C-shaped labial retractor dental and sterile gauze for teeth cleaning and drying. The intraoral examinations were performed using biosafety material and protection for the examiner and child. Previously examining children's teeth clean and dry with gauze in order to remove any gross plaque or food deposits that may have been present [43].

A headlight, plane intra-oral disposable mouth mirror, clinical instruments, an infant C-shaped labial retractor were used for the examination. The total number of existing teeth was identified and differentiated by deciduous or permanent teeth. The examination for the diagnosis of DDE and type DDE of the all surfaces of the teeth

was performed in accordance with FDI criteria (FDI) [27] by Defects of Dental Enamel Development (DDE Index).

A probe was used to detect or confirm the presence of any discontinuity of the enamel surface of the teeth, and the child was examined in a sitting position on a chair or lying in stretcher. The DDE and type DDE was established by clinic examination and the clinical diagnostic was confirmed by two blinding examiners by using teeth photograph [59]. Occlusal photographs were taken from the upper and lower arches, lateral on both sides and frontal, using a digital camera (Sony® Cyber Shot, 162 mega pixels Exnos R, 30x optical zoom) DSC HXICOV - HDAVCHD).

The diagnostic criteria for occurrence of DDE and its three types (modified DDE index) were standardized, both by clinical examiner and the examiners who confirmed in the photograph [26]. The three main types of enamel defects based on macroscopic appearance, namely demarcated opacity, diffuse opacity and hypoplasia were defined for the recognition of type DDE. Fluorosis was evaluated [60] only to differentiate from DDE and was excluded from the analysis [56, 57, 61].

Diagram developmental

Diagram was developed based upon literature [1, 26, 27, 52, 61-66] and considering the intrauterine formation of enamel in deciduous and permanent dentition chronology. All the deciduous teeth were included because of the onset of enamel formation in some intrauterine weeks and the groups of permanent teeth incisors and molars were included because they are the ones that begin the formation of enamel in intrauterine life. The teeth were differentiated by group of teeth and dentition and the percentage and local surface of the teeth formed described in two moments, being the percentage formed in the term delivery and

intrauterine or post-birth period of the complete enamel formation of all the teeth included in this diagram.

Ethics Statement

Ethical permission was obtained from the Institutional Ethical Committee of Botucatu Medical School of the São Paulo State University (CAAE 60537316.3.0000.5411).

Statistical methods

Statistical analysis was performed using SPSS v21.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Demographic data were reported as mean and standard deviation or percentages to categorical variables. Descriptive data analysis and odds ratio with 95% confidence interval (CI) were estimated. Non-normally distributed variables were analyzed using non-parametric tests: Chi-Square and Fisher Exact to compare the qualitative demographic data. To assess the relative strength of the association between the presence of GDM and DDE, and various potential risk factors, unadjusted logistic regression analyses were performed. The significance level was set at 0.05.

RESULTS

Among the demographic, clinical and anthropometric details in offspring, it is observed that in relation to the gender ($p = 0.179$) and age ($p = 0.665$) no difference between groups NGT and GDM, and in relation to ethnicity and body mass index (BMI) at birth, there was a higher rate of white people ($p = 0.001$) and overweight or obesity ($p < 0.001$) in GDM (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of participants in offspring of normoglycemic (NGT) and Gestational Diabetes Mellitus (GDM) mothers.

Variable	NGT (n= 250)		GDM (n=50)		<i>p</i> value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (year)	5.86	1.378	5.96	2.194	0.665
	n	%	n	%	
Gender					
Male	126	50.4	20	40.0	0.179
Female	124	44.6	30	60.0	0.179
Ethnicity					
White	99	39.6	33	66.0	0.001
Black	151	60.4	17	34.0	0.001
BMI (Kg/m ²) at birth					<0.001
Eutrophic	166	66.4	12	24.0	
Overweight/Obese	68	27.2	37	74.0	
Low weight	16	6.4	1	2.0	

Chi-square or Fisher's Exact. Statistically significant *p* value was less than 0.05.
Body Mass Index (BMI)

No difference was observed in the average number of teeth analyzed per offspring between the NGT and GDM groups in relation to the total number of teeth (*p* = 0.915), number of deciduous teeth (*p* = 0.425) and permanent teeth (*p* = 0.603) (Table 2).

Table 2. Mean and standard deviation of the number of teeth evaluated by child, by deciduous and permanent teeth, in teeth of the offspring of the normoglycemic (NGT) and Gestational Diabetes Mellitus (GDM) mothers.

Variable	NGT		GDM		<i>p</i> value
	Mean	SD	Mean	SD	
Teeth evaluated (n=6559)	21.23	1.893	21.20	2.000	0.915
Deciduous teeth evaluated (n=5253)	17.07	3.061	16.66	4.289	0.425
Permanent teeth evaluated (n=1306)	4.17	4.402	4.54	5.768	0.603

Chi-square or Fisher's Exact. Statistically significant *p* value was less than 0.05.

The results compares the frequency distribution of DDE and type DDE, among the participants of the NGT offspring and the GDM offspring, which demonstrates higher rate of DDE ($p < 0.001$) and Hypoplasia ($p = 0.043$) in GDM when compared to NGT. In the Demarcate Opacity ($p = 0.132$) and Diffuse ($p = 0.131$) difference was not found between groups (Table 3). Only two cases of fluorosis were found in the GDM group and no cases in the NGT group, it has been excluded from the analysis.

Table 3. Comparison of the frequency of Developmental Defects Enamel (DDE) and type DDE, among of offspring of normoglycemic (NGT) and Gestational Diabetes Mellitus (GDM) mothers.

Variable	NGT (n= 250)		GDM (n=50)		p value
	n	%	n	%	
DDE	21	8.4	13	26.0	<0.001
Type DDE					
Demarcate Opacity	5	2.0	3	6.0	0.132
Diffuse Opacity	2	0.8	2	4.0	0.131
Hypoplasia	18	7.2	8	16.0	0.043

Chi-square or Fisher's Exact. Statistically significant p value was less than 0.05.

In the adjusted logistic regression model, the independents variables of DDE and type Demarcate Opacity (OR 3.04; 95% CI 1.34, 6.92; $p < 0.001$ and OR 12.54; 95% CI 1.73.90.87; $p = 0.012$ respectively) were associated with GDM. No association was found between Diffuse Opacity ($p = 0.166$) and Hypoplasia ($p = 0.190$) with GDM (Table 4). The logistic regression model was adjusted by newborn gender, ethnicity and BMI.

Table 4. Association between Gestational Diabetes Mellitus and Developmental Defects Enamel (DDE) in offspring dentition and by type DDE.

Variable	OR	95% CI	<i>p</i> value
DDE	3.04	1.34-6.92	<0.001
Type DDE			
Demarcate Opacity	12.54	1.73-90.87	0.012
Diffuse Opacity	4.49	0.53-37.76	0.166
Hypoplasia	1.88	0.73-4.85	0.190

Logistic model adjusted by newborn gender, ethnicity and BMI. Statistically significant *p* value was less than 0.05.

Table 5 showed higher rate of teeth with DDE in the GDM group compare to NGT ($p < 0.001$), and by type DDE classification show higher rate in the Diffuse Opacity ($p < 0.001$) and no significant difference between groups in the Demarcate Opacity ($p = 0.129$) in the Hypoplasia ($p = 0.071$). The analysis per dentition of the DDE, in Deciduous teeth, showed higher rate in the GDM group compare to NGT ($p < 0.001$) and by type DDE was observe higher rate Demarcate Opacity ($p < 0.001$) and Hypoplasia ($p < 0.001$), no significant difference was observe in the Diffuse Opacity between groups ($p = 1.000$). The analysis of the DDE of the permanent teeth showed no difference between groups ($p = 0.357$) and the analysis per type DDE was observe a higher rate Diffuse Opacity ($p < 0.001$) and no significant difference in the Demarcate Opacity ($p = 1.000$) and Hypoplasia ($p = 0.727$).

Table 5. Frequency of the all teeth evaluated, of the Deciduous and Permanent teeth, of the DDE and type DDE in all teeth and in the Deciduous and Permanent teeth, in teeth offspring of the group normoglycemic (NGT) and Gestational Diabetes Mellitus (GDM) mothers.

Variable		NGT (n=5499)		GDM (n=1060)		<i>p</i> value
		n	%	n	%	
(all teeth)	-Demarcate Opacity	13	0.24	6	0.57	0.129
Type DDE	Diffuse Opacity	2	0.04	6	0.57	<0.001
	Hypoplasia	32	0.58	12	1.13	0.071
Total Teeth with DDE		47	0.85	24	2.26	<0.001
Total Deciduous teeth evaluated		(n=4420)		(n=833)		
		n	%	n	%	
Type DDE	Demarcate Opacity	0	0	4	0.5	<0.001
	Diffuse Opacity	1	0.02	0	0	1.000
	Hypoplasia	6	0.13	8	0.96	<0.001
Total Deciduous Teeth with DDE		7	0.16	12	1.44	<0.001
Total Permanent teeth evaluated		(n=1079)		(n=227)		
		n	%	n	%	
Type DDE	Demarcate Opacity	13	1.20	2	0.88	1.000
	Diffuse Opacity	1	0.09	6	2.64	<0.001
	Hypoplasia	26	2.40	4	1.76	0.727
Total Permanent Teeth with DDE		40	3.71	12	5.29	0.357

Chi-square tests or Fisher's exact test. Statistically significant *p* value was less than 0.05.

To support the interpretation of our findings regarding the period of intrauterine enamel formation we used the "Intrauterine Chronology of the Dental Enamel Formation" (ICDEF) diagram elaborated in this study and is presented in Figure 2.

"Intrauterine Chronology of the Dental Enamel Formation" (ICDEF)																										
Start of mineralization of dental enamel intrauterine life								% of mineralization of dental enamel at birth		Complete mineralization of dental enamel after birth																
Gestational Week								At birth		Month after birth												Year after birth				
14 th	15 th	16 th	17 th	18 th	19 th	31 st	32 nd	38 th - 40 th		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	
MxCI								Vestibular face 83% Incisal tip 83%																		
MdCI								Vestibular face 60% Incisal tip 60%																		
	1 st MxM							Occlusal face 100% Cuspal ridges 100% Vestibular face 50-75%																		
	1 st MdM							Occlusal face 100%																		
		MxLI						Vestibular face 67% Incisal tip 67%																		
		MdLI						Vestibular face 60% Incisal tip 60%																		
DECIDUOUS TEETH			MxC					Vestibular face 33% Incisal tip 33%																		
			MdC					Vestibular face 33% Incisal tip 33%																		
				2 nd MxM				Occlusal face 98% Vestibular face 20-25%																		
					2 nd MdM			Occlusal face 98%																		
PERMANENT TEETH							MxCI	no found																		
							MdCI	no found																		
							1 st MxM	no found																		
							1 st MdM	no found																		

Figure 2. Diagram "Intrauterine Chronology of the Dental Enamel Formation" (ICDEF). Legend: Maxillary Central Incisor (MxCI); Mandibular Central Incisor (MdCI); First Maxillary Molar (1st MxM); First Mandibular Molar (1st MdM); Maxillary Lateral Incisor (MxLI); Mandibular Lateral Incisor (MdLI); Maxillary Canine (MxC); Mandibular Canine (MdC); Second Maxillary Molar (2nd MxM); Second Mandibular Molar (2nd MdM).

The analysis of intrauterine chronology of enamel formation by the ICDEF is presented in Figure 3. We showed higher rate of Demarcated Opacity in deciduous teeth Canine (17th) and 2nd Mandibular Molar (19th) in the GDM ($p = 0.027$) and has no significantly difference in the others deciduous and permanent teeth (Figure 3a); it had higher rate of Diffuse Opacity in the permanent Maxillary Central Incisor (31st) ($p = 0.030$) and permanent 1th Maxillary Molar (32nd) ($p = 0.003$) in GDM and no difference significantly in deciduous teeth (Figure 3b), had higher rate of Hypoplasia in 2nd Maxillary Molar (19th) ($p < 0.004$) and 2nd Mandibular Molar (19th) ($p = 0.027$) in the GDM and no difference was observe in the others deciduous and permanent (Figure 3c). Considering the ICEDEF (Figure 2) and the analysis of the figure 3, the groups of teeth that presented higher proportion for DDE in the GDM started their enamel formation from the 17th week of intrauterine life and subsequent weeks.

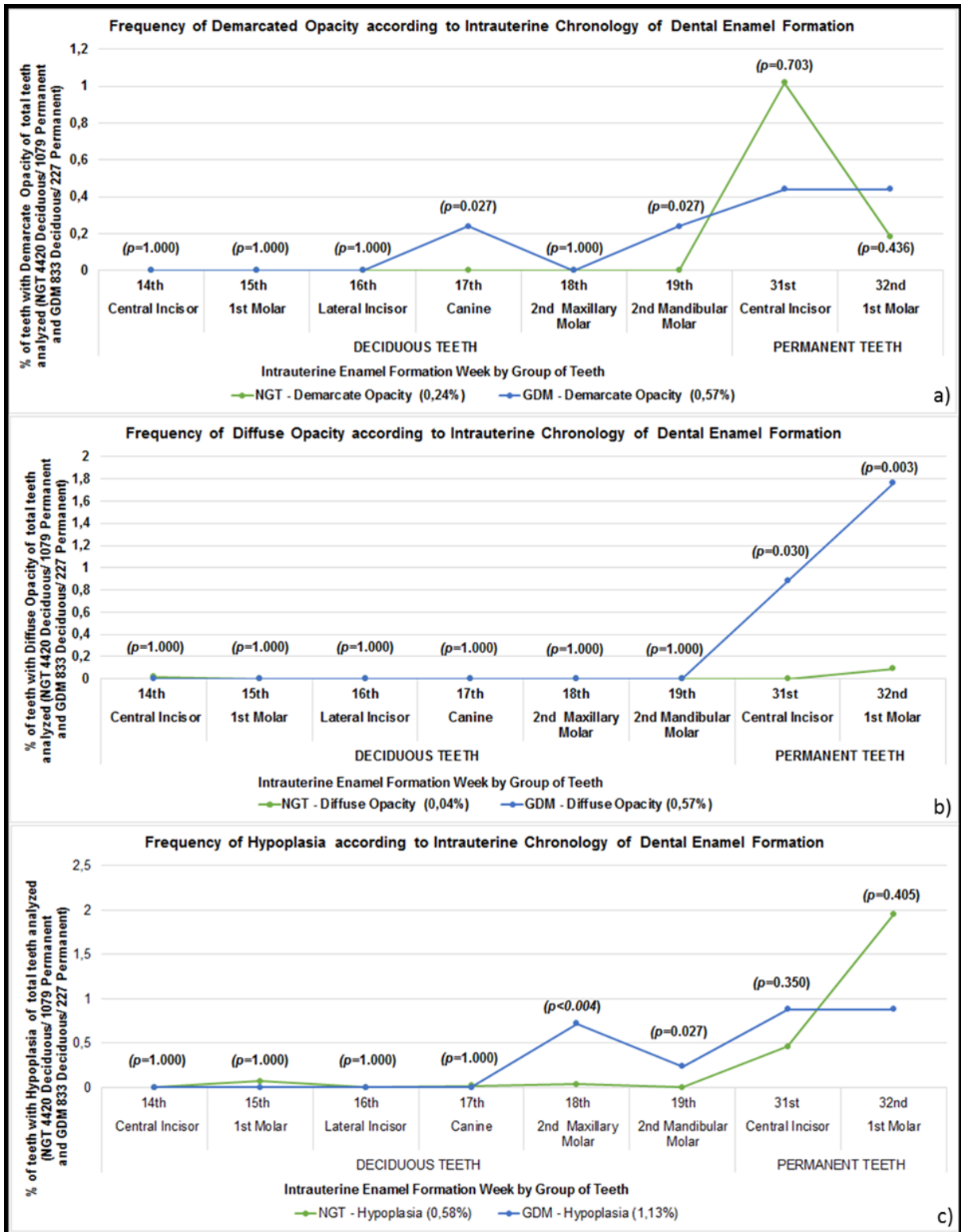


Figure 3. Representation Graphic of the Frequency of DDE according to Intrauterine Chronology of Dental Enamel Formation Teeth groups and by type DDE: a) Demarcate Opacity, b) Diffuse Opacity and c) Hypoplasia, in teeth of the offspring of the group normoglycemic (NGT) and Gestational Diabetes Mellitus (GDM) mothers.

