



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

**Meline Rossetto Kron Rodrigues**

**Efeitos da Suplementação de Vitamina D em Gestantes  
Portadoras do Diabetes Mellitus Gestacional: Revisão  
Sistemática e Metanálise de Ensaio Clínicos Randomizados**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora no Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge

Co-orientadora: Profa. Dra. Silvana Andréa Molina Lima

Co-orientadora: Profa. Dra. Vânia dos Santos Nunes Nogueira

Botucatu

2018

Meline Rossetto Kron Rodrigues

*Efeitos da Suplementação de  
Vitamina D em Gestantes Portadoras  
do Diabetes Mellitus Gestacional:  
Revisão Sistemática e Metanálise de  
Ensaio Clínico Randomizado*

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

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Rodrigues, Meline Rossetto Kron.

Efeitos da suplementação de vitamina D em gestantes portadoras do diabetes mellitus gestacional : revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados / Meline Rossetto Kron Rodrigues. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge  
Coorientador: Silvana Andréa Molina Lima  
Coorientador: Vânia dos Santos Nunes Nogueira  
Capes: 40101150

1. Vitamina D. 2. Meta-análises. 3. Revisão. 4. Diabetes mellitus. 5. Diabetes gestacional. 6. Ensaios clínicos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus ; Revisão ; Vitamina D; meta-análise.



# *Dedicatória*

À **Deus**, é a Ele que dirijo minha maior gratidão. Deus, mais do que me criar, deu propósito à minha vida. Vem dEle tudo o que sou, o que tenho e o que espero. Obrigada por mostrar os caminho nas horas incertas e me suprir em todas as  
minhas necessidades

Aos meus **Pais, Adelina e Gabriel Kron e minha irmã Maria Laura**, pelo apoio incondicional e exemplo de força e dignidade. Obrigada por serem a minha referência e estarem sempre presentes na minha vida. Obrigada pelo amor, compreensão e por me ensinarem a ouvir e a valorizar o próximo. Amo vocês!

Ao meu esposo, **Rodrigo Corvino Rodrigues**, pelo incentivo, amor, cumplicidade, dedicação e paciência.

À minha amiga, professora e co-orientadora, **Silvana Andréa Molina Lima**, a quem admiro por ser exemplo de pessoa, com garra e determinação diante das dificuldades, sempre galgando o caminho do bem, sendo realmente apaixonada por aquilo que faz. Não tenho palavras para agradecer sua dedicação a este trabalho e por seus preciosos ensinamentos. Muito obrigada, de coração.

# *Agradecimentos*

A orientadora Profa. Dra. **Marilza Vieira Cunha Rudge**, pelos ensinamentos ofertados e a oportunidade oferecida.

A Profa. Dra. **Vânia dos Santos Nunes Nogueira**, por toda ajuda, conhecimento científico e disponibilidade.

Aos professores Dr. **Roberto Antônio de Araújo Costa**, **Cláudia Garcia Guimarães** e **Iracema de Mattos Paranhos Calderon** pelos ensinamentos, amizade, presteza e prontidão em sempre ajudar.

Aos **professores** do curso de Pós-Graduação do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP pelos ensinamentos e dedicação, especialmente à profa. Dra. **Tamara Beres Lederer Goldberg** pelas valiosas e incentivadoras aulas de revisão sistemática.

Em especial, à enfermeira Dra. **Ana Cláudia Molina**, pelos ensinamentos e amizade.

As amigas **Danny Laura**, **Joice**, **Mariana**, **Bianca** e **Lessandra**, pela amizade e companheirismo que desenvolvemos ao longo dessa jornada, obrigada pelo carinho e pelos bons momentos que passamos juntas.

À **dona Sílvia**, minha sogra querida, por sempre torcer muito por mim e por minha realização pessoal e profissional.

A área de fotografia do Hospital das Clínicas de Botucatu, especialmente ao **Sívio**, pela dedicação e auxílio na elaboração deste material.

Aos funcionários do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, **Aparecida**, **César** e **Célia**, pela atenção e disponibilidade.

A **Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu**, por toda assistência prestada e especialmente à **Solange Sako Cagliari** pelo atendimento sempre gentil e carinhoso.

As funcionárias da maternidade e do ambulatório de Pré-natal.

E enfim, a **todos** aqueles não citados, mas que de alguma forma, tornaram possível a realização deste trabalho. Muito obrigada, sem a ajuda de todos, nada seria possível!



# *Epígrafe*



“Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não têm alicerces. Sem prioridade, os sonhos não se tornam reais. Sonhe, trace metas, estabeleça prioridade e corra riscos para executar seus sonhos. Melhor é errar por tentar do que errar por se omitir! Não tenhas medo dos tropeços da jornada. Não podemos esquecer que nós, ainda que incompleto, fomos o maior aventureiro da história”.

Augusto Cury

# *Sumário*

Epígrafe.....	7
Dedicatória .....	3
Agradecimentos .....	5
Capítulo 1 .....	15
1.1 Metodologia de busca da literatura .....	16
1.2 Introdução .....	17
1.3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10).....	19
1.4 Diagnóstico .....	19
1.4.1 Diagnóstico clínico.....	19
1.4.2 Diagnóstico Laboratorial .....	20
1.5 Critérios de inclusão.....	22
1.6 Critérios de exclusão.....	22
1.7 Tratamento.....	22
1.8 Cuidados Com A Insulinoterapia Na Gravidez .....	25
1.8.1 Manejo da Insulina.....	27
1.8.2 Locais para aplicação de insulina .....	27
1.8.3 Técnica de preparo da insulina.....	28
1.8.4 Técnica de administração de insulina .....	30
1.8.5 Cuidados com armazenamento da insulina .....	32
1.9 Cuidados com o controle glicêmico.....	32
1.9.1 Técnica para realização do teste glicêmico (hgt) .....	33
1.10 Referências.....	38
1.11 Apêndice A – Estratégia De Busca .....	41
1.12 Anexos .....	43
1.12.1 Anexo1 – Análise da qualidade da Revisão Sistemática .....	43
2 Capítulo 2 .....	47
2.1 Resumo.....	48
2.2 Introdução .....	49
2.3 Materiais E Métodos.....	52
2.3.1 Protocolo e registro.....	52
2.3.2 Critérios de Elegibilidade .....	52

2.3.3	Estratégia de Busca.....	53
2.3.4	Critérios de inclusão e exclusão .....	53
2.3.5	desfechos primários pré-estabelecidos segundo protocolo .....	54
2.3.6	Seleção dos estudos .....	54
2.3.7	Extração de dados.....	55
2.3.8	Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência disponível .....	55
2.3.9	Síntese e análise de dados – Metanálise .....	56
2.4	Resultados .....	57
2.4.1	Seleção dos Estudos .....	57
2.4.2	Características gerais dos estudos incluídos:.....	58
2.4.3	Risco de viés dos estudos incluídos (Figuras 2 e 3).....	63
2.4.4	Metanálise dos resultados: .....	66
2.4.5	Avaliação da qualidade de evidência de acordo com o grade .....	72
2.5	Referências .....	77
2.6	Apêndices Capítulo 2 .....	82
2.6.1	Apêndice 1 –Estratégias de Busca .....	82
2.6.2	Apêndice 2- Formulário para extração de dados .....	84
2.6.3	Apêndice 3- Estudos Excluídos .....	87
2.7	Anexos .....	88
2.7.1	Anexo 1 Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO).....	88
2.7.2	Anexo 2- Termo de dispensa do CEP .....	91

## Contextualização – Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

A expansão da literatura associada ao desenvolvimento tecnológico propiciou um significativo aumento na quantidade de informações científicas disponíveis na área da saúde. Embora tenha-se acesso a vasta quantidade, o fator fundamental é a qualidade e confiabilidade da informação gerada.

Fica evidente a necessidade da triagem das informações científicas disponíveis para elaboração de sumários baseados em estudos de boa qualidade metodológica. Tais sumários buscam simplificar e facilitar o acesso às informações tanto para o profissional quanto para o gestor de saúde, fornecendo subsídio científico para as práticas e otimizando a eficiência na alocação de recursos disponíveis para a saúde<sup>1,2</sup>. Na saúde, esses sumários com recomendações são as diretrizes clínicas, sendo definidas como documentos explicativos que contemplam recomendações direcionadas a otimizar e aperfeiçoar o cuidado prestado ao paciente com eficiência<sup>2</sup>.

Nos últimos anos, o modelo cartesiano de publicação de rotinas e protocolos de serviços de saúde de referência, bem como consenso de especialistas sobre determinadas tecnologias em saúde, tem migrado para o modelo de diretrizes baseadas em evidências<sup>1</sup>.

As diretrizes clínicas baseadas em evidências são produzidas com embasamento em revisão sistemática da literatura, apresentando avaliação da qualidade metodológica do conteúdo inserido, em resposta às perguntas relevantes oriundas da prática de atenção à saúde sobre as intervenções em saúde. As diretrizes clínicas baseadas em evidências visam demonstrar a segurança, eficácia e efetividade sobre a saúde do paciente e são seguidas da avaliação dos benefícios e prováveis danos à saúde da população usuária da tecnologia em questão. Deste modo, pode-se dizer que elas indicam intervenções que proporcionem maior benefício e menor possibilidade de danos à saúde<sup>1,2,3</sup>.

Para haver incorporação de uma nova tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS) diretrizes clínicas baseadas em evidências devem ser elaboradas. Através da lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) foi instituída, com o objetivo de assessorar o Ministério da Saúde (MS) nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de

tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT<sup>3,4</sup>.

Deste modo, a Lei nº 12.401 de 2011 instituiu as diretrizes clínicas baseadas em evidências para o SUS como Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Assim, os PCDTs têm o objetivo de estabelecer os critérios de diagnóstico de doenças e/ou situações em saúde, preconizar o fluxograma de tratamento com os medicamentos utilizados bem como posologia adequada quando pertinente, os mecanismos para o monitoramento clínico e o acompanhamento e a checagem dos resultados terapêuticos e a supervisão de possíveis efeitos adversos de determinada doença e/ou situações de saúde em questão no PCDT <sup>3,4</sup>.

Pode-se dizer que os PCDTs também visam criar mecanismos para garantir a prescrição medicamentosa segura e eficaz, pois no âmbito dos componentes especializados da assistência farmacêutica, os medicamentos somente devem ser dispensados para os pacientes que se enquadrarem nos critérios estabelecidos nestes documentos<sup>5</sup>.

Deste modo, os PCDTs orientam a assistência à saúde efetiva e de qualidade, subsidiam os gestores de saúde em suas esferas de governo, fornecendo apoio na disponibilização de procedimentos e auxiliando na tomada de decisão quanto aos investimentos e dispensação de medicamentos em âmbito da atenção primária até a atenção especializada. Assim, exercem papel fundamental nos processos de gerenciamento dos programas de assistência farmacêutica ofertados a população; na educação em saúde; instrução para profissionais e pacientes, além de contemplar aspectos legais a medicamentos na assistência aos pacientes <sup>4,5</sup>.

## Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Gestão e Incorporação de Tecnologia em Saúde – Brasília, 2016, 96p.
2. Ferreira, Camila Belo Tavares. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. Revista Brasileira de Cancerologia 2016; 62(2): 165-166
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas volume I. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília - DF 2010. 606p.
4. BRASIL. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolos e Diretrizes. Disponível em: <http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes>. Acesso em 27/10/17 às 07:34
5. BRASIL. Portal da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. . Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt>. Acesso em 29/10/17 às 19:49.

*Protocolo Clínico e Diretrizes*  
*Terapêuticas:*  
*Insulinoterapia em gestantes portadoras*  
*de Diabetes Mellitus*

# *Capítulo 1*

---

Padronizado de acordo com as Normas do Ministério da Saúde (Manual para PCDT)



# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

## INSULINOTERAPIA EM GESTANTES PORTADORAS DE DIABETES MELLITUS

### 1.1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase, Cochrane, LILACS e UpToDate. Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 02/09/2016), utilizou-se as expressões "Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes, Gestational"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] e restringindo-se para artigos publicados até a presente data, com os filtros para humanos, revisão sistemática e metanálises. Na base de dados Embase (acesso em 05/09/2016) utilizou-se as expressões 'diabetes mellitus'/exp OR 'insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'pregnancy diabetes mellitus'/exp AND 'pregnancy'/exp, e restringindo-se para artigos publicados até a presente data, com os filtros para humanos, revisão sistemática e metanálises. Na LILACS a estratégia considerada foi ((diabetes mellitus tipo 2 OR diabetes mellitus tipo 1 OR diabetes mellitus OR diabetes gestacional AND gravidez AND Systematic Review OR metanálise)). Também foi realizada busca na biblioteca Cochrane com a estratégia "Diabetes Mellitus and Pregnancy". As estratégias utilizadas encontram-se sumarizadas no apêndice A. A busca em livros-texto baseou-se no UpToDate, versão 17.3, disponível em [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com), consultado em 05/09/2016. Todos os 1.374 artigos identificados foram revisados e analisados individualmente, sendo incluídos somente aqueles que versavam sobre Diabetes Mellitus e insulina na gestação. Foram selecionados para elaboração deste Protocolo apenas artigos de revisões sistemáticas e metanálises, perfazendo o total de 10 artigos, bem como diretrizes internacionais de recomendação da American Diabetes Association (ADA).

Para a avaliação da qualidade foi utilizada a ferramenta Amstar (anexo 1) que tem por objetivo detectar se a Revisão Sistemática cumpre os requisitos mínimos sendo composto de 11 perguntas que se destinam a verificar passos e pontos chave considerados indispensáveis para a aplicação do método com rigor. Cada resposta recebe 1 ponto se for positiva. Ao final da avaliação o trabalho foi classificado segundo sua qualidade e com base no relato em: baixa (de 0 a 4 pontos), moderada (de 5 a 8 pontos) ou alta (de 9 pontos ou mais).

## 1.2 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é caracterizada como doença metabólica crônica do sistema endócrino, definida clinicamente pela presença de hiperglicemia e distúrbios de carboidratos, proteínas e gordura devido à insuficiência na secreção e/ou ação da insulina<sup>1</sup>. DM se não for tratada corretamente, pode causar inúmeras complicações e prejudicar nervos, rins e vasos sanguíneos dos olhos. Atualmente estima-se que a prevalência de DM seja de 382 milhões de indivíduos e que em 2035 este número aumente para 471 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo <sup>2</sup>. Cuidados médicos e de equipe multiprofissional são necessários de maneira contínua, através de estratégias para redução de risco multifatorial além do controle glicêmico.

A DM pode ser classificada em quatro categorias:

- 1) Diabetes Mellitus tipo 1;
- 2) Diabetes Mellitus tipo 2;
- 3) Diabetes Mellitus Gestacional (DMG);
- 4) Outros tipos específicos de diabetes devido a outras causas, por exemplo: síndromes diabetes monogênicas, como diabetes neonatal e maturidade-início dos jovens, doenças do pâncreas exócrino (tais como fibrose cística) e drogas ou a produtos químicos diabetes induzida (tal como com a utilização de glicocorticoides para o tratamento do HIV/AIDS ou após o transplante de órgãos)<sup>3</sup>.

O Diabetes Mellitus tipo 1 ocorre devido a destruição das células  $\beta$ , geralmente levando a deficiência absoluta de insulina <sup>3</sup>. Na grande maioria dos casos esse tipo de DM é autoimune e acomete entre 5 a 10% do total dos pacientes com diabetes. A doença é também conhecida como diabete insulino dependente ou diabete de início juvenil. Esse tipo frequentemente ocorre na infância e na adolescência mas pode ter início em qualquer idade. A deficiência absoluta da insulina através da destruição das células  $\beta$  está relacionada a múltiplas predisposições genéticas, associadas com as proteínas Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) e a fatores ambientais não estabelecidos <sup>4</sup>.