Chi-square tests or Fisher's exact test. Statistically significant *p* value was less than 0.05.

Discussion

The purpose of this study was to analyze the influence of prenatal exposure of GDM on DDE in the offspring, to compare the rate of DDE, type DDE, affected local, dentition type, groups of teeth and the number of affected teeth, and to build the Intrauterine chronology of dental enamel formation diagram. Our findings show higher rates for DDE and Hypoplasia for offspring of mothers with gestational diabetes. The analysis with the logistic model adjusted for gender, ethnicity and BMI of the newborn, shows a higher risk of DDE and Demarcated Opacity in offspring pre-exposed to GDM. Intrauterine chronology of dental enamel formation diagram was developed and contains a grouped consistent data about start and final dental enamel formation.

In our study, protocol, diagnostic criteria and classification were calibrated and the literature indicates that this greatly improves the quality of the studies [67]. For the diagnosis and classification of DDE based on FDI [27] and analyzed the frequency of the data. It was concluded that it stipulates a frequency of gestational phase exclusive enamel defects is innovative and contributes greatly to reducing conflict between studies examining risk factors for DDE, because it establishes a methodology that reduces errors in the diagnosis in these studies [55].

The prevalence in this study of enamel defects (34.4%) found in the population was similar to other Brazilian studies that found rates in 29.9% [30, 68]. The intrauterine diabetic environment leads to increased susceptibility to disease in offspring [10, 69] maternal disorders were related to enamel defects in 26% in GDM and in the control 8.4% of the cases in this research. The results showing this relationship were discordant with the literature with findings between 40% and 70% [70-72], probably because in these studies the same criteria of ineligibility of our

study were not applied. However, our findings highlight the importance of prenatal care in preventing maternal diseases and dental enamel disorders [70].

We found a higher rate of DDE and Diffuse Opacity in teeth of offspring of GDM mothers. In the deciduous dentition, we found a higher rate for DDE and Demarcated Opacity and Hypoplasia, and in the permanent dentition we found a higher rate only in the type of Diffuse Opacity in the offspring of mothers with GDM.

In order to analyze the prevalence of enamel defects in the primary dentition that began during pregnancy, longitudinal, descriptive and retrospective quantitative study was carried out in a city in the south of Brazil, with children between 1 to 3 years [19]. The predominant results showed that there were changes in the formation of primary teeth and appearance of Opacities and Hypoplasia, and that these were related to systemic complications during pregnancy [19]. Although it has not been described, there were 3.2% of mothers with gestational diabetes, some animal [73] and human studies point out that maternal systemic conditions such as nutritional deficiencies of vitamins; calcium and phosphorus for example, and/or even uncontrolled gestational diabetes are factors which influence the prevalence of Hypoplasia [19, 73].

The Guapanchi et al. study is one of the rare studies that pursuit enamel defects of diabetic mothers with a present study that evaluated the occurrence of opacities beyond Hypoplasia. The study showed that a mother's disease can influence odontogenesis [8]. The study also verify the relationship between gestational diabetes and enamel Hypoplasia in their offspring, 50 children were evaluated in each group aged 3 to 12 years, 50% enamel Hypoplasia and 20% control group, and there was a significant difference between the two groups ($p = 0.003$) and a high relation between gestational diabetic diabetes and enamel

Hypoplasia [8].

Our study also evaluated children aged 3-12 years, in the GDM group found 16% of cases with Hypoplasia, a difference that is justified by the fact that the Guapanchi et al. [8] study did not apply the exclusion and ineligibility criteria.

The analysis in our study was found that in the GDM, the groups of teeth showed a higher rate of Demarcated Opacity in deciduous canine teeth and 2nd Molar Mandibular; for Diffuse Opacity in the permanent maxillary central incisor and permanent maxillary 1st molar teeth and for Hypoplasia in 2nd maxillary molar and 2nd molar mandibular. GDM group the teeth of the deciduous dentition with the highest number of cases of Hypoplasia were the 2nd maxillary molars and 2nd mandibular molars. In the permanent dentition were the central incisors and the 1st molars. NGT group the teeth with the highest cases of Hypoplasia were the 1st molars and the central incisors, both in the permanent dentition. The results are partially similar to that of Guapanchi et al. [8] since we found Hypoplasia in 2nd mandibular molar and maxillary deciduous, and 1st molar, permanent central incision, maxillary canine and central incisor.

Our finding is consistent with that of the animal study conducted by Afshar et al. [74] Silva-Sousa et al.[19] in spite of the study conducted by Noren [75] there was no control group for comparison and no relation was found between enamel Hypoplasia and gestational diabetes of the mothers [8]. These values cannot be compared because the percentage presented in the Guapanchi et al. [8] study was by the number of affected teeth and in the present study this percentage refers to the total number of teeth evaluated.

In present study, a significant relation was observed between gestational diabetes of the mothers and the number of teeth with enamel Hypoplasia in their

children. This suggests that children born to diabetic mothers are more likely to affect their teeth than the children of healthy mothers

Our findings do not confirm the findings of other studies in which no association between diabetes occurred in gestation and defects in enamel development was observed. Such disagreement can be explained by the fact that these studies [30, 31, 72, 76], were prevalent and presented in their sample 3.2% and 1% of mothers with gestational diabetes, different from our study that composed a comparative group of mothers with gestational diabetes and another control group.

A study conducted in Hong Kong aimed investigating potential risk factors associated with the occurrence of DDE in primary teeth through a prospective cohort study, assessed a random sample from the community of children. Diffuse Opacities were the most common type of DDE. Several possible etiological factors were considered, however, after adjusting for confounding factors, no variable could be identified as a risk factor for DDE in this cohort study. When analyzing the studied variables, the authors did not identify whether in this group there were mothers with a history of gestational diabetes or other risk factors well established in the literature [43].

We observed in our group of children of diabetic mothers, difference with macrosomia, which is plausible because they are children of diabetic mothers, and although we have included this variable leaning the analysis of adjusted logistic regression, we must consider for future studies the finding of Wong et al. [77] that observe a significant association with the occurrence of Demarcated Opacities ($p < 0.05$) only for the children with heavier birth weights.

In the experimental [78] study that analyzed the enamel organ of the mandibular incisors of offspring of rats with alloxan-induced diabetes by optical

microscopy, no alterations were found in the enamel organ of rats born to diabetic mothers in comparison with normal ones. In contrast, significant differences were detected with computer-assisted morphometry. In rats born of treated and untreated diabetic mothers, the enamel matrix and the ameloblasts were thinned. In rats born to treated diabetic mothers, the ameloblasts nuclei were more elliptical and there was an increase in the interstitial area of the star reticulum. These results indicate that there are structural defects in the skeletal organ of rats born to mothers with alloxan-induced diabetes that can induce enamel Hypoplasia observed by scanning electron microscopy. They suggest that maternal metabolic changes are the cause of Hypoplasia. These findings reinforce the results obtained in our study regarding Hypoplasia, but it must be considered that other defects should be evaluated in experimental studies in the induced gestational diabetes model [79].

An experimental study that characterized the enamel Hypoplasia in rats born in rats with alloxan-induced diabetes mellitus led the research with groups in pregnant rats supplemented or not with insulin and controls, in which sterile saline was given instead of alloxan or insulin. The mandibular incisors of one month old rats born to these mothers were analyzed by scanning electron microscopy. The defective whitish enamel was found macroscopically in both experimental groups and the results of Hypoplasia showed that the control group presented 95.8% of normal teeth and 4.2% with mild Hypoplasia. The group of pregnant diabetic rats treated with insulin had 6.2% of normal teeth, 35.4% had mild Hypoplasia, 43.8% presented moderate Hypoplasia and 14.6% had severe Hypoplasia and 93.8% presented some type of diabetic group not treated with insulin, 0% of normal teeth were present, 66.6% with mild Hypoplasia, 16.7% with moderate Hypoplasia and 16.7% with severe Hypoplasia, that is, 100% presented some type of Hypoplasia. Insulin

treatment was not sufficient to prevent or reduce the occurrence of Hypoplasia [19].

A systematic survey was conducted in the Medline between January 1990 and April 2010 which appreciated the impact of fetal exposure to gestational diabetes on the long-term outcome of offspring found that fetal exposure to maternal gestational diabetes is a moderate risk factor for the syndrome and that it remains uncertain whether control of maternal glycemic alone can be effective and sufficient to prevent deleterious effects in adult offspring [76].

Animal studies indicate that treatment can prevent long-term metabolic complications in offspring, but this remains to be confirmed in humans. Thus, diabetes begets diabetes and it is likely that GDM plays a significant role in the global diabetes epidemic [80].

Adverse outcomes in the offspring of maternal diabetes in pregnancy are substantially documented. The adverse outcome in pregnancy progenies complicated by maternal diabetes due to intra-uterine exposure to hyperglycemia increases the risk and programs the offspring to develop diabetes and other negative outcomes in adulthood. This "fetal programming," due to the intrauterine diabetic environment, is termed "metabolic memory." Management of gestational diabetes mellitus is essential for good maternal and offspring health. Increasing physical activity, preventing gestational weight gain and having some qualitative nutritional habits can be beneficial during pregnancy and the future life of the offspring [11].

In the critical and delicate period of fetal development, the process by which a stimulus induces long-term impacts on the fetus, previously described and established as "fetal programming" by Hales and Barker [81] is termed as a new concept of "memory metabolic". In the same streak, all metabolic abnormalities observed among gestational diabetic women create an in-utero environment around

the fetus that program for diseases during their adulthood [78, 81]. This programming in utero seems to create a kind of "metabolic memory", since the physiological anomalies of the gestational period are responsible for the onset of diseases in offspring in adulthood [11, 78, 81].

Defects of enamel development are directly related to hypocalcification and to gene alterations already demonstrated in different animal studies [82-85] should be investigated in the GDM group to deepen knowledge and broaden the responses to this association. The chronological analysis indicates that the groups of teeth that presented a higher proportion of DDE in the GDM offspring began their enamel formation from the 17th week of intrauterine life and subsequent weeks. A study comparing the cortical area of the humerus as measured by neonatal radiographs in children showed that children with enamel Hypoplasia had a mean cortical area of $10.1 \pm 1.9 \text{ mm}^2$ compared to $13.9 \pm 1.4 \text{ mm}^2$ in children without enamel Hypoplasia ($p < 0.001$) [52]. These clinical findings of the positive relationship between demineralization due to probable hypocalcemia and enamel Hypoplasia support the hypothesis of common hypocalcemia in pregnancy complicated by diabetes [86] is one of the causes of the prevalence of enamel development defects in the teeth of its offspring [52, 87, 88].

This study it is in paramount importance for the reason that, as dental enamel does not regenerate, it is a biological marker and these defects are a reflection of events in the uterus, and it is in addition to identifying risk factors for health problems, it can also revolutionize the face of the forensic identification. It is suggested that dental practitioners take note of these defects in routine practice and record maternal data so that information is available to combine dental records during possible forensic investigations [89].

The strength of this study is that the knowledge of the distribution of enamel defects and the factors associated with their development allows a better understanding of the problem and its diagnosis, besides establishing measures of prevention and treatment of these defects. In addition, enamel defects are associated with the development of dental caries, increased dental sensitivity, increased risk for dental fracture, aesthetic alteration, early tooth loss, malocclusion and negative impact on quality of life and oral health, diagnosing and knowing the prevalence and distribution of these defects contributes to the control and reduction of damages.

Understanding the molecular pathways of odontogenesis is still a challenge, since histophysiological considerations such as changes in the histodifferentiation and apposition phase are clear distinctions of genetic deformations related to the gestational period that may lead to dental structure anomalies in the deciduous dentition expressed by dentinogenesis and amelogenesis imperfect. Morphological and functional modifications in which the cells become restricted in their functions and differentiate themselves from the odontoblasts may lead to hypoplastic deformation: defect in the formation of the enamel organic matrix, without altering the mineralization and the hypomineralized deformation, where there is a major alteration in the mineral content, mainly calcium that is mineral which undergoes changes in the pregnancy complicated by diabetes [72].

The prevalence of GDM is rising worldwide, along with overweight and obesity. In utero exposure to hyperglycemia increases perinatal complications including preterm birth, macrosomia, neonatal respiratory distress, hypoglycemia, polycythemia and now DDE. The relative contributory roles of the intrauterine environment, shared genes, and postnatal environment on long-term outcomes are not yet fully understood. Opportunities for ameliorating both the perinatal effects and

long-term and intergenerational effects of GDM exist at the level of prevention of GDM, screening for and treatment of GDM, and postnatal interventions in offspring. American Diabetes Association (ADA) defined it as “Diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy that is not clearly overt diabetes”[1], however, for International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria women can be diagnosed to have GDM even in the first trimester [2]. The findings of our study and the clarity about the chronology of early enamel formation at the onset of intrauterine life reinforce the need to diagnose GDM in order to minimize the deleterious effects caused by the altered maternal environment.

Inevitably, the present study had limitations, some maternal and offspring variables, such as maternal blood data during gestation and, in the offspring the follow-up of the dental eruption, would have given a more accurate risk of GDM in the occurrence of DDE. This study is the first to perform clearly prospective and quantitative assessments of GDM and longitudinal measurements of the enamel of offspring teeth. Careful control of potential confounders has been proposed to minimize bias of reverse causality or unmeasured confusion.