O Diabetes Mellitus tipo 2 também referido como “diabetes da idade adulta” ou “diabetes insulino não dependente” acomete de 90 a 95% do total dos pacientes com diabetes. Esta forma inclui os indivíduos que têm resistência à insulina e normalmente é relativa a deficiência de insulina (ao invés de absoluta). Inicialmente os portadores do DM tipo 2 não precisam de insulina e frequentemente esses indivíduos ao longo da sua vida não necessitam de tratamento insulínico para sobreviver. Vários fatores podem causar o DM tipo 2 sendo a maior parte por sobrepeso ou a obesidade, pois o excesso de peso associa-se à resistência insulínica <sup>4</sup>. Os doentes que não são obesos ou apresentam sobrepeso e possuem maior percentagem de gordura corporal distribuída predominantemente na região abdominal também podem estar suscetíveis a doença. Pode-se citar como fatores de risco para o DM tipo 2 em adultos assintomáticos a presença do índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, ausência de atividade física na rotina diária, necessidade de tratamento de hipertensão arterial ou presença de PA  $\geq 140 / 90$  mmHg, colesterol HDL  $< 35$  mg/dL (0.90 mmol/L) e/ou nível de triglicérides  $> 250$  mg/dL (2.82 mmol/L), hemoglobina glicada (A1C)  $\geq 5.7$  % (39 mmol/mol), outras condições clínicas associadas a resistência à insulina (por exemplo, obesidade grave) e problemas cardiovasculares também compõem o grupo de risco para o DM tipo 2. Mulheres diagnosticadas com DM Gestacional durante o pré-natal e/ou as que derem a luz a bebês com peso  $\geq 4$  kg e mulheres com síndrome do ovário policístico, também estão inseridas no grupo de risco <sup>3</sup>. Certos subgrupos raciais/étnicos como afro americanos, Américo indiano, hispânicos / latinos e orientais possuem maior predisposição genética para desenvolver DM tipo 2 mais do que a diabetes tipo 1 <sup>3</sup>.

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) acomete em torno de 2 a 3% das gestações e durante muitos anos foi interpretado como qualquer grau de intolerância à glicose com reconhecimento pela primeira vez na gravidez. Não era considerada a possibilidade da intolerância à glicose ter tido início prévio e ter persistido até a gestação, onde teve seu diagnóstico. Esta definição facilitou a identificação e classificação de GDM mas foi limitada pela inexatidão <sup>3,4</sup>.

A epidemia de obesidade associada a fatores de risco e predisposição levou a ocorrência do DM tipo 2 em mulheres em idade fértil e sucessivamente a um aumento no número de mulheres grávidas com DM tipo 2 não diagnosticada previamente à gestação. Mulheres com diabetes no primeiro trimestre são classificadas como *overt*

*diabetes* e conseqüentemente como portadoras do DM tipo 2. DMG é o tipo de diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez que claramente não é DM tipo 1 nem tipo 2 segundo os testes de rastreamento <sup>3</sup>.

O tratamento do DM é caracterizado pela mudança no estilo de vida, dieta alimentar, atividade física, controle de peso, monitorização glicêmica, hipoglicemiantes orais e insulina quando necessário <sup>5</sup>.

As insulinas podem ser identificadas segundo a sua farmacocinética em três grupos: NPH com início de ação de 1 a 3 horas, pico de ação de 5 a 7 horas e duração de 13 a 18h; o grupo da insulina Regular com início de ação de 1/2 a uma hora, pico de ação de 1 a 4 horas e duração 4 a 10 horas; e o grupo da Glargina e Detemir, com início em 2 horas, sem pico de ação e duração de 24 horas <sup>5</sup>.

### 1.3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

CID 10 - O24 Diabetes Mellitus na gravidez

## 1.4 DIAGNÓSTICO

### 1.4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Um dos sinais e sintomas que caracterizam o DM tipo 1 principalmente em crianças e adolescentes é a cetoacidose como primeira manifestação da doença. Em adultos, a retenção da função residual das células- $\beta$  é suficiente para prevenir a cetoacidose por anos e por conseqüência pode tornar-se insulino dependente <sup>4</sup>. Ao ocorrer destruição de 80 a 90% das células- $\beta$ , a presença de poliúria, polidipsia e alterações visuais ocorrem de maneira intermitente. Presença de desidratação, perda notória de peso seguida de desnutrição grave, monilíase genital e oral (balanopostite, vulvovaginite) de início abrupto são sintomas clínicos do DM tipo 1 e tipo 2 <sup>5</sup>. O DM tipo 2 tem início silencioso e muitas vezes o paciente não apresenta sinais e sintomas permanecendo assintomático por um tempo duradouro e sua detecção clínica é frequentemente feita, não pelos sintomas, mas pelos seus fatores de risco. Pode ocorrer a suspeita tardia da doença quando as complicações encontram-se instaladas, como: a presença de proteinúria; retinopatia; neuropatia periférica e aterosclerose <sup>6</sup>.

É necessário realizar através dos fatores de risco o rastreamento do DM tipo 2. De modo geral, todos os pacientes devem iniciar os testes de rastreamento aos 45 anos de idade e se os resultados apresentarem padrões normais o teste deve ser repetido trienalmente <sup>5</sup>.

O DM na gestação apresenta riscos maternos e perinatais independente do seu tipo. DM não controlado na gestação pode acarretar ocorrência de macrossomia, a incidência de tocotraumatismo e distôcia de ombro, podendo o recém-nascido apresentar hipoxemia/asfixia intraparto e aumentar as taxas de cesáreas, o que favorece as complicações inerentes ao procedimento, em especial, hemorragias e infecções puerperais <sup>7,8,9</sup>. Aborto fetal espontâneo e pré-eclâmpsia também são decorrentes de DM mal controlado na gestação. Além disso, a presença de DM na gravidez pode aumentar o risco de obesidade e diabetes tipo 2 nas crianças providas de mães diabéticas na fase adulta <sup>10</sup>.

#### 1.4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O DM pode ser diagnosticado com base nos critérios de glicose no plasma: glicemia de jejum plasmática (FPG) ou a glicose no plasma depois de um teste de tolerância à glicose 75 g por via oral (TTG75g) após 2 horas ou seguindo os critérios de A1C <sup>3,6</sup>.

Os mesmos testes são usados para rastrear e diagnosticar diabetes e para detectar indivíduos com pré-diabetes. DM pode ser identificado em qualquer cenário clínico: em indivíduos de baixo risco; em indivíduos rastreados com base nos fatores de risco; bem como em pacientes sintomáticos <sup>3</sup>.

O rastreamento para DM pode ocorrer por 4 formas<sup>3</sup>. Sendo a primeira forma: glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L) (jejum definido como ausência de ingestão calórica de no mínimo 8 horas). Segunda forma: 2 horas após teste de tolerância à glicose 75 g por via oral (TTG75g) com glicose plasmática  $\geq 200$  mg / dL (11,1 mmol/L). Terceira forma: A1C  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol). Quarta forma refere-se a pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou de crise hiperglicêmica, com glicose plasmática aleatória  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol / L).

Até o momento, não há consenso sobre a indicação do rastreamento e sobre o método diagnóstico do DMG. A Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda que o critério de rastreamento para o DMG seja baseado nos critérios aceitos em 2013 pela OMS <sup>11</sup>.

A glicemia de jejum deve ser solicitada na primeira consulta pré-natal. Se valor encontrado for  $\geq 126$  mg/dl, é feito o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, com diagnóstico na gravidez, ou seja, *overt diabetes*. Se glicemia plasmática em jejum for  $\geq 92$  mg/dl e  $< 126$  mg/dl, é realizado diagnóstico de DMG. O resultado deve ser confirmado com uma segunda dosagem da glicemia de jejum em ambos os casos. Se a glicemia de jejum for  $< 92$  mg/dl, a gestante deve ser reavaliada no segundo trimestre.