To avoid bias in the results, model adjustments were made by gender because it precedes the occurrence of GDM and also by Ethnicity and BMI because they had a higher proportion in the study group. We attempted to correct as much of the confounding variables as possible in this study design, so the design of this study is a robust alternative to assess the adverse effects of mother and infant. The identification of non-modifiable risk factors that may influence postnatal programming of GDM mechanisms in the offspring is necessary to formulate DDE prevention strategies in this high-risk group. This study significantly advanced current knowledge about the effects of GDM on DDE in its offspring and suggests that susceptibility to

DDE may be results of the fetal programming induced by maternal diabetes.

This study also lays the foundation for future studies to gauge the impact of GDM on the long-term risk of DDE. We consider that this study has important clinical relevance, since it evidences connection between GDM with DDE, and thus to arouse the interest so that mother and child preventive and therapeutic proposals are investigated, in order to avoid or minimize its consequences.

Conclusion

In conclusion, in the present study, GDM was independently associated with the adverse effects of DDE on offspring, and the type DDE that associated with GDM was Demarcated Opacity. The prevalence of DDE was significantly higher in the offspring of GDM mothers and the type DDE that presented the highest proportion was Hypoplasia. It can also be concluded that there was a higher proportion of teeth with DDE in the offspring group of GDM mothers, in the deciduous dentition there was a significantly higher proportion for the types Demarcated Opacity and Hypoplasia in the GDM and in the permanent dentition had a significantly higher proportion for the type Opacity Diffuse in the group of offspring of mothers with Gestational Diabetes.

Acknowledgments

The authors would like to give our great appreciation to the children who participated in this study. We would also like to thank the Academic Editor and the anonymous reviewers for their constructive suggestions and valuable comments.

Data Availability

The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are within the paper.

References

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S64-71. doi: 10.2337/dc12-s06435/Supplement_1/S64
2. Weinert LS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care*. 2010;33(7):e97; author reply e8. doi: 10.2337/dc10-054433/7/e97
3. Rudge M, Calderon I, Ramos M, Brasil M, Rugolo L, Bossolan G. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2005;27(11).
4. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115(3):485-91. doi: 10.1172/JCI24531.
5. Maganha CA, Bernardini MA, Vanni DGBS, Nomura RMY, M. Z. Repercussões do diabetes no feto e recém-nascido. *Rev Ginecol e Obstet*. 1990;23(3):158-62.
6. Meneses J, Diniz EM, Simoes, F. V. Neonatal morbidity in neonates born to mothers with gestational diabetes. 1999. *Rev Pediatr*.30-6.
7. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):780-6. Epub doi: 10.2337/dc11-1790dc11-1790
8. Ghapanchi J, Kamali F, Siavash Z, Ebrahimi H, Pourshahidi S, Ranjbar Z. The Relationship between Gestational Diabetes, Enamel Hypoplasia and DMFT in Children: A Clinical Study in Southern Iran. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2015;10(9):1-6.
9. Mitanhez D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *J Pediatr*. 2014;164(3):445-50. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.076.
10. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Olsen J. Long-term health outcomes in children born to mothers with diabetes: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(5):e36727. doi: 10.1371/journal.pone.0036727
11. Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory". *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:218598. doi: 10.1155/2011/218598.
12. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778-86. doi: 10.1001/jama.2014.32011866098

13. Yogev Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(2):77-84. doi: 10.1016/j.siny.2008.09.002
14. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart.* 2003;89(10):1217-20.
15. Wei D, Loeken MR. Increased DNA methyltransferase 3b (Dnmt3b)-mediated CpG island methylation stimulated by oxidative stress inhibits expression of a gene required for neural tube and neural crest development in diabetic pregnancy. *Diabetes.* 2014;63(10):3512-22. doi: 10.2337/db14-0231
16. Vrachnis N, Antonakopoulos N, Iliodromiti Z, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI, et al. Impact of maternal diabetes on epigenetic modifications leading to diseases in the offspring. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:538474. doi: 10.1155/2012/538474.
17. Chen G, Chen J, Yan Z, Li Z, Yu M, Guo W, et al. Maternal diabetes modulates dental epithelial stem cells proliferation and self-renewal in offspring through apurinic/apyrimidinic endonuclease 1-mediated DNA methylation. *Sci Rep.* 2017;7:40762. doi: 10.1038/srep40762srep40762
18. Lal S, Cheng B, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS, et al. Accelerated tooth eruption in children with diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1139-43. doi: 10.1542/peds.2007-1486
19. Silva-Sousa YT, Peres LC, Foss MC. Enamel hypoplasia in a litter of rats with alloxan-induced diabetes mellitus. *Braz Dent J.* 2003;14(2):87-93. doi: S0103-64402003000200003
20. Villarino ME, Goya JA, RC DEL, Ubios AM. Alterations of tooth eruption and growth in pups suckling from diabetic dams. *Pediatr Res.* 2005;58(4):695-9. doi: 10.1203/01.PDR.0000180599.54807.24.
21. Bei M. Molecular genetics of tooth development. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19(5):504-10. doi: 10.1016/j.gde.2009.09.002S0959-437X(09)00142-7
22. Mendoza A. Desarrollo y erupción dentaria. . In: Boj, JR *Odontopediatría.* 2004;Barcelona, Masson,:55-65.
23. Lacruz RS, Nanci A, Kurtz I, Wright JT, Paine ML. Regulation of pH During Amelogenesis. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(2):91-103. doi: 10.1007/s00223-009-9326-7.
24. Rauth RJ, Potter KS, Ngan AY, Saad DM, Mehr R, Luong VQ, et al. Dental enamel: genes define biomechanics. *J Calif Dent Assoc.* 2009;37(12):863-8.
25. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ.* 2001;65(9):896-905.
26. Antoine D, Hillson S, Dean MC. The developmental clock of dental enamel: a

test for the periodicity of prism cross-striations in modern humans and an evaluation of the most likely sources of error in histological studies of this kind. *J Anat.* 2009;214(1):45-55. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.01010.xJOA1010.

27. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J.* 1992;42(6):411-26.

28. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: a text and atlas.* 5th ed, Philadelphia; London: Lippincott Williams & Wilkins. 2006;ISBN 0-7817-7221-4.

29. Hayasaki H, Okamoto A, Iwase Y, Yamasaki Y, Nakata M. Occlusal contact area of mandibular teeth during lateral excursion. *Int J Prosthodont.* 2004;17(1):72-6.

30. Lunardelli SE, Peres MA. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in the primary dentition of pre-school children. *Braz Oral Res.* 2005;19(2):144-9. doi: S1806-83242005000200013

31. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B. Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars: a cohort study. *Caries Res.* 2009;43(5):345-53. doi: 10.1159/000231571

32. Jalevik B, Noren JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent.* 2000;10(4):278-89.

33. Seow WK, Ford D, Kazoullis S, Newman B, Holcombe T. Comparison of enamel defects in the primary and permanent dentitions of children from a low-fluoride District in Australia. *Pediatr Dent.* 2011;33(3):207-12.

34. Suckling GW. Developmental defects of enamel--historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res.* 1989;3(2):87-94. doi: 10.1177/08959374890030022901.

35. Elfrink ME, ten Cate JM, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, Veerkamp JS. Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2012;91(6):551-5. doi: 10.1177/0022034512440450

36. Elfrink ME, Ghanim A, Manton DJ, Weerheijm KL. Standardised studies on Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) and Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM): a need. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(3):247-55. doi: 10.1007/s40368-015-0179-7.

37. Elfrink ME, Schuller AA, Weerheijm KL, Veerkamp JS. Hypomineralized second primary molars: prevalence data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res.* 2008;42(4):282-5. doi: 10.1159/000135674000135674

38. Wagner Y. Developmental defects of enamel in primary teeth - findings of a regional German birth cohort study. *BMC Oral Health.* 2016;17(1):10. doi: 10.1186/s12903-016-0235-7.

39. Aine L, Backstrom MC, Maki R, Kuusela AL, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med.* 2000;29(8):403-9.
40. Fearne JM, Bryan EM, Elliman AM, Brook AH, Williams DM. Enamel defects in the primary dentition of children born weighing less than 2000 g. *Br Dent J.* 1990;168(11):433-7.
41. Funakoshi Y, Kushida Y, Hieda T. Dental observations of low birth weight infants. *Pediatr Dent.* 1981;3(1):21-5. PubMed PMID: 6951147.
42. Johnsen D, Krejci C, Hack M, Fanaroff A. Distribution of enamel defects and the association with respiratory distress in very low birthweight infants. *J Dent Res.* 1984;63(1):59-64. doi: 10.1177/00220345840630011401.
43. Wong HM, Peng SM, Wen YF, King NM, McGrath CP. Risk factors of developmental defects of enamel--a prospective cohort study. *PLoS One.* 2014;9(10):e109351. doi: 10.1371/journal.pone.0109351
44. Bogo R, Sullcahuamán J, Ferreira F, Menezes J, Gugisch R, Fraiz F. Prevalência de Defeitos de Desenvolvimento de Esmalte em incisivos permanentes de escolares: estudo fotográfico no sul do Brasil *Revista de Odontopediatria Latioamericana.* 2011;1(1).
45. Griffin RC, Donlon D. Patterns in dental enamel hypoplasia by sex and age at death in two archaeological populations. *Arch Oral Biol.* 2009;54 Suppl 1:S93-100. doi: 10.1016/j.archoralbio.2008.09.012S0003-9969(08)00259-8
46. Massoni AC, Chaves AM, Rosenblatt A, Sampaio FC, Oliveira AF. Prevalence of enamel defects related to pre-, peri- and postnatal factors in a Brazilian population. *Community Dent Health.* 2009;26(3):143-9.
47. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A, Polimeni A, Campus G. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20(2):119-24. doi: 10.1111/j.1365-263X.2009.01028.x
48. Hoffmann HS, Sousa MLR, CYPRIANO S. Prevalência de defeitos de esmalte e sua relação com a cárie dentária nas dentições decídua e permanente, Indaiatuba, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(2).
49. Seow WK. Enamel hypoplasia in the primary dentition: a review. *ASDC J Dent Child.* 1991;58(6):441-52.
50. Seow WK, Brown JP, Tudehope DI, O'Callaghan M. Developmental defects in the primary dentition of low birth-weight infants: adverse effects of laryngoscopy and prolonged endotracheal intubation. *Pediatr Dent.* 1984;6(1):28-31.
51. Seow WK, Humphrys C, Tudehope DI. Increased prevalence of

developmental dental defects in low birth-weight, prematurely born children: a controlled study. *Pediatr Dent*. 1987;9(3):221-5.

52. Seow WK, Masel JP, Weir C, Tudehope DI. Mineral deficiency in the pathogenesis of enamel hypoplasia in prematurely born, very low birthweight children. *Pediatr Dent*. 1989;11(4):297-302.

53. Frias JL, Frias JP, Frias PA, Martinez-Frias ML. Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):2904-9. doi: 10.1002/ajmg.a.32071.

54. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S4. doi: 10.2337/dc15-S00338/Supplement_1/S4

55. Pinho J, Lamy Filho F, Thomaz É, Lamy Z, Cruz MN, Libério S. Prevalência de defeitos de desenvolvimento de esmalte na dentição decídua adquiridos na vida intrauterina. *Rev Bras Odontol*. 2011;68(1):118-23.

56. World Health organization. *Oral Health Surveys Basic Methods*. 4th edn Geneva: WHO. 1997.

57. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989;45(1):255-68.

58. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):276-82.

59. Fleiss I. *Statistical Methods for Rates and Proportions*, ed 2. New York, Wiley. 1981:212–25.

60. Sabokseir A, Golkari A, Sheiham A. Distinguishing between enamel fluorosis and other enamel defects in permanent teeth of children. *PeerJ*. 2016;4:e1745. doi: 10.7717/peerj.1745

61. Vello MA, Martinez-Costa C, Catala M, Fons J, Brines J, Guijarro-Martinez R. Prenatal and neonatal risk factors for the development of enamel defects in low birth weight children. *Oral Dis*. 2010;16(3):257-62. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01629.x

62. Lunt RC, Law DB. A review of the chronology of calcification of deciduous teeth. *J Am Dent Assoc*. 1974;89(3):599-606. doi: S0002-8177(74)93032-3 [pii]. PubMed PMID: 4606136.

63. Smith CE, Wazen R, Hu Y, Zalzal SF, Nanci A, Simmer JP, et al. Consequences for enamel development and mineralization resulting from loss of function of ameloblastin or enamelin. *Eur J Oral Sci*. 2009;117(5):485-97. doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00666.x

64. Robles MJ, Ruiz M, Bravo-Perez M, Gonzalez E, Penalver MA. Prevalence of enamel defects in primary and permanent teeth in a group of schoolchildren from Granada (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e187-93. doi: 18580

65. Proffit W, Sarver D, Ackerman J. Orthodontic diagnosis: The development of a problem list. In: Proffit WR, Fields HW Jr., Sarver DM, Eds. *Contemporary Orthodontics*. 4th ed., St. Louis, Mosby. 2007:167-233.
66. Correa-Faria P, Martins-Junior PA, Vieira-Andrade RG, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Perinatal factors associated with developmental defects of enamel in primary teeth: a case-control study. *Braz Oral Res*. 2013;27(4):363-8. doi: S1806-83242013005001087 [pii]. PubMed PMID: 23689469.
67. Ghanim A, Silva MJ, Elfrink MEC, Lygidakis NA, Marino RJ, Weerheijm KL, et al. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(4):225-42. doi: 10.1007/s40368-017-0293-9.
68. Oliveira AF, Chaves AM, Rosenblatt A. The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study. *Caries Res*. 2006;40(4):296-302. doi: 10.1159/000093188.
69. Song Y, Niu T, Manson JE, Kwiatkowski DJ, Liu S. Are variants in the CAPN10 gene related to risk of type 2 diabetes? A quantitative assessment of population and family-based association studies. *Am J Hum Genet*. 2004;74(2):208-22. doi: 10.1086/381400.
70. Caixeta FF, Correa MS. [Evaluation of the dental eruption pattern and of enamel defects in the premature child]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2005;51(4):195-9. doi: S0104-42302005000400014.
71. Dummer PM, Kingdon A, Kingdon R. Prevalence and distribution by tooth type and surface of developmental defects of dental enamel in a group of 15- to 16-year-old children in South Wales. *Community Dent Health*. 1990;7(4):369-77.
72. Needleman HL, Allred E, Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, Iverson K. Antecedents and correlates of hypoplastic enamel defects of primary incisors. *Pediatr Dent*. 1992;14(3):158-66.
73. Collodel A, Sonogo FGF, Simoes PWTA, Pires PDS, Ceretta RA, Ceretta LB, et al. Análise da prevalência de defeitos de esmalte na dentição decídua. *REV ASSOC PAUL CIR DENT*. 2015;69(4):412-20.
74. Afshar H. Hypoplasia of deciduous teeth. *J of Dentistry*. 2002;14(1):25-33.
75. Noren JG. Enamel structure in deciduous teeth from low-birth-weight infants. *Acta Odontol Scand*. 1983;41(6):355-62.
76. Burguet A. Long-term outcome in children of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Metab*. 2010;36::682-94. doi: 10.1016/j.diabet.2010.11.018S1262-3636(10)00283-1
77. Wong HM, McGrath C, King NM. Diffuse opacities in 12-year-old Hong Kong children--four cross-sectional surveys. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2014;42(1):61-9. doi: 10.1111/cdoe.12064.

78. Dörner G, Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Hormone and Metabolic Research*. 1994;26(4):213-21.
79. Silva-Sousa YTC, Peres LC, Foss MC. Are there structural alterations in the enamel organ of offspring of rats with alloxan-induced diabetes mellitus? *Brazilian Dental Journal*. 2003;14(3):162-7.
80. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia*. 2016;59(7):1396-9. doi: 10.1007/s00125-016-3985-5.
81. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5-20.
82. Yin K, Lei Y, Wen X, Lacruz RS, Soleimani M, Kurtz I, et al. SLC26A Gene Family Participate in pH Regulation during Enamel Maturation. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144703. doi: 10.1371/journal.pone.0144703
83. Wen X, Lacruz RS, Smith CE, Paine ML. Gene-expression profile and localization of Na⁺/K⁺-ATPase in rat enamel organ cells. *Eur J Oral Sci*. 2014;122(1):21-6. doi: 10.1111/eos.12106.
84. Hu P, Lacruz RS, Smith CE, Smith SM, Kurtz I, Paine ML. Expression of the sodium/calcium/potassium exchanger, NCKX4, in ameloblasts. *Cells Tissues Organs*. 2012;196(6):501-9. doi: 10.1159/000337493
85. Bronckers AL, Lyaruu D, Jalali R, Medina JF, Zandieh-Doulabi B, DenBesten PK. Ameloblast Modulation and Transport of Cl⁻, Na⁺, and K⁺ during Amelogenesis. *J Dent Res*. 2015;94(12):1740-7. doi: 10.1177/00220345156069000022034515606900
86. Amaral ACS, Andrade BP, Dias PFF, Fortuna RNI, Junior RMA, Tavares RT, et al. Complicações neonatais do diabetes mellitus gestacional *Rev Med Minas Gerais*. 2012;22(Supl 5):S40-S2.
87. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57(9):1798-806. doi: 10.1007/s00125-014-3293-x.
88. Karamali M, Asemi Z, Ahmadi-Dastjerdi M, Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Public Health Nutr*. 2016;19(1):156-63. doi: 10.1017/S1368980015000609
89. Kanchan T, Machado M, Rao A, Krishan K, Garg AK. Enamel hypoplasia and its role in identification of individuals: A review of literature. *Indian J Dent*. 2015;6(2):99-102. doi: 10.4103/0975-962X.155887

Seção 4

Perspectivas Científicas

Projetos

Os estudos de acompanhamento em longo prazo são desafiadores, particularmente em relação ao custo e ao planejamento em longo prazo. Além disso, ao mesmo tempo em que se esforça para aperfeiçoar continuamente o controle glicêmico antes e durante a gravidez é, sem dúvida, importante melhorar os resultados a curto e longo prazo para as crianças de mães com diferentes níveis glicêmicos. Os resultados desta dissertação abriram novas linhas de investigação e nos impulsionaram a ampliar e aprofundar o conhecimento e desta forma, serão conduzidos de forma translacional, um estudo clínico e um estudo pré-clínico.

Estudo Clínico

Estudo de coorte prospectiva aprovado como proposta de doutorado, com início em março de 2018, que terá suporte financeiro do projeto Temático Fapesp DIAMATER. O objetivo é analisar a repercussão da hiperglicemia gestacional materna no defeito do desenvolvimento de esmalte na dentição decídua da criança. Serão analisadas as variáveis: cálcio, calcitonina, paratormônio, vitamina D, vitamina A, cortisol e fósforo no sangue materno, coletados entre 24^a-28^a e 36^a-40^a semana gestacional, e do sangue do cordão umbilical.

As crianças nascidas destas mães serão acompanhadas em seis momentos: 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses de idade após o nascimento, momentos em que serão submetidas a avaliações orais para identificação de Defeitos do Desenvolvimento do Esmalte e outras alterações dentárias como cárie, fratura e outros defeitos. Os dados sobre aleitamento, nutrição e histórico de traumas dentais serão monitorados.

Pré-clínico

Com os resultados obtidos nesta pesquisa clínica, verificamos a necessidade de avaliar de maneira sistemática todas as alterações no esmalte dentário de mães e filhos expostos ao DMG.

Esta proposta foi elaborada em parceria com a pesquisadora e bolsista de pós-doutorado do projeto DIAMATER Dr.^a Juliana Ferreira Floriano da Faculdade de Ciências de Bauru (Unesp), a fim de identificar e caracterizar os efeitos do DMG sobre o desenvolvimento dentário dos neonatos e os mecanismos subjacentes nas alterações dentárias tanto da mãe quanto do neonato, que ainda não estão claros, propõe-se o estudo das alterações dentárias em um modelo experimental de DMG, já bem descrito na literatura.

Serão utilizados neste estudo animais da linhagem Sprague Dawley[®] (*specific pathogen-free* – SPF). Esta linhagem foi descrita em estudos recentes como a mais adequada e sensível ao desenvolvimento do DMG, além de não apresentar agentes patogênicos que possam comprometer e provocar alterações específicas no animal, impossibilitando as análises dos tecidos alvos de maneira adequada, reprodutível e confiável. Além disso, esta linhagem já está bem estabelecida e o modelo experimental está padronizado dentro do nosso grupo de pesquisa DIAMATER.

Os estudos serão realizados por meio da remoção de toda a dentição da ninhada e da mãe, 30 dias pós-natal, sendo que este material será armazenado em tubos Eppendorf[®] estéreis, devidamente identificados, abrigados da luz e em temperatura ambiente. Para avaliar a superfície dentária e alterações morfológicas, como aumento da rugosidade no esmalte, serão realizadas análises de Microscopia

Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Confocal. A fim de avaliar as alterações químicas e na estrutura cristalina dos componentes do esmalte dentário que possam ocorrer, serão realizadas análises de Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS), acoplado ao equipamento de MEV e Difração de Raios-X. Estas análises serão realizadas em parceria a Faculdade de Ciências de Bauru (Unesp). A Microtomografia Computadorizada Micro-TC será utilizada para medir a área do esmalte, detecção de lesões e estimar a perda mineral, sendo que estas análises serão realizadas em parceria com a FOB-USP Bauru.

Seção 5

Referências da Retrospectiva

Referências

Artigos publicados

1. RUDGE MC, LIPPI UG, VELLONI M, VIEIRA MP, FRANÇA L, LIMA GR, Diagnóstico antenatal do sexo. *Materno Infantil*, 1971. V. 30, p. 353-357.
2. TRINDATE CEP, BEREZOWSKI AT, UCHSINGER AE, RUDGE MVC. Aspectos anátomos clínicos das corioamnionites. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 1979. V. 1, n.3, p. 106-110.
3. RUDGE MVC, LUCA LA, ANTONINI R, RAMOS MD, MISCHAN MM, BRASIL MAM, SUPPO LM. Estriolúria de 24 horas em gestantes portadoras de moléstia hipertensiva específica da gravidez: correlação com o parto, o recém-nascido e a placenta. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 1982. V. 4, p. 133-138.
4. TRINDADE CP, SARTOR MA, TONETE SSQ, ZULIANI A, NOBREGA FJ, RUDGE MVC, CURI PR. Zinco no soro de mães e de cordão de recém-nascidos à termo com pesos adequados, termo com pesos baixos e de pré-termo com pesos adequados para a idade gestacional. *Revista Paulista de Pediatria*, 1984. V. 5, p. 10-13. 0
5. CALDERON IMP, RUDGE MVC, RODRIGUES MAM, HENRY MACA. Diabete e Gravidez Experimental em ratas: Repercussões fetais e placentários. *Revista Espanõla de Ginecologia e Obstetrícia*, 1989.
6. RUDGE MVC, SGARBOSA F, DIAS CA, CALDERON IMP, COSTA C, RUGOLLO JÚNIOR A, CURY P, LUCA LA. Aspectos obstétricos da macrossomia fetal. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, 1990. V. 100, n.9, p. 281-285.
7. LUCA LA, SILVEIRA NRT, CAMARGO MA, CALDERON IMP, RUDGE MVC, TRAIMAN P. Pesquisa sorológica de anticorpos anti-clamídias no soro e no muco cervical de parturientes e no cordão umbilical. Correlação com infecção neonatal. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, 1991. V. 101, n.3, p. 63-65.
8. RUDGE MVC, CALDERON IMP, RAMOS MD, PERAÇOLI JC. Avaliação da vitalidade dos fetos de gestantes diabéticas - Análise cardiotocográfica. *Revista Ginecologia e Obstetrícia USP*, 1994. V. 5, n.4, p. 201-207.
9. HONORIO-FRANÇA AC, CALDERON IMP, RAMOS MD, RUDGE MVC. Repercussões fetais da hiperglicemia materna decorrente de lesão pancreática de testes repetidos à glicose na prenhez de ratas. *Revista de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo*, 1995. V. 17, p. 691-695.
10. RAMOS MD, SÁ ACJ, CRUZ MA, SILVA MG, CALDERON IMP, RUDGE MVC. A dieta restritiva no controle do diabete em ratas. (II) Repercussões na composição bioquímica do cérebro dos recém-nascidos. *Reprodução & Climatério*, 1995. V. 10, n.3.

11. RUDGE MVC, CALDERON IMP, RAMOS MD, RODRIGUES MAM. Diabetes and experimental pregnancy in rats: course of maternal blood glucose levels and its repercussions on the blood glucose levels and pancreas of newborn pups. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1995. V. 28, p. 219-225.
12. BEREZOWSKI AT, SUETAKE H, MISSIATO M, RUDGE MVC. Mortalidade materna. Análise dos últimos dez anos da maternidade da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 1995. V. 17, n.10, p. 1001-1007.
13. CALDERON IMP, RUDGE MVC, RAMOS MD, PERAÇOLI JC, MICHELASSI LM. Alterações placentárias relacionadas aos desvios do crescimento fetal na prenhez de ratas diabéticas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 1995.
14. RAMOS MD, SÁ ACJ, CRUZ MA, SILVA MG, CALDERON IMP, RUDGE MVC. A dieta restritiva no controle do diabetes em ratas (I) Repercussões no peso corpóreo e cerebral dos recém-nascidos. *Reprodução & Climatério*, 1995. V. 10, n.2, p. 85-89.
15. HONÓRIO AC, CALDERON IMP, RAMOS MD, RUDGE MVC. Repercussões placentárias decorrentes da hiperglicemia materna, induzida por sensibilização do pâncreas à aloxana e pelo teste de sobrecarga à glicose (TTG). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 1995. V. 6, n.1, p. 23-28.
16. RUDGE MVC, CALDERON IMP, RAMOS MD, MAESTÁ I, SOUZA LMS, PERAÇOLI JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabetes. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 1995. V. 17, n.1, p. 26-32.
17. HONÓRIO AC, RUDGE MVC, OLIVEIRA SL, RAMOS MD, CALDERON IMP. Avaliação da resposta imune materna e fetal de ratas diabéticas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 1996. V. 18, n.3, p. 233-238.
18. RUDGE MVC, SÁ ACJ, CRUZ MA, SILVA MG, OLIVEIRA MGM, GOMES CMM, RAMOS MD, CALDERON IMP. Effects of maternal diabetes on lung phospholipid profile of the offspring of diabetic rats. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. Supplement Scandinavian Association of Obstetricians and Gynaecologists*, 1997. V. 76, n.167, p. 71-77.
19. RUDGE MVC, CALDERON IMP. Macrossomia fetal - Correlação clínica-experimental. *Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia)*, 1997. V. 25, n.5, p. 469-476.
20. MAESTÁ I, RUDGE MVC, CALDERON IMP, RAMOS MD, PERAÇOLI JC, HENRY MACA. Effects of insulin therapy on the mother. The newborn and the placenta of diabetic rats. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. Supplement Scandinavian Association of Obstetricians and Gynaecologists*, 1997. V. 76, n.167, p. 97-97.

21. RUDGE MVC, CALDERON IMP, MAESTÁ I, RAMOS MD. Insulinoterapia na prenhez de Ratas Diabéticas: Repercussões Fetais e Placentárias. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 1998. V. 20, n.1, p. 19-24.
22. CALDERON IMP, RUDGE MVC, RAMOS MD, PERAÇOLI JC. Estudo longitudinal, Bioquímico e Histoquímico, de Placentas de Ratas Diabéticas: Relação com a Macrossomia e o Retardo de Crescimento Intra-Uterino. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 1999. V. 21, n.1, p. 91-99.
23. RUDGE MVC, GOMES CMM, CALDERON IMP, RAMOS MD, ABBADE JF, OLIVEIRA MMG, SILVA MG. Study of the evolution of the placenta and fetal pancreas in the pathophysiology of growth retardation intrauterine due to restricted maternal diet. São Paulo Medical Journal, 1999. V. 117, n.2, p. 49-56.
24. RUDGE MVC, MAESTÁ I, CALDERON IMP, BORGES VTM. Uso do partograma na Assistência Clínica ao parto. Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia), Rio de Janeiro, 1999. V. 27, n.3, p. 257-61.
25. RUDGE MVC, MAESTÁ I, PERAÇOLI JC, CONSONNI M. Distócias do trabalho de parto identificadas no partograma. Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia), 1999. V. 27, n.9, p. 703-706.
26. RUDGE MVC, RAMOS MD, LUCA LA, TRINDADE CP, ANTONINI FILHO R. Atividade antimicrobiana do líquido amniótico: importância do zinco e do fosfato. Jornal Brasileiro de Ginecologia, 2000. V. 100, n.(1-2), p. 11-14.
27. MAESTÁ I, PERAÇOLI JC, RUDGE MVC, SILVA I, CALDERON IMP, O AJ. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1996. V. 103, p. 39-47.
28. PINTO FS, TRINDADE CEP, RUDGE MVC. Relação da prega cutânea do recém-nascido com condição nutricional materna. Revista do Centro de Ciências da Saúde (Santa Maria), Santa Maria – RS, 1997. V. 23, n.1-2, p. 149-158.
29. RUDGE MVC, BEDONE A, FAUNDES A, BASTOS AF, PEDROSA NETO AH, SANTOS C A, COSTA CFF, GODOY EMRC, HARDY E, SILVA FR, PALHARES FAB, ALMEIDA FM, DUARTE GA. I Fórum Interprofissional para Implementação do atendimento ao Aborto Previsto na Lei - Relatório Final. Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia), 1997. V. 25, n.1, p. 69-70.
30. RUDGE MVC, CONSONNI M, BITTAR BMAC, DINIZ CP, NEGRÃO FCP. Diagnóstico pré-natal e via de parto nas malformações congênitas: A nossa realidade. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Fetal, 1997. V. 3, p. 21.
31. RUDGE MVC, CALDERON IMP, RAMOS MD, ABBADE JF, RUGOLO LMSS. Perinatal Outcome of Pregnancies complicated by Diabetes and by Maternal Daily Hyperglycemia Not Related to Diabetes. A Retrospective 10 years Analysis. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2000. V. 50, p. 108-112, 2000.