Deste modo, a investigação de DMG deve ser feita em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes com idade gestacional entre a 24 e 28 semanas. Deve-se realizar o TTG pela manhã após um jejum noturno de pelo menos 8h com ingestão de 75 g de glicose.

O diagnóstico de DMG acontece quando algum dos seguintes valores de glicose plasmática são atingidos ou excedidos:

- Em jejum: 92 a 125 mg/dl
- Com 1 hora  $\geq 180$  mg/dL
- Com 2 horas: 153 a 199 mg/dl <sup>11</sup>

Segundo recomendação da ADA, o rastreamento para o DMG pode ser realizado de dois modos<sup>3</sup>. Estratégia de 1 passo ou estratégia de 2 passos:

Passo único: Em mulheres entre 24 e 28 semanas de gestação não diagnosticadas com diabetes previamente. Executar teste oral de sobrecarga de 75g de glicose (TTG75g), com medição de glicose plasmática com o paciente em jejum, 1h e 2 h.

O TTG deve ser realizado pela manhã após um jejum noturno de pelo menos 8h.

O diagnóstico de DMG acontece quando algum dos seguintes valores de glicose plasmática são atingidos ou excedidos:

- Em jejum: 92 mg/dL (5,1 mmol/L),
- Com 1 hora: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)
- Com 2 horas: 153 mg/dL (8,5 mmol/L)<sup>3</sup>.

Estratégia de dois passos.

Passo 1: Em mulheres entre 24 e 28 semanas de gestação não diagnosticadas com diabetes previamente. Executar teste oral de sobrecarga de 50 g de glicose (TTG50g) sem jejum, com medição de glicose plasmática da paciente em 1h.

Se o nível de glicose medido 1 hora depois da aplicação for  $\geq 140$  mg/dL (7.8 mmol/L) realize o TTG 100g.

Passo 2: O TTG100g deve ser aplicado enquanto a paciente estiver em jejum. O diagnóstico de DMG é caracterizado se ao menos dois dos quatros níveis de glicose plasmática forem iguais ou superiores aos seguintes valores (medidos em jejum e com 1h, 2h, 3h após do TTG):

	<u>Carpenter/Coustan</u>	<u>NDDG</u>
• Jejum	95 mg/dL (5.3 mmol/L)	105 mg/dL (5.8 mmol/L)
• Com 1h	180 mg/dL (10.0 mmol/L)	190 mg/dL (10.6 mmol/L)
• Com 2h	155 mg/dL (8.6 mmol/L)	165 mg/dL (9.2 mmol/L)
• Com 3h	140 mg/dL (7.8 mmol/L)	145 mg/dL (8.0 mmol/L)

## 1.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas pacientes gestantes com DM que não se mantêm euglicemicas durante o período gestacional com aconselhamento dietético, atividade física e controle de peso sendo necessária a utilização de insulina no pré-natal.

## 1.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas pacientes gestantes com DM que se mantêm euglicemicas durante o período gestacional com aconselhamento dietético, atividade física e controle de peso sem a necessidade de insulina no pré-natal.

## 1.7 TRATAMENTO

Mudança no estilo de vida com inclusão de dieta para controle de peso e atividade física são fundamentais para o tratamento e prevenção de diabetes na gestação, porém podem não ser suficientes para manutenção da glicemia durante a



gestação. Deste modo, intervenções devem ser adicionadas para buscar as metas glicêmicas ideais (nível de evidência A)<sup>10</sup>.

Segundo recomendação da Associação Americana de Diabetes (ADA)<sup>10</sup>, os medicamentos padronizados utilizados na busca euglicêmica são insulina e metformina. Outros fármacos não foram devidamente estudados. A glibenclamida pode ser utilizada se não disponível as primeiras opções, mas apresenta altas taxas de hipoglicemia [RR 0,78 (0,60-1,01)] e macrossomia neonatal [RR 2,62 (1,35-5,08)] comparada à insulina ou metformina<sup>12</sup>. A justificativa é que glibenclamida e a maioria dos hipoglicemiantes orais atravessam a placenta, portanto, carecem de estudos que analisem a segurança e efetividade da sua utilização a longo prazo. A metformina associa-se a um menor risco de hipoglicemia e ganho de peso, podendo ser preferível à insulina para a saúde materna se suficiente para manter a glicemia controlada. Contudo, estudos relatam que a metformina pode aumentar ligeiramente o risco da prematuridade. Nenhum ensaio clínico ou metanálise avaliou resultados a longo prazo em recém-nascidos. Diante da carência de evidências as gestantes tratadas com hipoglicemiantes orais devem ser informadas que eles atravessam a placenta e mesmo sem apresentarem efeitos adversos imediatos ao feto, estudos de longo prazo precisam ser realizados (nível de evidência A)<sup>10</sup>.

A base de dados UpToDate<sup>12</sup> recomenda em sua sumarização de evidência que mulheres em terapia com insulina prévia devem mantê-la durante a gravidez. É sugerido uma combinação de insulina lispro ou insulina aspártico com insulina NPH durante a gravidez para melhor controle glicêmico. Estas insulinas são seguras e eficazes e a dosagem pode ser ajustada com frequência, rapidamente em resposta à ingestão calórica variável e sensibilidade à insulina em gestantes. Não é recomendado o uso da insulina Detemir ou Glargina, pois as evidências não são robustas para fundamentar sua efetividade e segurança, sendo necessário a elaboração de mais estudos na área<sup>12</sup>. Segundo recomendações da ADA<sup>10</sup>, as insulinas Glargina, Glulisina e Degludec são rotuladas nível C de evidência para sua utilização em gestantes, considerando sua efetividade e segurança, sendo o restante das insulinas nível B de evidência para tratamento durante a gestação<sup>10</sup>.

A evidência sumarizada do UpToDate<sup>12</sup> para mulheres com diabetes tipo 1 e 2, em uso de agentes anti-hiperglicêmicos orais antes da gravidez, sugere que a



insulinoterapia intensiva é o único meio de alcançar o grau de controle da glicemia desejável. Por esta razão é necessário descontinuar os hipoglicemiantes orais e iniciar a terapia com insulina para conseguir o controle metabólico adequado. Idealmente, isso é feito antes da concepção para otimizar o controle glicêmico durante o período crítico da organogênese que ocorre no primeiro trimestre gestacional.

A metformina pode ser continuada com segurança e eficácia para o período de transição para a insulina e é indicada até que a dose de insulina administrada seja suficiente para alcançar o controle glicêmico. Algumas mulheres com excelente controle metabólico com metformina podem optar por continuar esta terapia e tomar insulina suplementar mais tarde na gravidez, a fim de manutenção das metas de glicose com o avanço da gestação <sup>12</sup>.

Estudos de revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, com qualidade metodológica alta<sup>13</sup> e moderada <sup>14, 15</sup> que buscaram avaliar a eficácia da metformina em comparação à insulina para alcançar o controle glicêmico e investigar os resultados maternos e neonatais em DMG, sugerem vantagem apenas no desfecho de hipertensão gestacional [RR 0,54 (0,31- 0,9)],<sup>13,14,15</sup> favorável para uso da metformina, enquanto para os desfechos hipoglicemia neonatal [RR 0,80 (0,62- 1,02)], GIG (Grande para a Idade Gestacional) [RR 0,77 (0,55-1,08)], síndrome do desconforto respiratório [RR 1,26 (0,67-2,37)], hiperbilirrubinemia [RR 0,94 (0,67-1,31)] e morte perinatal [RR 1,01 (0,11- 9,53)] não foram significativas e suas complicações não estão claras, devendo ser verificado em futuros ensaios controlados que incluam amostragens maiores e acompanhe as crianças a longo prazo (qualidade metodológica moderada) <sup>14</sup>.