32. DIAS R, TRINDADE JCS, RUDGE MVC. Hipertensão Arterial Experimental e Prenhez em Ratas: Repercussões sobre o Peso, Comprimento e Órgãos dos Recém-nascidos. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2000. V. 22, n.9, p. 567-572.
33. NERO UD, RUDGE MVC, CALDERON IMP. Mecanismos de adaptação placentária facilitadores da nutrição fetal. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2000. V. 28, n.2, p. 91-93.
34. BORGES VTM, MATSUBARA BB, PERAÇOLI JC, CALDERON IMP, ABBADE JF, RUDGE MVC. Influência das alterações Hemodinâmicas maternas sobre o desenvolvimento fetal. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2001. V. 23, n.3, p. 147-151.
35. SGARBOSA F, RUDGE MVC, PERAÇOLI JC. A manutenção da gravidez é um simples enigma biológico, pois os tecidos fetais contém produtos genéticos de herança paterna e antígenos de diferenciação específicos de tecidos, que são imunologicamente estranhos ao organismo materno. Assim o estudo do TNF- α tem importância no entendimento tanto dos fenômenos fisiológicos de adaptação do organismo materno à gravidez, como dos mecanismos fisiopatológicos. Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia), 2001. V. 29, n.7, p. 441-444.
36. RUDGE MVC, PERAÇOLI JC. Imunologia da Relação Materno- Fetal: Fator de Necrose Tumoral- α . Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia), 2001. V. 29, n.3, p. 159-164.
37. RUDGE MVC, CALDERON IMP, RAMOS MD, SÁ ACJ, CURI PR. Perfil fosfolipídico Pulmonar em Recém-nascidos de Ratas Diabéticas. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2001. V. 23, n.1, p. 9-14.
38. DAMASCENO DC, VOLPATO GT, PERSON OC, YOSHIDA A, RUDGE MVC, CALDERON IMP. Efeito do ácido acetilsalicílico na performance reprodutiva e na prole de ratas wistar. Revista da Associação Médica Brasileira **JCR**, 2002. V. 48, p. 312-316.
39. MARQUES EM, RUDGE MVC. Resultados Perinatais de Gêmeos com Pesos Discordantes ao Nascer. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2002. V. 24, p. 389-394.
40. MASCARO MS, CALDERON IMP, COSTA RAA, MAESTÁ I, BOSSOLAN G, RUDGE MVC. Cardiocotografia Anteparto e Prognóstico Perinatal em Gestações complicadas pelo diabete: Influência do controle Metabólico Materno. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2002. V. 24, n.9, p. 593-599.
41. ABBADE JF, PERAÇOLI JC, COSTA RAA, CALDERON IMP, BORGES VTM, RUDGE MVC. Partial Help Syndrome: maternal and perinatal outcome. São Paulo Medical Journal **JCR**, 2002. V. 120, n.6, p. 180-184.

42. MACEDO MLS, CONSONNI Marcos, BORGES VTM, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Resultado Perinatal de Fetos com Malformações do Trato Urinário. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2003; V. 25, n.10, p. 725-730.
43. Sinzato S, ALMEIDA FCG, VOLPATO GT, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Estudo do extrato de Ginkgo biloba na prevenção de malformações em recém-nascidos de ratas diabéticas. Revista Brasileira de Ornitologia **JCR**, 2003. V. 6, n.1, p. 39-45.
44. RUDGE MVC, ALMEIDA, ALMEIDA FCG, LEMÔNICA IP. A Natureza Bioquímica das Malformações Fetais na Gestação Complicada pelo Diabete. Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia), 2003. V. 31, n.2, p. 175-178.
45. MASCARO MS, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Análise dos Métodos Biofísicos de Avaliação Fetal Anteparto, em Gestações Complicadas pelo Diabete. Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia), 2003. V. 31, n.3, p. 259-263.
46. PREVEDEL TTS, CALDERON IMP, CONTI MH, CONSONNI EB, RUDGE MVC. Repercussões Maternas e Perinatais da Hidroterapia na Gravidez. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2003. V. 25, n.1, p. 53-59.
47. RUDGE MVC, NERO UD, CALDERON IMP, LIMA RSP. Prospective study of the influence of the placental weight, volume and density of pregnant women with high blood pressure or diabetes in the perinatal outcome. Hypertension in Pregnancy **JCR**, 2004. V. 23, p. 47-47.
48. AYACH W, RUDGE MVC, COSTA RAA, CALDERON IMP. Macrossomia Fetal - Hiperglicemia Materna e Complicações Perinatais. Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia), 2004. V. 32, n.3, p. 191-195.
49. DAMASCENO DC, VOLPATO GT, CALDERON IMP, AGUILAR R, RUDGE MVC. Effect of Bauhinia forficata extract in diabetic pregnant rats: maternal repercussions. Phytomedicine (Stuttgart), 2004. V. 11, p. 196-201.
50. RUDGE MVC, CALDERON IMP. A monitorização da hipóxia fetal nas gestações complicadas pelo diabete. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2005. V. 27, p. 709-711.
51. RUDGE MVC, CALDERON IMP, RAMOS MD, BRASIL MAM, RUGOLO LMSS, BOSSOLAN G, ODLAND JO. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glic mico: um problema de saúde pública materno e perinatal. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2005. V. 27, n.11, p. 691-697.
52. RUDGE MVC. Avaliação do peso dos recém-nascidos: o que é normal ou anormal. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2005. V. 27, p. 299-300.

53. KERCHE LTL, ABBADE JF, COSTA RAA, RUDGE MVC, CALDERON IMP. Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou por hiperglicemia diária. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2005. V. 27, n.10, p. 580-587.
54. DAMASCENO DC, SOUZA MSS, RUDGE MVC. Diabetes e malformações congênitas - Estudos em animais e humanos. *Journal of Metabolism and Nutrition / Revista do Metabolismo e Nutrição*, 2006. V. 8, p. 57-64.
55. RUDGE MVC, CALDERON IMP. A monitorização da hipóxia fetal nas gestações complicadas pelo diabetes. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2006. V. 27, p. 709-711.
56. VOLPAT GT, DAMASCENO DC, MIRANDA MRF, SABBAG FILHO D, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Mixture of vitamin C, hesperidin and piperidol exposure in pregnancy: maternal-fetal repercussions. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2006. V. 42, n.1, p. 77-82.
57. CALDERON IMP, RUDGE MVC. Macrosomia fetal - um desafio obstétrico. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2006. V. 28, n.4, p. 211-213.
58. CAMPOS KE, SINZATO YK, PIMENTA WP, RUDGE MVC, DAMASCENO DC. Effect of maternal obesity on diabetes development in adult rat offspring. *Life Sciences*, 2007. V. 81, p. 1473-1478.
59. BASSO NAS, COSTA RAA, MAGALHÃES CG, RUDGE MVC, CALDERON IMP. Insulinoterapia, controle glicêmico materno e prognóstico perinatal - diferença entre o diabetes gestacional e o clínico. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2007. V. 29, p. 253-259.
60. RUDGE MVC, MAESTÁ I, RUDGE CVC, CAMPANINI F, GOMES MA, MORAES VRS, CALDERON IMP. Dois níveis hierarquizados de atenção ao parto no modelo de maternidade segura: resultado materno e do recém-nascido. *Revista de La División de Ciencias de la Salud de la Universidad del Norte*, 2007. V. 22, p. 56-57.
61. TAKENO MA, TAKAKU M, SINZATO YK, CALDERON IMP RUDGE MVC, DAMASCENO DC. Efeitos do Consumo de cigarro durante a gravidez na morfologia e função placentária e nas complicações perinatais. *Femina (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia)*, 2007. V. 35, p. 113-118, 2007.
62. NEGRATO CA, JOVANOVIC L, TAMBASCIA MA, CALDERON IMP, GELONEZE B, DIAS A, RUDGE MVC. Mild Gestational Hyperglycemia as a Risk Factor for Metabolic Syndrome in Pregnancy and Adverse Perinatal Outcomes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2008. V. 24, p. 324-330.
63. VOLPATO GT, DAMASCENO DC, PADOVANI CR, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Effect of *Bauhinia forficata* aqueous extract on the maternal-fetal

outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2008. V. 116, p. 131-137.

64. CAMPOS KE, VOLPATO GT, CALDERON IMP, DAMASCENO DC, RUDGE MVC. Effect of obesity on rat reproduction and on the development of their adult offspring. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2008. V. 41, p. 122-125.

65. RUDGE MVC, LIMA PHO, DAMASCENO DC, SINZATO YK, SOUZA MSS, SALVADORI DMF, CALDERON IMP. Levels of DNA damage in blood leukocyte samples from non-diabetic and diabetic female rats and their fetuses exposed to air or cigarette smoke. *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2008. V. 653, p. 44-49.

66. RUDGE MVC, BORASCHI CAL, PAULETTI TAVL, JOVANOVIC L, NEGRATO CA, CALDERON IMP, DIAS A, ATTALAH ÁN. Influence of Lower Cutoff Values for 100-g Oral Glucose Tolerance Test and Glycemic Profile for Identification of Pregnant Women at Excessive Fetal Growth Risk. *Endocrine Practice*, 2008. V. 14, p. 678-685.

67. NETO ARB, MAESTÁ I, MICHELIN OC, DELMANTO LRMG, CONSONNI M, BELFORT P, RUDGE MVC. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecologic Oncology*, 2009. V. 112, p. 568-571.

68. SOUZA MSS, LIMA PHO, SINZATO YK, PEREIRA OCM, DAMASCO DC, RUDGE MVC. Effects of cigarette smoke exposure on pregnancy outcome and offspring of diabetic rats. *Reproductive BioMedicine Online*, 2009. V. 18, p. 562-567.

69. LUCA AKC, NAKAZAWA CY, AZEVEDO BC, COSTA RA, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Influence of glycemic control on fetal lung maturity in gestations affected by diabetes or mild hyperglycemia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2009. V. 88, p. 1036-1040.

70. SINZATO YK, LIMA PHO, CAMPOS KE, KISS ACI, DAMASCENO DC, RUDGE MVC. Neonatally-induced diabetes: lipid profile outcomes and oxidative stress status in adult rats. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2009. V. 55, p. 384-388.

71. KISS ACI, LIMA PHO, SINZATO YK, TAKAKU M, TAKENO MA, DAMASCENO DC, RUDGE MVC. Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2009. V. 1, p. 21.

72. FRANÇA ACH, SILVA KA, FELICIANO ND, CALDERON IMP, FRANCA EL, RUDGE MVC. Melatonin effects on macrophage in diabetic rats and the maternal hyperglycemic implications for newborn rats. *Diabetes & Metabolism*, 2009. V. 17, p. 87-92.

73. VOLPATO GT, DEMASCENO DC, KEMPINAS WDG, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Effect of exercise on the reproductive outcome and fetal development of diabetic rats.. *Reproductive Biomedicine Online*, 2009. V. 19, p. 852-858.
74. IESSI IL, BUENO A, SINZATO YK, TAYLOR KN, DEMASCENO DC, RUDGE MVC. Evaluation of neonatally-induced mild diabetes in rats: Maternal and fetal repercussions. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2010. V. 2, p. 37.
75. RUDGE CVC, ROLLIN HB, NOGUEIRA CM, THOMASSEN Y, ODLAND J, RUDGE MVC. The placenta as a barrier for toxic and essential elements in paired maternal and cord blood samples of South African delivering women. *Journal of Environmental Monitoring*, 2010. V. 11, p. 1322-1330.
76. CONSONNI EB , CALDERON IMP, CONSONNI M, CONTI MHS, PREVEDEL TTS, RUDGE MVC. A multidisciplinary program of preparation for childbirth and motherhood: maternal anxiety and perinatal outcomes. *Reproductive Health*, 2010. V. 7, p. 28-28.
77. SAITO FH, DEMASCENO DC, KEMPINAS WG, MORCELI G, SINZATO YK, TAYLOR KN, KEMPINAS WG, TAYLOR KN, RUDGE MVC. Repercussions of mild diabetes on pregnancy in Wistar rats and on the fetal development. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2010. V. 2, p. 26.
78. DAMASCENO DC, KISS ACI, SINZATO YK, CAMPOS KE, CALDERON IMP, VOLPATO GT, RUDGE MVC. Maternal-Fetal Outcome, Lipid Profile and Oxidative Stress of Diabetic Rats Neonatally Exposed to Streptozotocin. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2011.
79. DAMASCENO DC, VOLPATO GT, SINZATO YK, LIMA PHO, SOUZA MSS, IESSI IL, KISS ACI, TAKAKU M, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Genotoxicity and Fetal Abnormality in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Exposed to Cigarette Smoke Prior to and during Pregnancy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2011.
80. SINZATO YK, DAMASCENO DC, AMORIM RL, RODRIGUES MMP, OSHIWA M, TAYLOR KN, RUDGE MVC. Plasma concentrations and placental immunostaining of interleukin-10 and tumornecrosis factor as predictors of alterations in the embryo-fetal organism and the placental development of diabetic rats. *Brazilian journal of medical and biologica*, 2011. V. 44, p. 206-211.
81. BORGES VTM, ROSOSCHANSKY J, ABBADE JF, DIAS A, PERAÇOLI JC, RUDGE MVC. Effect of maternal hydration on the increase of amniotic fluid index. *Brazilian journal of medical and biological*, 2011. V. 44, p. 263-266.
82. VOLPATO GT, CALDERON IMP, SINZATO S, CAMPOS KE, DAMASCENO DC, RUDGE MVC. Effect of *Morus nigra* aqueous extract treatment on the maternal fetal outcome, oxidative stress status and lipid profile of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011. V. 1, p. 1-1.