Outros estudos de revisões sistemáticas com meta-análise que buscaram avaliar a eficácia e segurança da metformina em comparação com insulina em alcançar o controle glicêmico e investigar os resultados maternos e neonatais em DMG, concluíram que a metformina não aumenta a incidência de resultados adversos maternos e neonatais, parecendo ser uma alternativa eficaz à insulina e uma escolha melhor do que a glibenclamida especialmente aqueles com forma leve da doença (qualidade metodológica moderada<sup>16</sup>, qualidade metodológica alta <sup>17</sup>).

Outros estudos de revisões sistemáticas com metanálise que buscaram avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos antidiabéticos orais para DMG em

comparação à insulina concluíram que glibenclamida apresentou-se inferior à insulina e, a metformina foi semelhante à insulina, porém mais dados são necessários para estudos futuros (qualidade metodológica alta<sup>18</sup>, moderada<sup>19</sup> e baixa<sup>20</sup>).

A administração da Insulina NPH deve ser subcutânea por meio de injeções com doses múltiplas. Dois estudos de revisão sistemática <sup>21,22</sup> referentes à eficácia e segurança da infusão contínua de insulina subcutânea (CSII) com análogos de insulina em comparação com injeções diárias múltiplas (MDI) em mulheres grávidas com diabetes mellitus, relatam que os estudos disponíveis para análise apresentam vieses de risco moderado a alto, com descrições incompletas da metodologia do estudo, populações, tratamentos, acompanhamento e desfechos. Um deles concluiu que apenas estudos observacionais relataram melhorias semelhantes em A1C com CSII e MDI durante a gravidez, mas as evidências são insuficientes para descartar possíveis diferenças importantes entre CSII e MDI para resultados maternos e fetais (qualidade metodológica alta <sup>21</sup>). Uma revisão sistemática realizada a partir de estudos de ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos da CSII vs MDI no controle glicêmico e resultados maternos e neonatais em mulheres grávidas diabéticas, concluiu que não há vantagem ou desvantagem em utilizar CSII comparado a MDI. Deste modo sugere a realização de grandes ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e controlados que abordem a qualidade de vida / eficácia de custos sobre as intervenções analisadas (qualidade metodológica moderada <sup>22</sup>).

## 1.8 CUIDADOS COM A INSULINOTERAPIA NA GRAVIDEZ

A insulina é o agente de primeira linha recomendado para o tratamento da DM na gestação nos Estados Unidos. Ensaios clínicos randomizados apoiam a eficácia e a segurança a curto prazo, isto é, no período de transição do uso de metformina (nível de evidência B) e glibenclamida para insulina. No entanto, ambos os fármacos atravessam a placenta e os dados de segurança e mais estudos com acompanhamento de tempo maior são necessários. O monitoramento pré-prandial e pós-prandial da glicose no sangue é recomendado para alcançar o controle metabólico em mulheres grávidas com diabetes. A monitorização pós-prandial está associada a melhor controle glicêmico e menor risco de pré-eclâmpsia<sup>10</sup>.

### 1.8.1 TIPOS DE INSULINA

Atualmente existem diversos tipos de insulina disponíveis no mercado para tratamento de diabetes. Elas se distinguem pelo tempo que levam para começar a agir e tempo de duração no organismo. O tratamento com insulina deve se ajustar tanto ao seu estilo de vida quanto às suas necessidades de controle de glicose <sup>23</sup>.

Na gestação, em geral associam-se o uso de insulinas humanas de ações intermediária (NPH) e rápida (regular). Os análogos ultrarrápidos de insulina asparte e lispro possui vantagens sobre a insulina regular, proporcionando melhor controle glicêmico pós-prandiais com menor ocorrência de hipoglicemias (nível de evidência B) <sup>11</sup>.

O uso de insulina glargina (longa duração) não está oficialmente recomendado, apesar de relatos (com um número pequeno de casos) evidenciarem a segurança dessa insulina na gravidez (nível de evidência C). Não existem, até o momento, estudos conclusivos com uso dos análogos de insulina glulisina e degludeca durante a gestação <sup>11</sup>.

Tabela 1: Insulina disponíveis no SUS para tratamento do diabetes na gestação:

Insulina	Início da ação	Pico da ação	Duração da ação
<b>Ação rápida:</b> Regular	30 a 60 min	2-3 h	6-8 h
<b>Ação intermediária:</b> NPH	2 – 4 h	4 a 10 h	12 a 18 h

*Elaboração: os autores*

Tabela 2: Insulina disponíveis no mercado para tratamento do diabetes na gestação:

Insulina	Início da ação	Pico de ação	Duração da ação
<b>Ultrarrápida (Análogos Ultrarrápidos):</b> Glulisina Lispro Asparte	10-15 minutos	1-2 horas	3-5 horas
<b>Longa duração (Análogos lentos):</b> Glargina Detemir Degludeca	90 minutos	Sem pico	Glargina: até 24 horas Detemir: de 16 a 24 horas Degludeca: > 24h

*Elaboração: os autores*

## 1.8.2 MANEJO DA INSULINA

Alguns cuidados devem ser observados na aplicação da insulina para haver efetividade e segurança no tratamento, como não mudar o horário da aplicação, mesmo aos finais de semana. É importante alterar sistematicamente o local de aplicação de insulina de modo a manter uma distância mínima de 1,5 cm entre cada injeção e desta forma rodiziar os locais de aplicação para prevenir nódulos e alterações locais decorrentes da aplicação repetida de insulina, chamadas de lipodistrofias. A insulina NPH deve ser aplicada no tecido subcutâneo (SC) e a insulina regular pode ser aplicada SC, intramuscular (IM) ou endovenosa (EV), porém a via IM não é recomendada por conduzir a uma absorção mais lenta e ser dolorosa. Quando realizar uso de duas insulinas no mesmo horário (NPH+Regular) deve-se misturá-las na mesma seringa, colocando inicialmente a regular e depois a NPH atentando para dosagem<sup>5</sup>.

## 1.8.3 LOCAIS PARA APLICAÇÃO DE INSULINA

As sequências para absorção mais rápida da insulina são: braços, coxas e glúteos.

- **Braços:** região posterior externa do braço, no espaço entre 3 dedos abaixo do ombro e 3 dedos acima do cotovelo (figura 1).
- **Coxas:** região frontal e lateral superior da coxa, no espaço entre 4 dedos abaixo da virilha e 4 dedos acima do joelho (figura 1).
- **Nádegas:** região superior lateral externa do glúteo, tendo como referência a prega interglútea (figura 1).

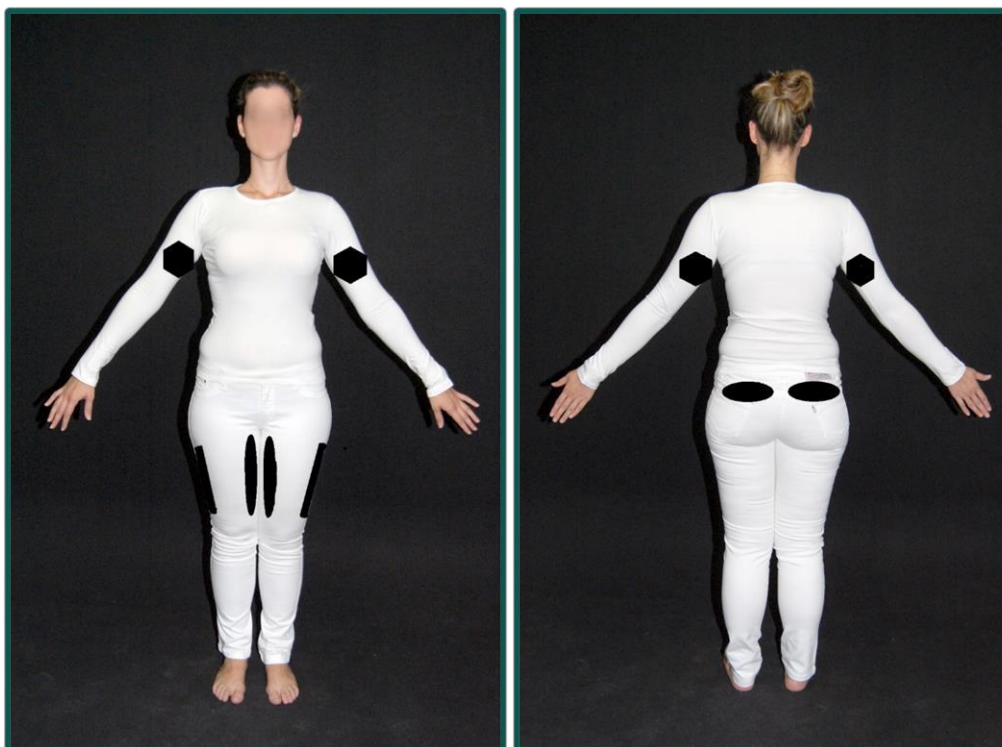


Figura 1 - Locais para aplicação de insulina

#### 1.8.4 TÉCNICA DE PREPARO DA INSULINA

Inicialmente realizar a higienização das mãos (figura 2). Prosseguir separando o material como insulina, seringa, agulha, algodão e álcool 70% (figuras 3 e 4). Faça movimentos suaves em rotação (360°) para homogeneizar o conteúdo da insulina (figura 5). Limpe a tampa de borracha do frasco com o álcool 70%. Espere secar para introduzir a agulha (figura 6) Introduza a agulha através da tampa de borracha do frasco e vire-o de cabeça para baixo (figura 7). Aspire lentamente a insulina para dentro da seringa na dose prescrita. Verifique se há bolhas de ar na seringa. Se houver, elimine-as batendo levemente com o dedo na parte onde elas se encontram, pois onde há bolha não há insulina (foto 7). Inverta o frasco de insulina e retire a agulha. Se a aplicação não for imediata, recoloque o protetor da agulha para prevenir contaminação. Verifique novamente se a dose está correta <sup>6</sup>.



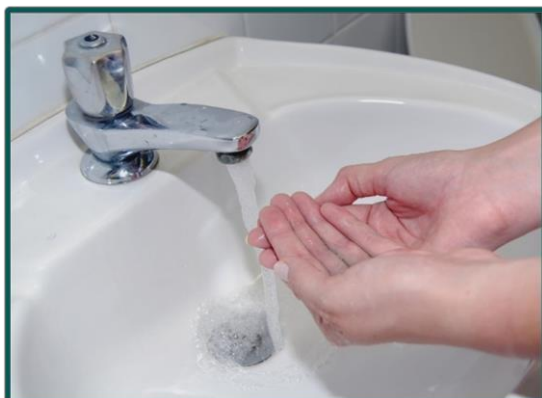


Figura 2. Limpeza das mãos



Figura 3 - Condicionamento insulina



Figura 4 - Preparação insulina



Figura 6 - Homogeneização da insulina



Figura 5 - limpeza do recipiente



Figura 7 - retirada da insulina do recipiente

### 1.8.5 TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA

Alguns passos são adotados para administração da insulina como escolher inicialmente o local para aplicação, proceder a antissepsia da pele na região delimitada com o algodão embebido em álcool 70%, em movimentos únicos esperando secar, distender a pele com o dedo polegar e indicador da mão dominante, fazendo com os dedos o movimento de uma pinça, tipo “prega cutânea” (figura 8), introduzir a agulha completamente em ângulo de 90 graus (figura 9), tracionar o êmbolo com a mão dominante observando-se que não haja retorno de sangue, injetar suavemente o líquido (figura 10), esperar cinco segundos após a aplicação antes que se retire a agulha do subcutâneo, para garantir a aplicação de toda a dose de insulina, retirar a agulha suavemente, pressionando com algodão o local por alguns segundos, sem friccionar o mesmo (figura 11). Caso a paciente esteja em sua residência, após utilizar a agulha, deve despreza-la em garrafa pet ou lata de leite em pó, até sua lotação e encaminha-la a unidade básica de saúde mais próxima à sua casa (figura 12). Se estiver em âmbito hospitalar, desprezar a agulha na caixa coletora (figura 13). A seringa deve ser descartada em lixo comum <sup>6,23</sup>.



Figura 8 – Prega cutânea

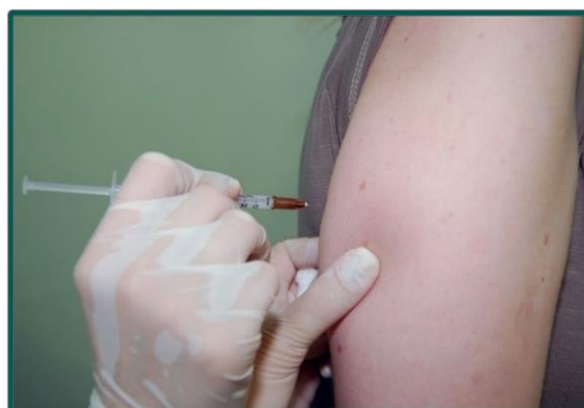


Figura 9 - Posicionamento agulha



Figura 10 - Inserção do fluido



Figura 11 - Retirar agulha



Figura 12 - Descarte da agulha doméstico



Figura 13 - Descarte hospitalar



### 1.8.6 CUIDADOS COM ARMAZENAMENTO DA INSULINA

Para a insulina manter sua efetividade e segurança, alguns cuidados no armazenamento devem ser essenciais. Inicialmente leia as instruções dos rótulos que acompanham os frascos de insulina. A insulina que ainda não foi aberta deve ser guardada na geladeira entre 2 e 8° C, pois desta maneira, os frascos fechados se mantêm bons para uso até a data de validade impressa no mesmo. Após aberto, o frasco pode ser mantido em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C, longe da luz e do calor, ou também em refrigeração, entre 2°C a 8°C em armazenamento próximo à gaveta de verduras. Após um mês do início do uso, a insulina perde sua potência, especialmente se mantida fora da geladeira, por isso, é importante anotar a data de abertura do frasco, sendo a anotação realizada no rótulo no dia em que se abriu o frasco ou colocando –se um pedaço de esparadrapo com a data em que foi aberta a insulina pela primeira vez. A insulina nunca deve ser congelada, caso isso ocorra, deve ser desprezada imediatamente. Não agite violentamente o frasco de insulina antes de usar, faça movimentos leves para homogenizar o conteúdo. Em viagens, ela deve ser armazenada em bolsa térmica ou caixa de isopor, sem gelo comum ou gelo seco e na ausência de bolsa térmica ou caixa de isopor, o transporte pode ser realizado em bolsa comum com gelo, porém não em contato diretamente com a insulina, e ela não pode ser exposta à luz solar ou calor excessivo. Em viagens aéreas, não despachar o frasco com a bagagem, visto que a baixa temperatura no compartimento de cargas pode congelar a insulina, então deve ser carregada em uma bolsa de mão. Deve ser observado o prazo de validade estampado na caixa. Nunca utilize insulina com data fora da validade ou se a mesma apresentar alteração na cor ou aspecto turvo <sup>6,22</sup>.

### 1.9 CUIDADOS COM O CONTROLE GLICÊMICO

Recomenda-se a monitorização da glicemia capilar três ou mais vezes ao dia a todas as pessoas com DM em uso de insulina em doses múltiplas. Na presença de DM na gestação, a recomendação é a realização do teste glicêmico (HTG) em jejum, pré-prandial e pós-prandial para atingir o controle euglicêmico (nível de evidência B)<sup>10</sup>.

### 1.9.1 TÉCNICA PARA REALIZAÇÃO DO TESTE GLICÊMICO (HGT)

- **Preparação**

Lave as mãos com água e sabão e seque-as (figura 14), separe o material (aparelho glicosímetro, fita reagente, lanceta/agulha, algodão e álcool 70%) (figura 15) insira a fita no aparelho glicosímetro (figura 16) e espere o código desaparecer (figura 17), realize a limpeza do dedo escolhido com algodão e álcool 70% e espere alguns segundos até secar (figura 18).