83. RUDGE MVC, MAESTÁ I, MOURA PMSS, RUDGE CVC, MORCELI G, COSTA RAA, ABBADE JF, PERAÇOLI JC, WITKIN SS, CALDERON IMP. The safe motherhood referral system to reduce cesarean sections and perinatal mortality - a cross-sectional study [1995-2006]. *Reproductive Health*, 2011. V. 23, p. 1-34, 2011.
84. MORELI JB, MORCELI G, LUCA AKC, MAGALHÃES CG, COSTA RAA, DAMASCENO DC, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Influence of Maternal Hyperglycemia on IL-10 and TNF- Production: The Relationship with Perinatal Outcomes. *Journal of Clinical Immunology*, 2011. V. 31, p. 6.
85. SINZATO YK, IESSI I, CALDERON IMP, DAMASCENO DC, BUENO A, VOLPATO GT, RUDGE MVC. Neonatally Induced Mild Diabetes in Rats and Its Effect on Maternal, Placental, and Fetal Parameters. *Experimental Diabetes Research*, 2012. V. 2012, p. 1-7.
86. SALTO FH, DAMASCENO DC, DALLAQUA B, LINHARES IM, CALDERON IMP, WITKIN SS, RUDGE MVC. Heat shock protein production and immunity and altered fetal development in diabetic pregnant rats. *Cell Stress & Chaperones*, 2012. V. 18, p. 25-33.
87. DAMASCENO DC, SILVA HP, VAZ GF, SILVA FAV, CALDERON IMP, CAMPOS KE, VOLPATO GT, RUDGE MVC. Diabetic Rats Exercised Prior to and During Pregnancy: Maternal Reproductive Outcome, Biochemical Profile, and Frequency of Fetal Anomalies. *Reproductive Sciences*, 2012. V. 1, p. 1-9.
88. IESSI IL, BUENO A, SINZATO YK, SPADA APM, HEUBEL MTCD, DAMASCENO DC, RUDGE MVC. Neonatally induced diabetes: liver glycogen storage in pregnant rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2012. V. 55, p. 251-256.
89. SANTANA DS, CECATTI JG, PARPINELLI MA, HADDAD SM, COSTA ML, SOUSA MH, SOUZA JP, CAMARGO RS, PACAGNELLA RC, SURITA FG, SILVA JLP, CALDERON IMP, BEHAMONDES MV, GONÇALVES SP, AMARAL EM, FILHO OBM, CARVALHO SA, FEITOSA FE, CHAVES GN, BRUM IR, SAINT'YNES GC, MENEZES CA, SANTOS PN, GUANABARA EM, RUDGE MVC. Severe maternal morbidity due to abortion prospectively identified in a surveillance network in Brazil. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 2012. V. 119, p. 44-48.
90. NERO UD, DAMASCENO DC, MORELI JB, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Influência do peso, volume e densidade absoluta da placenta no peso dos recém-nascidos de gestantes portadoras de hipertensão arterial ou Diabetes Mellitus. *Diabetes Clínica*, 2013. V. 05, p. 362.
91. DAMASCENO DC, SINZATO YK, BUENO A, NETTO AO, DALLAQUA B, GALLEGGO FQ, IESSI IL, CORVINO SB, SERRANO RG, MARINI G, PICULO F, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Mild Diabetes Models and Their Maternal-Fetal Repercussions. *Journal of Diabetes Research*, 2013. V. 2013, p. 1-9.
92. DALLAQUA B, SAITO FH, RODRIGUES T, CALDERON IMP, VOLPATO GT, DAMASCENO DC, RUDGE MVC. Azadirachta indica treatment on the congenital

malformations of fetuses from rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013. V. 13, p. 753-758.

93. RUDGE MVC, LIMA SAM, ELDIB RP, MARINI G, MAGALHÃES C, CALDERON IMP. Effect of ambulatory versus hospital treatment for gestational diabetes or hyperglycemia on infant mortality rates: a systematic review. *São Paulo Medical Journal*, 2013. V. 131, p. 331-337.

94. CORVINO SB, NETTO AO, MACEDO NCD, CALDERON IMP, DAMASCENO DC, RUDGE MVC. Repercussões do diabete de intensidade grave no crescimento corporal em sucessivas gerações de ratas. *Nutrição Brasil*, 2013. V. 12, p. 369-374.

95. BUENO A, SINZATO YK, SUDANO MJ, ALVARENGA FCL, CALDERON IMP, DAMASCENO DC, RUDGE MVC. Short and long-term repercussions of the experimental diabetes in embryofetal development. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2014.

96. BOLOGNANI CV, REIS LBSM, SOUZA SS, DIAS A, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Waist circumference in predicting gestational diabetes mellitus. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2014. V. 27, p. 943-948.

97. MOURA PMSS, MAESTÁ I, RUGOLO LMSS, ANGULSKI LFRB, CALDEIRA AP, PERAÇOLI JC, RUDGE MVC. Risk factors for perinatal death in two different levels of care: a case-control study. *Reproductive Health*, 2014. V. 11, p. 11.

98. DAMASCENO DC, NETTO AO, IESSI IL, GALLEGO FQ, CORVINO SB, DALLAQUA B, SINZATO YK, BUENO A, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Streptozotocin-Induced Diabetes Models: Pathophysiological Mechanisms and Fetal Outcomes. *DGE, M. V. C. BioMed Research International*, 2014. V. 2014, p. 1-11.

99. SPADA APM, DAMASCENO DC, SINZATO YK, CAMPOS KE, FARIA PA, DALLAQUA B, CALDERON IMP, RODRIGUES T, RUDGE MVC. Oxidative Stress in Maternal Blood and Placenta From Mild Diabetic Rats. *Reproductive Sciences*, 2014. V. 23, p. 973-977.

100. MORELI JB, SANTOS JH, ROCHA CR, DAMASCENO DC, MORCELI G, BEVILACQUA E, CALDERON IMP, RUDGE MVC. DNA Damage and Its Cellular Response in Mother and Fetus Exposed to Hyperglycemic Environment. *BIOMED RES INT*, 2014. V. 2014, p. 1-9.

101. DF R, LYRA JC, BENTLIN MR, CORRENTE JE, RUGOLO LMSS, RUDGE MVC. Diagnostic accuracy of semi-quantitative and quantitative culture techniques for the diagnosis of catheter-related infections in newborns and molecular typing of isolated microorganisms. *BMC Infectious Diseases*, 2014. V. 22, p. 283-283.

102. CORVINO SB, NETTO AO, SINZATO YK, CAMPOS KE, CALDEIRON IMP, VOLPATO GT, ZAMBRANO E, DAMASCENO DC, RUDGE MVC. Intrauterine Growth Restricted Rats Exercised at Pregnancy: Maternal-Fetal Repercussions. *Reproductive Sciences*, 2015. V. 22, p. 991-999.

103. GELALETI RB, DAMASCENO DC, SANTOS DP, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Increased DNA Damage is Related to Maternal Blood Glucose Levels in the Offspring of Women With Diabetes and Mild Gestational Hyperglycemia. *Reproductive Sciences*, 2015. V. 23.
104. TAVARES HP ; SANTOS DCDM, ABBADE JF, NEGRATO CA, DE CAMPOS PA, CALDERON IMP, RUDGE MVC. Prevalence of metabolic syndrome in non-diabetic, pregnant Angolan women according to four diagnostic criteria and its effects on adverse perinatal outcomes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2016. V. 8, p. 27.
105. MORELI JB, SANTOS JH, OJEA ARL, SILVA SC, FORTUNATO RS, ROCHA CR, RUDGE MVC, DAMASCENO DC, BEVILACQUA E, CALDERON IM. Hyperglycemia Differentially Affects Maternal and Fetal DNA Integrity and DNA Damage Response. *International Journal of Biological Sciences*, 2016. V. 12, p. 466-477.
106. HARA CCP, FRANÇA EL, FAGUNDES DLG, QUEIROZ AA, RUDGE MVC, FRANÇA ACH, CALDERON IMP. Characterization of Natural Killer Cells and Cytokines in Maternal Placenta and Fetus of Diabetic Mothers. *J IMMUNOL RES*, 2016. V. 2016, p. 1-8.
107. MOTTA IS, VOLPATO GT, DAMASCENO DC, SINZATO YK, VESENTINI G, RUDGE MVC, CALDERON IMP, KEMPINAS WG, ODLAND JO, RUDGE CVC. Contamination index. A novel parameter for metal and pesticide analyses in maternal blood and umbilical cord. *Acta Cirúrgica Brasileira (Online)*, 2016. V. 31, p. 490-497.
108. BASSO NAS, MORCELI G, COSTA R, DIAS A, RUDGE MVC, CALDERON IMP. Validation of a symphysis-fundal height chart developed for pregnancy complicated by diabetes and hyperglycemia: an observational study. *Reproductive Health*, 2016. V. 13, p. 89.
109. VERNINI JM, MORELI JB, MAGALHÃES CG, COSTA RAA, RUDGE MVC, CALDERON IMP. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. *Reproductive Health*, 2016. V. 13, p. 1-8.
110. SIRIMARCO MP, GUERRA HM, LISBOA EG, VERNINI JM, CASSETARI BN, COSTA RAA, RUDGE MVC, CALDERON IMP. Diagnostic protocol for gestational diabetes mellitus (GDM) (IADPSG/ADA, 2011): influence on the occurrence of GDM and mild gestational hyperglycemia (MGH) and on the perinatal outcomes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2017. V. 9, p. 2-8.
-

Referências complementares

111. Aine L, Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Koivisto AM, Ikonen RS et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. J Oral Pathol Med. 2000;29:403-9.
 112. Fearne JM, Bryan EM, Brook AH. Enamel defects in the primary dentition of children born weighing less than 2000g. Br Dent J. 1990;168:433-7.
 113. Funakoshi Y, Kushida Y, Hieda T. Dental observations of low birth weight infants. Ped Dent. 1981;3(1):21-5.
 114. Johnsen D, Krejci C, Hack M, Fanaroff A. Distribution of enamel defects and the association with respiratory distress in very low birthweight infants. J Dent Res. 1984;63(1):59-64
 115. Hong L, Levy SM, Warren JJ et al. Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars: a cohort study. Caries Res 2009 43: 345–353.
 116. Jalevik B, Noren JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. Int J Paediatr Dent 2000 10: 278–289.
 117. Seow WK, Ford D, Kazoullis S et al. Comparison of enamel defects in the primary and permanent dentitions of children from a low-fluoride District in Australia. Pediatr Dent 2011 33: 207–212
-

Tese de Doutorado

1. Hamilton dos Prazeres Machado. Síndrome Metabólica em Gestantes e os Efeitos Perinatais em duas Maternidades: No Brasil e Angola. Prevalência da Nova Epidemia no Século XXI. 2015. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
2. Ilse Sodré da Motta. Índice de contaminação: Novo parâmetro para análise de metais e de pesticidas no sangue materno e do cordão umbilical. 2014. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
3. Carlos Antonio Negrato. Hiperglicemia gestacional leve como fator de risco para síndrome metabólica na gravidez e morbidade perinatal. 2006. Tese (Doutorado em Ginecologia Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
4. Silvana Andréa Molina. Avaliação das malformações fetais e do desenvolvimento físico e comportamental da prole de ratas diabéticas, submetidas ao estresse na prenhez. 2003. 0 f. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, .
5. Ulisses Del Nero. Volume e densidade absoluta da placenta humana em

pacientes com hipertensão arterial ou diabetes mellitus e sua correlação com o resultado perinatal. 2003. 0 f. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, .

6. Vera Therezinha Medeiros Borges. Adaptação cardíaca à sobrecarga fisiológica de volume da gravidez e a repercussão perinatal em portadores de insuficiência. 2002. 0 f. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, .

7. Fernanda Cristina Guassí Almeida. Sistema de defesa antioxidante hepático de ratas prenhes diabéticas tratadas com extrato de Ginkgo biloba: Repercussão sobre a performance reprodutiva e o resultado perinatal. 2002. 0 f. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho,

8. Elaine Cristina Nunes Fagundes Costa. Evolução dos índices de proliferação celular e apoptose em placentas de ratas com diabetes grave: Relação com a glicemia materna e o resultado perinatal. 2002. 0 f. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

9. Debora C Damasceno. Tratamento de ratas diabéticas prenhes com extrato de Bauhinia forticata (Pata-de-vaca): Repercussões Materno-Fetais. 2000. 0 f. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, .

10. Maria Delgi Ramos. Efeito da deficiência dietética de macro e micro nutrientes sobre a evolução da prenhez em ratas diabéticas. Estudo de parâmetros gestacionais e dos filhotes. 1989. 0 f. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho,

11. Rogério Dias. Alterações bioquímicas e placentárias da hipertensão arterial sobre a prenhez e os recém-nascidos. Estudo Experimental em ratas. 1988. 0 f. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho,

Dissertação de Mestrado

1. Rafael Bottaro Gelaleti. Análises moleculares em gestantes com diabetes e hiperglicemia leve e em seus recém-nascidos. 2012. Dissertação (Mestrado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho,

2. Paula Maria Silveira Soares Moura. Programa de hierarquização do atendimento ao parto e nascimento - Mortalidade perinatal, 2001 - 2006. 2009. Dissertação (Mestrado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge.

3. Glilciane Morceli. Análise das malformações viscerais e esqueléticas da prole de ratas diabéticas submetidas ao tratamento com extrato de Eugenia jambolana. 2008. Dissertação (Mestrado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, . Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge.
4. Fabiano Candal de Vasconcellos. Correlação da Medida Seriada da Circunferência da Coxa com o Perímetro Abdominal Fetal na Identificação de Desvios do Crescimento Ponderal Fetal em Gestações Complicadas por Diabete Mélico Gestacional. 2006. Dissertação (Mestrado em Obstetrícia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, . Coorientador: Marilza Vieira Cunha Rudge.
5. Carlos Alberto de Lima Boraschi. Reclassificação das gestantes com rastreamento positivo para o diabete e diagnóstico negativo para diabete gestacional: (grupos IA e IB de Rude) e sua relação com a macrossomia fetal. 2003. 0 f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, . Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge.
6. Eduardo Martins Marques. Resultados perinatais de gêmeos com pesos discordantes ao nascer. 2002. 0 f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, . Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge.
7. Humberto Migliolaro. O comportamento da necessidade de insulina em gestante diabéticas - Influência no controle da glicemia materna e no resultado perinatal. 2000. 0 f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, . Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge.
8. Izildinha Maestá. Insulinoterapia na prenhez de ratas diabéticas - Repercussões maternas e neonatais.. 1996. Dissertação - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, . Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge.
9. Rogério Dias. Repercussões da hipertensão arterial renovascular sobre a prenhez e os recém-nascidos - Estudo Experimental em ratos. 1983. 0 f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, . Coorientador: Marilza Vieira Cunha Rudge.
10. Vera Lúcia Escobar. Avaliação intra-uterina do concepto. 1982. 0 f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, . Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge.

Iniciação Científica

1. Vilmaria Carvalho Mendonça. Avaliação do Programa de hierarquização do atendimento ao parto e nascimento no Município de Botucatu, 2009-2010. 2010. Iniciação Científica. (Graduando em Pós Graduação Em Ginecologia Obstetrícia e

Mastolo) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

2. Mayra Calil Jorge. Avaliação do Programa de Hierarquização do Atendimento ao Parto e Nascimento no município de Botucatu, 2007-2008. 2009. Iniciação Científica. (Graduando em Medicina) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

3. Mariana Furugen C. de Andrade. Avaliação do desenvolvimento fetal de ratas diabéticas e não diabéticas expostas à fumaça de cigarro de tabaco no período pré-prenhez. 2006. 0 f. Iniciação Científica. (Graduando em Pós Graduação Em Ginecologia Obstetrícia e Mastolo) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

4. Ana Paula Pereira Santana. Repercussões do RCIU na vida adulta e na gestação (F1) e em seus descendentes (F2). Estudo experimental em ratos.. 1999. 0 f. Iniciação Científica - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

5. Darlan Joaquim Rodrigues Parreira. Estudo da maturidade pulmonar de fetos de gestantes diabéticas. 1994. 0 f. Iniciação Científica. (Graduando em Medicina) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

6. Tereza Angélica Vasconcelos Laperuta. Repercussão da sensibilização do pâncreas pela Aloxana sobre gerações sucessivas de ratas. 1992. 0 f. Iniciação Científica. (Graduando em Medicina) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

7. Marcelo Missiato. O pâncreas endócrino materno e fetal no diabetes experimental moderado e grave em ratas. 1989. 0 f. Iniciação Científica. (Graduando em Medicina) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

8. Ana Claudia Borsatto. O pâncreas endócrino materno e fetal no diabetes experimental moderado e grave em ratas. 1989. 0 f. Iniciação Científica. (Graduando em Medicina) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

9. Marcos Consoni. Influência da insulino terapia sobre o feto e a placenta de ratas com diabetes moderado e grave induzido por aloxana. 1989. 0 f. Iniciação Científica. (Graduando em Medicina) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

10. Fábio Sgarbosa. O pâncreas endócrino materno e fetal no diabetes experimental em ratas. 1989. 0 f. Iniciação Científica. (Graduando em Medicina) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba.

Livros publicados

1. Antonio Guariento ; João Alberto mamede ; Lenir Mathias ; Luiz Kulay Jr ; Maria matheus de Sala ; **Rudge, Marilza Vieira Cunha** ; Sérgio Pereira da Cunha ; Antonio fernandes Moron ; Danilo Kfourri Ennes . Medicina Materno-Fetal. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. v. 1. 833p.

Capítulos de Livros publicados

1. **Rudge, Marilza Vieira Cunha**; **CALDERON, I M P** ; **MAESTÁ, I** ; **PERAÇOLI, J C** . Partograma na Assistência Clínica ao Parto ao Parto Normal e Distócico. In: Antonio Guariento; João Alberto Vilar Mamede. (Org.). Medicina Materno Fetal. São Paulo/SP: Editora Atheneu, 2001, v. , p. 295-308.

2. **Rudge, Marilza Vieira Cunha**; **MAESTÁ, I** . Doença Trofoblástica Gestacional. In: Antonio Guariento; João Alberto Vilar Mamede. (Org.). Medicina Materno Fetal. São Paulo/SP: Editora Atheneu, 2001, v. , p. 757-771.

3. **MARCHIOLI** ; **PERAÇOLI, J C** ; **Rudge, Marilza Vieira Cunha** . Mortalidades Materna e perinatal relacionadas à hipertensão arterial na gravidez. In: Sarvier Editora de livros Médicos Ltda. (Org.). Mortalidades Materna e perinatal relacionadas à hipertensão arterial na gravidez. São Paulo/SP: Sarvier Editora de livros Médicos Ltda, 2000, v. , p. 466-472.

4. **Rudge, Marilza Vieira Cunha**; **PERAÇOLI, J C** . Abortamento espontâneo. In: J M Madi. (Org.). Hemorragias do ciclo grávido-puerperal. : Editora da Universidade de Caxias do Sul, 1994, v. , p. 177-199.

5. **Rudge, Marilza Vieira Cunha**; **TRINDADE, C e P** . A placenta na desnutrição protéico calórica intra-uterina. In: F J Nóbrega; S S Q Tonete; C E P Trindade. (Org.). Desnutrição intra-uterina. São Paulo/SP: Panamed, 1982, v. , p. 23-28.

6. **Rudge, Marilza Vieira Cunha**; **TRINDADE, C e P** . Diagnóstico ante natal do crescimento intra-uterino retardado. In: F J Nóbrega; S S Q Tonete; C E P Trindade. (Org.). Desnutrição intra-uterina. São Paulo/SP: Panamed, 1982, v. , p. 45-50.

7. **Rudge, Marilza Vieira Cunha**; **TRINDADE, C e P** . A placenta na desnutrição protéico calórica intra-uterina. In: F J Nóbrega. (Org.). Desnutrição intra-uterina e pós natal. São Paulo/SP: Panamed Editorial, 1981, v. , p. 144-148.

8. **Rudge, Marilza Vieira Cunha**; **TRINDADE, C e P** . Diagnóstico ante natal do crescimento intra-uterino retardado. In: J F Nóbrega. (Org.). Desnutrição intra-uterina e pós natal. São Paulo/SP: Panamed, 1981, v. , p. 161-164.

Seção 6

Anexos

Certificado do Curso e dos Trabalhos em Eventos

Anexo 1



I CONGRESSO
INTERNACIONAL
DE FISIOTERAPIA EM
PELVIPERINEOLOGIA
X ENFISM - III ENFISH

DECLARAÇÃO DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO

Declaro, para devidos fins, que o trabalho “ULTRASSONOGRAFIA 3D DO ASSOALHO PÉLVICO DURANTE O 2º E 3º TRIMESTRE GESTACIONAL.”, foi apresentado no X Encontro Nordestino de Fisioterapia na Saúde da Mulher (Enfism), no III Encontro Nordestino de Fisioterapia na Saúde do Homem (Enfish) e no I Congresso Internacional de Fisioterapia em Pelviperineologia (Confisp), pelos autores: Fabiane Affonso Pinheiro, Angélica Mércia Pascon Barbosa, Carlos Izaias Sartorão Filho, Caroline Baldini Prudencio, Stephanie Kenickel, Tawana Pascon, Marilza Vieira Cunha Rudge.

OBS: Este trabalho ganhou em primeiro lugar na categoria de melhor pôster apresentado no evento.

Atenciosamente,

Dra. Patricia Lordélo
Presidente do Evento

Anexo 2



I CONGRESSO
INTERNACIONAL
DE FISIOTERAPIA EM
PELVIPERINEOLOGIA
X ENFISM - III ENFISH

DECLARAÇÃO DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO

Declaro, para devidos fins, que o trabalho “AVALIAÇÃO DA ÁREA DO HIATO DO ELEVADOR DO ÂNUS POR ULTRASSONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL EM GESTANTES COM DIABETES GESTACIONAL.”, foi apresentado no X Encontro Nordestino de Fisioterapia na Saúde da Mulher (Enfism), no III Encontro Nordestino de Fisioterapia na Saúde do Homem (Enfish) e no I Congresso Internacional de Fisioterapia em Pelvipereologia (Confisp), pelos autores: Fabiane Affonso Pinheiro, Carlos Izaías Sartorão Filho, Angélica Mércia Pascon Barbosa, Caroline Baldini Prudencio, Sthefanie Kneickel, Tawana Pascon, Marilza Vieira Cunha Rudge.

Atenciosamente,

Dra. Patrícia Lordélo
Presidente do Evento

Anexo 3

CERTIFICADO



Digitally signed by
VERA LUCIA
MARTINS DO
ROSARIO.363259765
91
Date: 2017.03.08
11:43:57 -03:00
Reason: ESCOLA
BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE
PÚBLICA
Location:
SECRETARIA GERAL

Certificamos que *Caroline Baldini Prudencio* participou da autoria do trabalho intitulado "Avaliação da área do hiato do elevador do ânus por ultrassonografia tridimensional em gestantes com diabetes gestacional", apresentado no dia 28 de outubro de 2016, sob a forma de "pôster", no *I Congresso de Fisioterapia em Pelvipérineologia (CONFISP)*, *X Encontro Nordestino de Fisioterapia na Saúde da Mulher (ENFISM)* e *III Encontro Nordestino de Fisioterapia na Saúde do Homem (ENFISH)*, promovidos pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, realizados nos dias 27, 28 e 29 de outubro de 2016.

Demais autores: Stephanie Kenickel, Tawana Pascon, Mariza Vieira Cunha Rudge, Fabiane Afonso Pinheiro, Carlos Izaias Sartório Filho e Angélica Mécia Pascon Barbosa.

Salvador, 06 de março de 2017.

Prof.ª Patrícia Virgínia Silva Lordêlo Garboggini
Coordenadora do Congresso

Prof.ª Carolina Pedrosa de Carvalho Garcia
Pró-Reitora de Extensão da EBMSP

Anexo 4

CERTIFICADO



Digitally signed by
VÉRA LUCIA
MARTINS DO
ROBARO 353259766
91
Date: 2017.03.08
11:43:55 -03:00
Reason: ESCOLA
BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE
PÚBLICA
Location:
SECRETARIA GERAL

Certificamos que *Caroline Baldini Prudencio* participou da autoria do trabalho intitulado "Efetividade da eletroestimulação transcutânea do nervo tibial unilateral e bilateral como propostas de intervenção fisioterapêutica da incontinência urinária por urgência", apresentado no dia 28 de outubro de 2016, sob a forma de "tema livre", no *I Congresso de Fisioterapia em Pelvipérineologia (CONFISP)*, *X Encontro Nordestino de Fisioterapia na Saúde da Mulher (ENFISM)* e *III Encontro Nordestino de Fisioterapia na Saúde do Homem (ENFISH)*, promovidos pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, realizados nos dias 27, 28 e 29 de outubro de 2016.

Demais autores: Stephanie Kenickel, Tawana Pascon, Mariza Vieira Cunha Rudge, Angélica Mércia Pascon Barbosa, Fabiane Affonso Pinheiro e Carlos Izaias Sartorão Filho.

Salvador, 06 de março de 2017.

Prof.ª Patrícia Virginia Silva Lordêlo Garboggini
Coordenadora do Congresso

Prof.ª Carolina Pedroza de Carvalho Garcia
Pró-Reitora de Extensão da EBMS

381

Barbosa A¹, Prudencio C¹, Pinheiro F¹, Sartorão Filho C¹, Pedroni C¹, Kenickel S¹, Vega S¹, Pascon T¹, Pículo F¹, Rudge M¹
1. UNESP

IMPACT OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS ON RECRUITMENT OF PELVIC FLOOR MUSCLES DURING HOLD CONTRACTION: COHORT STUDY

Hypothesis / aims of study

PFM function depends on the integrity and synergy of neuromuscular and metabolic system, connective structures altered by gestational diabetes mellitus (DMG). This is the first study to investigate disturbs in neuromuscular behaviour of PFM muscle and DMG. Therefore the aim of this study was to investigate and compare EMG activity in hold contraction of PFM in GDM women at 24–30 to 36–40 weeks of gestation.

Study design, materials and methods

Prospective cohort study conducted between 2015 and 2016 was approved by the Research Ethics Committee of the Institution (Protocol Number 972.104). After the knowledge of all procedures a written informed consent was obtained from all subjects. Helsinki Declaration on human experimentation guidelines was respected.

Inclusion Criteria: nulliparous or primiparous women who had undergone 1 previous elective Cesarean delivery between 24–30 weeks of gestation, singleton pregnancy and 18–40 years of age divided in two groups: GDM and normoglycemic according to ADA 2015. The exclusion criteria were clinical diabetes (type I or II or overt diabetes in previous pregnancy), urinary incontinence, >2 pregnancies, previous urinary incontinence, previous prolapse or incontinence surgery, no understanding of the command to contract PFM, neurological diseases, diagnosis of genital prolapse, cervical isthmus incompetence, smoking, dropouts, preterm birth and abortion.

Sample size was obtained by a pilot study. Determining a sample effect of 0.846, two-sided α of 0.05, and a power of 80%, 23 pregnant women in each group to detect differences were required.

Personal, clinical, Obstetric and anthropometric data was collected. After, Vaginal palpation was performed by encouraging the women to perform a maximal voluntary contraction and hold it for 10 seconds, simulating the steps of the EMG test performed later. If the examiner felt an inward pressure and/or upward traction in palpation the electromyography protocol was performed.

For the EMG recordings, part of Glazer protocol was used to verify muscle activity during hold contractions. The sequence consisted of 60 second preliminary followed by five repetitions of 10 second contractions, each contraction preceded by a 10 second rest period, were defined as hold contraction.(1)

The raw signal was processed by using MiotecSuite software by an examiner blinded to the women's clinical data. The electrical data of the recruitment root mean square (RMS) from the period of five hold contractions were performed by using Hanning window processing, after calculation of each RMS arithmetic mean was performed to determine a mean single value for each contraction type. To normalize the EMG recruitment signal, we used the maximal voluntary contraction at 24–30 weeks of gestation because that was considered to be base data for analysis of changes in PFM activity. (2)

Results

Maternal age, gestational ages at two points, BMI, cesarean delivery were pared between groups. Concerning the glucose tolerance test as expected the values were different between groups.

Table 1. Analysis Intragroup of Normalized Root Mean Square (RMS) Values From Electromyography Activity of Pelvic Floor Muscles in Hold Contraction of the Normoglycemic (NG) and Gestational Diabetes Mellitus (GDM) at 24–30 and 36–40 weeks of gestation.

		24-30 Weeks of Gestation Median (Min,Max)	36-40 Weeks of Gestation Median (Min,Max)	P*
Hold Contraction	GDM (26)	0.57 (0.14,5.85)	0.41 (0.12,5.42)	.049
	Control (26)	0.70 (0.07,2.16)	0.70 (0.1,3.10)	.571

Data are the median (minimum, maximum) range.

* Analyses intragroup from 24-30 to 36-40 weeks of gestation based on Wilcoxon Test;

Interpretation of results

The normalized RMS values of PFM activity shown in Table 1 demonstrated the influence of GDM on pelvic floor activity. Intragroup differences are present only in GDM group. GDM group decreases hold contraction between two points. The results showed that GDM decreases PFM activity at hold contraction instead NG group maintain the PFM activity. These findings and the homogeneity of our data may suggest that GDM were responsible for changes on PFM activity detected by EMG

Concluding message

. Knowledge of the neuromotor behavior of PFM is of paramount importance for the training and reorganization of motor planning in pregnancy.(3) This investigation contributes to the understanding of EMG activity in GDM women at two time points of gestation.

References

1. Hacad CR, Glazer HI, Zambon JPC, Burti JS, Almeida FG. Is There Any Change in Pelvic Floor Electromyography During the First 6 Months After Radical Retropubic Prostatectomy? *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2015;40(1):9–15.
2. Marshall P, Murphy B. The validity and reliability of surface EMG to assess the neuromuscular response of the abdominal muscles to rapid limb movement. *J Electromyogr Kinesiol*. 2003;13(5):477–89.

Anexo 6

411

Barbosa A¹, Sartorão Filho C¹, Pinheiro F¹, Prudencio C¹, Vega S¹, Kenickel S¹, Piculo F¹, Pascon T¹, Junginger B², Rudge M¹

1. UNESP, 2. Charité Universitätsmedizin Berlin

ASSESSMENT OF THE LEVATOR HIATUS AREA BY THREE-DIMENSIONAL ULTRASOUND FROM PREGNANT WITH GESTATIONAL DIABETES.

Hypothesis / aims of study

Current evidences suggest that diabetes during pregnancy damages the striated muscle, a fact that may explain the high prevalence of urinary incontinence and pelvic floor dysfunction in women with gestational diabetes mellitus (GDM) .(1-3) The Hypothesis of this study is that women with GDM may have more changes in the pelvic floor muscle, in the area of levator Hiatus, when compared with normoglycemic pregnant women.