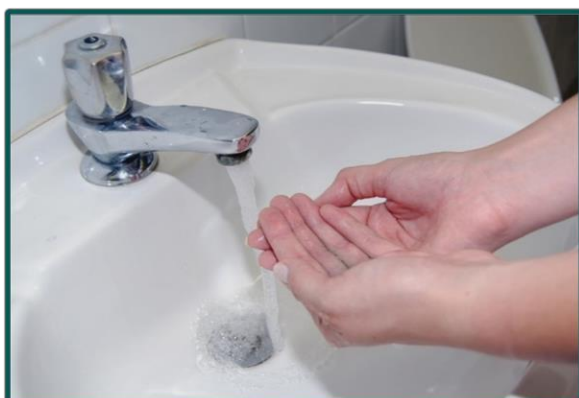


Figura 14 – Lavagem das mãos



Figura 15 – Separação do material



Figura 16 – Colocação da fita no glicômetro



Figura 17 – Aguardar a configuração automática sumir



Figura 18 – Antissepsia do dedo escolhido para aplicação

- **Coleta amostra sangue**

Se estiver usando a lanceta: Retire a tampa da lanceta (figura 19) e encoste a lanceta firmemente na ponta do dedo e aperte o gatilho (figura 20).

Se estiver usando a caneta em canhão: Retire a tampa da caneta e insira o canhão das agulhas e recoloque a tampa na caneta (figura 21 e 22). Pressione o fundo da caneta (figura 23) e observe se o visor sob o botão transparente torna-se amarelo (figura 24). Encoste firmemente a ponta da caneta na extremidade do dedo (figura 25) em seguida pressione o botão amarelado para efetuar o disparo (figura 26).

Se estiver usando a caneta lancetadora simples: abra a tampa da caneta, insira a lanceta (figura 27) e remova o lacre da extremidade da agulha (figura 28), recoloque a tampa na caneta e pressione a extremidade traseira da caneta observando se o visor sob o botão transparente ficou amarelo (figura 29). Encoste a frente da caneta firmemente na extremidade do dedo e aperte o botão de disparo sobre o visor que estará amarelo (figura 30).



Figura 19 – Utilização lanceta (remoção tampa)



Figura 20 – Utilização Lanceta (perfuração)



Figura 21 – Utilização da caneta canhão (abertura e fechamento)



Figura 22 - Utilização da caneta canhão (colocação da agulha)



Figura 23 – Utilização da caneta canhão (pressionar botão do fundo)



Figura 24 – Utilização da caneta canhão (verificar se alterou a cor do indicador de presença de agulha)



Figura 25 – Utilização da caneta canhão (posicionar a caneta no dedo escolhido)



Figura 26 – Utilização da caneta canhão (pressionar o botão para efetuar a perfuração)





Figura 27 – Utilização da caneta simples (abrir colocar a lanceta)



Figura 28 – Utilização da caneta simples (quebrar o lacre para acesso a agulha)



Figura 29 – Utilização da caneta simples (pressionar traseira e verificar se o botão alterou de cor)



Figura 30 – Utilização da caneta simples (posicionar a caneta no dedo e efetuar o disparo)

- **Exame com aparelho glicosímetro**

Pressione em volta da perfuração do dedo até formar uma gota de sangue de tamanho suficiente para encher o canal da fita (figura 31) e encoste a gota de sangue na ponta de fita (figura 32). Aguarde o resultado aparecer (figura 32) e por fim, como boa prática anote o resultado do visor em um caderno, planilha ou aplicativo para histórico contendo o dia e hora da medição (figura 33 e 34).



Figura 31 – Medição da glicemia (gota de sangue)



Figura 32 – Medição da glicemia (colocação gota de sangue no aparelho)



Figura 33 – Medição da glicemia (Valor da glicemia)



Dia	Manhã	Tarde	Noite	Obsev.

Figura 34 – Medição da glicemia (Anotação para histórico)

## 1.10 REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 (Suppl 1):S62-S69. doi:10.2337/dc10-S062.
2. Bi X, Lim J, Henry CJ. Spices in the management of diabetes mellitus. *Food Chemistry*, 217, 281–293. 2017
3. American Diabetes Association. *Diabetes Care* Jan 2016, 39 (Supplement 1) S13-S22; DOI: 10.2337/dc16-S005
4. Montenegro, CAB.; Filho JR.; Rezende Obstetrícia. 11.ed-Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap 43;527-538. 1160p. 2010
5. Brasil. Tominaga AP.; Lavras YC.; Demuner MS.(orgs); Manual de Orientação Clínica: Diabetes Mellitus. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo/SES.; 2011. 46p
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 160 p
7. Cunningham FG, Levedo KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gistrap LC, Wenstrom KD. *Williams obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005
8. Bolognani CV, Souza SS, Calderon IMP. Diabetes mellitus gestacional - enfoque nos novos critérios diagnósticos. *Com. Ciências Saúde - 22 Sup 1*:S31-S42, 2011.
9. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Maestá I, Souza LMS, Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabete. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1995;17(1):26-32
10. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.1):S94–S98 | DOI: 10.2337/dc16-S015
11. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) / Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
12. Caughey AB. Gestational diabetes mellitus: Obstetrical issues and management. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Greene MF. (Accessed on September 12, 2016)

13. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Jan 21;350:h102. doi:10.1136/bmj.h102. Review. PubMed PMID: 25609400; PubMed Central PMCID:PMC4301599.
14. Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, Yang T, Ma LY, Zhou Y, Cui YM. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;80(5):1224-34. doi: 10.1111/bcp.12672. Epub 2015 Jul 14. Review. PubMed PMID: 25925501; PubMed Central PMCID: PMC4631195.
15. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jul;292(1):111-20. doi: 10.1007/s00404-014-3566-0. Epub 2014 Dec 30. Review. PubMed PMID: 25547060.
16. Gui J, Liu Q, Feng L (2013) Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(5): e64585. doi:10.1371/journal.pone.0064585
17. Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Jun;104(3):353-7. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.056. Epub 2014 Jan 8. Review. PubMed PMID: 24768511.
18. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Oct 10;9(10):e109985. doi: 10.1371/journal.pone.0109985. e Collection 2014.
19. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Nov;203(5):457.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.044.
20. Pavlovic B, Milenko, & Carvajal C, Jorge. (2013). Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: Revisión sistemática de la literatura. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 78(3), 167- 178. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262013000300002>
21. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD005542. DOI: 10.1002/14651858.CD005542.pub3
22. Asima Mukhopadhyay, Tom Farrell, Robert B. Fraser, Bolarinde Ola. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov; 197(5): 447–456. Published online 2007 Aug 6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.062





23. Sociedade Brasileira do Diabetes. Disponível em:  
<http://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/insulina>. Acesso em 28/12/2017
24. Stacciarini TSG; Cunha MHR. Procedimentos operacionais padrão em enfermagem. São Paulo: Editora Atheneu, 2014. 442p.

## 1.11 APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA

### PUBMED

# 1 "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR (NIDDM) OR (Maturity-Onset Diabetes) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Adult-Onset) OR (Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant) OR (Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Maturity-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Maturity Onset) OR (Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent) OR (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Slow-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Slow Onset) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Stable) OR (Stable Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Type II) OR (Maturity-Onset Diabetes Mellitus) OR (Maturity Onset Diabetes Mellitus) OR (MODY) OR (Type 2 Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus)

# 2 "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Insulin Dependent OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1 OR Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset OR Diabetes Mellitus, Juvenile Onset OR Juvenile-Onset Diabetes Mellitus OR Type 1 Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Sudden-Onset OR Diabetes Mellitus, Sudden Onset OR Mellitus, Sudden-Onset Diabetes OR Sudden-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type I OR IDDM OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1 OR Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1 OR Juvenile-Onset Diabetes OR Diabetes, Juvenile-Onset OR Juvenile Onset Diabetes OR Diabetes Mellitus, Brittle OR Brittle Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone OR Diabetes Mellitus, Ketosis Prone OR Ketosis-Prone Diabetes Mellitus OR Diabetes, Autoimmune OR Autoimmune Diabetes

#3 "Diabetes Mellitus"[Mesh]

# 4 "Diabetes, Gestational"[Mesh] OR (Diabetes, Pregnancy-Induced) OR (Diabetes, Pregnancy Induced) OR (Pregnancy-Induced Diabetes) OR (Gestational Diabetes) OR (Diabetes Mellitus, Gestational) OR (Gestational Diabetes Mellitus) OR (GDM)

#5 "Pregnancy"[Mesh] OR Pregnancies OR Gestation

#1 OR #2 OR #3 OR #4= #6 (380891)

#5 AND #6 = 23836→654→32→8 artigos incluídos

Filtro para Humanos, RS e Metanálise

### EMBASE

#1 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp

#2 'insulin dependent diabetes mellitus'/exp

#3 'diabetes mellitus'/exp

#4 'pregnancy diabetes mellitus'/exp

#5 'pregnancy'/exp

#1 OR #2 OR #3 OR #4= #6 (641,460)

#5 AND #6 = 20,160 →676→13→2 artigos incluídos

Filtro para Humanos, RS e Metanálise

## LILACS

(tw:(diabetes mellitus tipo 2 OR diabetes mellitus tipo 1 OR diabetes mellitus OR diabetes gestacional AND gravidez AND systematic review OR metanálise)) AND (instance:"regional")

## COCHRANE

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	21042
#2	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	5853
#3	#1 and #2 in Cochrane Reviews (Reviews only)	4

## UPTODATE

"diabetes mellitus na gestação" → Gestational diabetes mellitus: Obstetrical issues and management

## ANEXOS Anexo1 – Análise da qualidade da Revisão Sistemática

### AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis

1. Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

2. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?  
Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MesH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados sócio-econômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

TOTAL: 9/11

### AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, Yang T, Ma LY, Zhou Y, Cui YM. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2015

1. Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

2. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?  
Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MesH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados sócio-econômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

Totaol: 7/11

### AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. Arch Gynecol Obstet. 2015

- Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

- Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?  
Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MesH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

# Eficácia da suplementação com vitamina D no diabetes mellitus gestacional: Revisão sistemática e Metanálise de Ensaio clínico randomizado



<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

Total: 8/11

AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Gui J, Liu Q, Feng L (2013) Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. PLOS ONE 8(5): e64585. doi:10.1371/journal.pone.0064585

Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

1. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos Mesh devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

Total: 7/11

AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2014

Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos Mesh devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
------------------------------	---	--	--

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não sei dizer	<input type="checkbox"/> Não aplicável
---	------------------------------	--	--



# Eficácia da suplementação com vitamina D no diabetes mellitus gestacional: Revisão sistemática e Metanálise de Ensaio clínico randomizado



Total: 9/11

AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. PLoS One. 2014

1. Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

2. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos Mesh devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

- 4.O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

- 9.Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

Total: 9/11

AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis

1. Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

2. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos Mesh devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser

complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

- 4.O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

- 9.Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

Total: 7/11

AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Pavlovic B, Milenko, & Carvajal C, Jorge. (2013). Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: Revisión sistemática de la literatura. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 78(3), 167-178

1. Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

2. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?

Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos Mesh devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

- 4.O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

Sim	Não	Não sei dizer	Não aplicável
-----	-----	---------------	---------------

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais

# Eficácia da suplementação com vitamina D no diabetes mellitus gestacional: Revisão sistemática e Metanálise de Ensaio clínico randomizado



sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

Sim	Não	<b>Não sei dizer</b>	Não aplicável
-----	-----	----------------------	---------------

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

Sim	Não	<b>Não sei dizer</b>	Não aplicável
-----	-----	----------------------	---------------

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

Sim	Não	<b>Não sei dizer</b>	Não aplicável
-----	-----	----------------------	---------------

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

Sim	<b>Não</b>	Não sei dizer	Não aplicável
-----	------------	---------------	---------------

Total: 2/11

AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016

1. Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

2. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados?

Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

Total: 11/11

AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Asima Mukhopadhyay, Tom Farrell, Robert B. Fraser, Bolariinde Ola. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. Am J Obstet Gynecol. 2007 Nov; 197(5): 447-456. Published online 2007

Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

Sim	<b>Não</b>	Não sei dizer	Não aplicável
-----	------------	---------------	---------------

Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

Sim	<b>Não</b>	Não sei dizer	Não aplicável
-----	------------	---------------	---------------

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

Sim	<b>Não</b>	Não sei dizer	Não aplicável
-----	------------	---------------	---------------

Total: 8/11





# Eficácia da suplementação com vitamina D no diabetes mellitus gestacional: Revisão sistemática e Metanálise de Ensaio clínico randomizado



socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

5. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

Sim	Não	<b>Não sei dizer</b>	Não aplicável
-----	-----	----------------------	---------------

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

Sim	Não	<b>Não sei dizer</b>	Não aplicável
-----	-----	----------------------	---------------

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo,

teste de regressão Egger).

Sim	Não	<b>Não sei dizer</b>	Não aplicável
-----	-----	----------------------	---------------

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

Sim	<b>Não</b>	Não sei dizer	Não aplicável
-----	------------	---------------	---------------

Total: 2/11

AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016

1. Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

2. Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? P

quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

Total: 11/11

AMSTAR (A MEASUREMENT TOOL TO ASSESS REVIEWS)

Referência: Asima Mukhopadhyay, Tom Farrell, Robert B. Fraser, Bolarinde Ola. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. Am J Obstet Gynecol. 2007 Nov; 197(5): 447-456. Published online 2007

Foi fornecido um projeto "a priori"? Os critérios de inclusão e a pergunta de pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.

Sim	<b>Não</b>	Não sei dizer	Não aplicável
-----	------------	---------------	---------------

Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados? Deve haver pelo menos dois extratores de dados independentes e deve estar estabelecido um procedimento de consenso para discordâncias.

3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?

Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relato deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por relatórios independentemente do seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer relatórios (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, etc

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.

Sim	<b>Não</b>	Não sei dizer	Não aplicável
-----	------------	---------------	---------------

6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas? Em uma forma agregada, como uma tabela, devem ser fornecidos dados dos estudos originais sobre os participantes, as intervenções e os resultados. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos métodos "a priori" de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso o(s) autor(es) opte(m) por incluir apenas estudos controlados de placebo, duplo-cego e aleatórios, ou ocultação de alocação como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

9. Os métodos usados para combinar os resultados de estudos foram adequados? Para os resultados combinados deve ser feito um teste para garantir que os estudos poderiam ser combinados e para avaliar a sua homogeneidade (ou seja, qui ao quadrado para homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?)

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros exames disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger).

<b>Sim</b>	Não	Não sei dizer	Não aplicável
------------	-----	---------------	---------------

11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.

Sim	<b>Não</b>	Não sei dizer	Não aplicável
-----	------------	---------------	---------------

Total: 8/11



*Eficácia da Suplementação com Vitamina  
D no Diabetes Mellitus Gestacional:  
Revisão Sistemática e Metanálise de  
Ensaio Clínico Randomizado*

*Efficacy of Vitamin D Supplementation in  
Gestational Diabetes Mellitus: Systematic  
Review and Meta-Analysis of  
Randomized Trial*

# Capítulo 2

---

## 2.1 RESUMO

**Contexto:** Deficiência de vitamina D ou insuficiência durante a gestação de mulheres diabéticas tem sido associada com desfechos gestacionais adversos. A suplementação de vitamina D durante a gravidez tem sido sugerida como uma intervenção para proteger contra desfechos gestacionais adversos, pois o papel da vitamina D materna no Diabetes mellitus gestacional (DMG) não está clara.

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da suplementação com vitamina D em gestantes portadoras do DMG.

**Método:** A estratégia de pesquisa básica foi desenvolvida para Pubmed e adaptada às bases de dados eletrônicas na área da saúde EMBASE (Elsevier, 1989-2017), MEDLINE (via