The aim of study was evaluate and compare the Levator Hiatus area assessed at second trimester and later, at third trimester, by transperineal Three-dimensional Ultrasound from pregnant women with GDM.

Study design, materials and methods

A longitudinal study was conducted between March and December 2015, on 18 pregnant women, divided into 2 groups: 9 with GDM and 9 normoglycemic, according to 2015 American Diabetes Association criteria.

This study was approved by a Research Ethics Committee. The women who agreed to voluntarily participate in the study signed a consent form. The inclusion criteria were: singleton pregnancy and nulliparity. The exclusion criteria were: previous Diabetes or age less than 18. A standard transabial ultrasound scan was performed. A GE Voluson i 3D Ultrasound system (GE Medical Systems) with a RAB 2-6-RS 3D transducer was used for image acquisition. The transducer was placed on the perineum in the mid-sagittal plane with the women in lithotomy position. Three-dimensional ultrasound scans of the pelvic floor anatomy with a sweep angle of 85° were obtained at rest. The volume data sets were saved and standardized analysis was performed at a later date. Women from both groups (GDM and Normoglycemic group) were assessed at second trimester (between 24 and 28 weeks of gestation) and third trimester (between 34 and 38 weeks of gestation). Volumetric acquisitions were performed by the same examiner and analyzed off-line. The area (cm²) of levator hiatus in the minimal hiatal dimensions was measured in the axial rendered plane.

Results

Eighteen pregnant women were included, 9 normoglycemic with mean age of 28,2±4,2 (22-34) years old and 9 Pregnant women with Gestational Diabetes with mean age of 26,2±5 (20-35) years old.

	Normoglycemics	GDM	p*
24th to 28th	13,4±2,8 (9,94-18,52)	16,5±1,6 (13,45- 18,67)	0,01
34th to 38th	15,8±2,7 (10,6-18,4)	17,3±2,4 (12,95-20,67)	0,35
p**	0,036	0,281	

*inter groups ** intra groups p: <0,05

Interpretation of results

Both groups were similar when related to Age and Maternal weight gain. GDM group had Levator Hiatus area at second trimester significantly higher than that observed in the normoglycemic group. No significant differences were found between the groups at third trimester.¹

Concluding message

In conclusion, this study suggests that there are anatomical changes observed by 3D ultrasound of the pelvic floor during pregnancy complicated with Gestational Diabetes. Further studies are needed to elucidate the potential role of GDM in the anatomical and functional changes of pelvic floor during pregnancy.

References

1. Barbosa AMP, Dias A, Marini G, Calderon IMP, Witkin S, Rudge MVC. Urinary incontinence and vaginal squeeze pressure two years post-cesarean delivery in primiparous women with previous gestational diabetes mellitus. Clinics (Sao Paulo) Internet. 2011 cited 2017 Jan 25;66(8):1341–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915481>
2. Marini G, Pascon Barbosa AM, Damasceno DC, Michelin Matheus SM, De Aquino Castro R, Castello Girão MJB, et al. Morphological changes in the fast vs slow fiber profiles of the urethras of diabetic pregnant rats. Urogynaecologia Internet. 2011 Nov 4 cited 2017 Jan 7;25(1):9. Available from: <http://www.urogynaecologia.org/index.php/uj/article/view/uj.2011.e>
3. Piculo F, Marini G, Barbosa AMP, Damasceno DC, Matheus SMM, Felisbino SL, et al. Urethral striated muscle and extracellular matrix morphological characteristics among mildly diabetic pregnant rats: translational approach. Int Urogynecol J Internet. 2014 Mar 17 cited 2017 Jan 7;25(3):403–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043129>

Disclosures

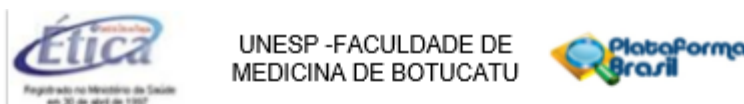
Funding: • Clinical Trial: No Subjects: HUMAN Ethics Committee: Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu Helsinki: Yes Informed Consent: Yes

Anexo 7



Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 9



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL COM OS DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DE ESMALTE NA CRIANÇA

Pesquisador: Tawana Pascon

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60537316.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.810.116

Apresentação do Projeto:

As autoras apontam que o Diabetes mellitus gestacional pode levar a maior frequência de alterações maternas, fetais e neonatais quando comparado à gestação normoglicêmica. Durante a gestação normoglicêmica, o cálcio é transferido da mãe para o feto em torno de 250 gramas por dia no 3º trimestre gestacional, sendo que os níveis de cálcio são mais elevados no feto do que na mãe. Na gestação complicada pelo diabetes há desequilíbrio nos níveis e absorção de cálcio e de substâncias como a vitamina D, paratormônio, calcitonina e fósforo que atuam neste equilíbrio. Além de repercutir em diferentes variáveis maternas e do neonato o cálcio é mineral indispensável para a saúde do organismo em toda sua complexidade, entre elas o cardiovascular, o controle hormonal, a contração muscular e a estruturação dos ossos e dentes. O dente é órgão complexo cujo desenvolvimento ocorre desde a 6ª semana de vida intrauterina até a 30ª semana e como não é remodelável qualquer alteração nos níveis de cálcio refletem diretamente e definitivamente na fase específica da ocorrência da alteração. As repercussões mais evidentes em relação as alterações de cálcio na gestação são os defeitos de desenvolvimento do esmalte que são clinicamente importantes uma vez que podem significar risco aumentado de cárie dentária, sensibilidade dentária, perda do dente e problemas estéticos. Deste modo, torna-se essencial o seu diagnóstico precoce assim como medidas preventivas e terapêuticas, de forma a minimizar as

Endereço: Chácara Buígnoli, s/n	CEP: 18.018-070
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1008	E-mail: cep@up@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.810.116

Procedimentos de avaliação: No momento da consulta regularmente agendada no Ambulatório de Filhos de Mães Diabéticas e de Recém-nascidos Macrossômicos do Berçário, ao atender às características compatíveis com os critérios de inclusão e com concordância do responsável, a criança participante será submetida a avaliação clínica odontológica. O responsável pela mesma responderá ao inquérito (Apêndice A) constituído de informações sobre dados pessoais, clínicos e obstétricos. Serão analisados todos os dados pessoais e do nascimento que constem no prontuário da criança.

Procedimentos de Coleta

- **Avaliação clínica odontológica:** a criança participante será acomodada em decúbito dorsal na maca, em seguida será realizada a secagem dos dentes com gaze, e com iluminação artificial com uso de lanterna, será realizada a avaliação de todos os dentes com a utilização do espelho e sonda clínica e, em seguida, serão colocados afastadores laterais e espelho para o registro fotográfico intraoral. Todas as alterações serão registradas para posterior análise. As imagens fotográficas serão analisadas de forma cega para confirmação ou não da avaliação clínica. Serão registradas as ausências dentárias, estágio de erupção, e quando observado alteração de esmalte a mesma será analisada em relação ao dente, arcada, local, tamanho e extensão da alteração. Quando a observação gerar dúvida quanto à anormalidade e/ou quando houver defeito único menor que 1mm de diâmetro será considerada "normal". Na presença de cáries, restaurações extensas e/ou fraturas serão considerados excluídos para análise estatística. Será realizada a classificação das alterações pelo índice de DDE modificado estratificado por códigos em normal (0), opacidade demarcada (1), opacidade difusa (2), hipoplasia (3), outros defeitos (4) e dente excluído (X).
Riscos: as autoras apontam como risco mínimo o desconforto na colocação dos afastadores bucais.

Benefícios: o responsável pela criança participante será informado de toda e qualquer alteração dentária ou bucal observada e será instruído a procurar a assistência odontológica no serviço de saúde público especializado para acompanhamento e tomada de medidas terapêuticas cabíveis.*

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de mestrado de Tawana Pascon com a orientação da Profa Titular Marilza Vieira Cunha Rudge, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMB-UNESP, cujo objetivo é analisar a associação do diabetes mellitus gestacional com os defeitos de desenvolvimento de esmalte na criança. O projeto está escrito de forma clara e apresenta todos os dados de identificação dos autores,

Endereço: Chicara Buignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU **CEP:** 18.018-070
Telefone: (14)3880-1808 **E-mail:** capellup@fmb.unesp.br

Página 04 de 05



Contribuição do Parecer: 1.810.116

instituição em que será realizado, descrição dos objetivos do estudo, bem como, as referências bibliográficas que sustentam as justificativas e importância do tema abordado. É um projeto com condições de realização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi redigido na forma de convite, dirigido aos responsáveis pela criança, apresenta esclarecimentos sobre os procedimentos de pesquisa, participação voluntária, sigilo dos participantes, dados dos pesquisadores principais, faltando apenas o endereço completo do Comitê de Ética.

As demais autorizações foram incluídas no processo e os custos da pesquisa serão assumidos pelos executores.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto é claro bem escrito e apresenta todas as condições e autorizações necessárias para sua realização, bastando apenas os pesquisadores acrescentarem o o endereço completo do Comitê de Ética no TCLE.

Considerações Finais e critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 07/11/2016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 07/11/2016 – DATA DA APROVAÇÃO 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_P ROJETO_762250.pdf	30/09/2016 14:05:19		Aceito
Projeto Detalhado	Projeto_mestrado_DDE_taw_textuais_	30/09/2016	Tawana Pascon	Aceito

Endereço: Chácara Bufagnoli, s/n
Bairro: Rabilho Junior Cid: 18.818-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1606 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP - FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.810.116

/ Brochura Investigador	2016_CEP_Corrigido.pdf	14/04/2016	Tawana Pascon	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	30/09/2016 14:02:51	Tawana Pascon	Aceito
Folha de Rosto	folharostoTawanaPascon.pdf	02/09/2016 10:20:03	Tawana Pascon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/08/2016 17:14:00	Tawana Pascon	Aceito
Outros	anuencia.pdf	16/08/2016 12:18:30	Tawana Pascon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Novembro de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Bufignoli, s/n
Bairro: Rabilho Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1008 E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Página 08 de 08

suas consequências.

Hipótese: A hipótese deste estudo é que a chance de Defeitos de Desenvolvimento de Esmalte - DDE em crianças nascidas de mães com Diabetes Mellitus Gestacional - DMG é maior quando comparada com a chance de DDE em crianças nascidas de mães normoglicêmicas.

Objetivo: Analisar a associação do diabetes mellitus gestacional com os defeitos de desenvolvimento de esmalte na criança.

Método: Serão consideradas elegíveis todas as crianças entre três e sete anos de idade, filhos de mães com DMG ou normoglicêmicas atendidas no Ambulatório. Considerando que são avaliadas em média cinco crianças por mês filhas de mães com DMG, estima-se que serão incluídas no período da coleta aproximadamente 60 crianças e outras 60 crianças filhas de mães normoglicêmicas para compor o grupo controle.

Crítérios exclusão: prematuridade, filhos de mães hipertensas, histórico de intubação, malformações congênitas, síndrome do desconforto respiratório e baixo peso ao nascer. Os desfechos maternos obtidos no prontuário a serem analisados serão o ganho de peso materno, parto prematuro, via de parto, pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Os desfechos neonatais que serão identificados no prontuário serão: macrosomia, idade gestacional ao nascimento, Apgar de 1º e 5º minuto, peso e altura ao nascimento e níveis séricos de cálcio ao nascimento. No momento da consulta regularmente agendada no Ambulatório de Filhos de Mães Diabéticas e de Recém-nascidos Macrossômicos do Berçário, ao atender às características compatíveis com os critérios de inclusão e com concordância do responsável, a criança participante será submetida a avaliação clínica odontológica com uso de espelho e sonda clínica e registro fotográfico intraoral. O responsável pela mesma responderá ao inquérito constituído de informações sobre dados pessoais, clínicos e obstétricos. Serão analisados todos os dados pessoais e do nascimento que constem no prontuário da criança.

Análise estatística: Ao término da coleta de dados, os resultados obtidos serão compilados e analisados considerando os pressupostos no estudo. Em todos os testes será fixado o nível de significância de 5%. Para todas as análises será utilizado o programa SAS para Windows, versão 9.13. Resultados esperados: Com os resultados deste estudo pretende-se estabelecer ações de rotina de diagnóstico e tratamento das alterações dentárias com o objetivo de interferir, de forma positiva, na redução das repercussões negativas e suas complicações, bem como melhor direcionar a prática clínica preventiva e terapêutica nos serviços de saúde.

Tamanho da Amostra no Brasil: 240

Endereço: Chácara Butignoli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1606	E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 10

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TERMINOLOGIA OBRIGATORIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

A criança _____ (nome), filho(a) de _____ (nome) sob sua responsabilidade está sendo convidado(a) a participar da pesquisa chamada "ASSOCIAÇÃO DO *DIABETES MELLITUS* GESTACIONAL COM OS DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DE ESMALTE NA DENTIÇÃO DA CRIANÇA", que pretende verificar a interferência da gestação complicada pelo diabetes na ocorrência de defeitos de desenvolvimento de esmalte.

A criança foi selecionada a participar dessa pesquisa por apresentar características que se adequam a este estudo. A pesquisa consta de algumas perguntas sobre sua vida pessoal, histórico de doenças e hábitos de vida, e de exame clínico odontológico. A entrevista durará cerca de cinco minutos e o exame cerca de 10 minutos.

A entrevista com o responsável será sobre ocorrência de traumas dentários, doenças da criança e hábitos de escovação e higienização dental. Para a avaliação clínica odontológica todas as normas de biossegurança serão seguidas, como o uso de luvas e material esterilizado. A criança será posicionada deitada na maca e, com a ajuda de afastadores bucais, os dentes serão examinados com uso de espelho, sonda e foco de luz. Em seguida será feita fotografia dos dentes para análise da extensão da possível alteração. A obtenção dos dados do nascimento da criança e obstétricos da mãe será no prontuário.

O procedimento tem por finalidade avaliar a ocorrência de defeitos de desenvolvimento de esmalte nos dentes "de leite" e permanentes. O conhecimento dessas características facilita o tratamento e prevenção de alterações e possivelmente estabelecer relação com o Diabetes materno e propor rotinas de diagnóstico e tratamento durante a gestação.

Caso você ou a criança não queiram participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir em seu acompanhamento no Ambulatório de Pediatria. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, resultado de exame ou doença, em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você responsável pela criança receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, pelo do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome do responsável: _____

Nome da criança participante: _____

Assinatura: _____

Tawana Pascon Data: ____/____/____ Assinatura: _____

Orientadora: Profa. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge, Av. Prof. Montenegro, s/n - Distrito de Rubião Junior, Botucatu - SP, 18618-687 E-mail: marilzarudge@gmail.com

Pesquisador: Tawana Pascon, Rua Expedicionários, 500, Ourinhos, SP

Fone (14) 3324 9526 - Celular (14) 99631 5508. E-mail: tawpascon@hotmail.com

1

Gratidão!



EMERSON HARTRE FOR OBG MANAGEMENT

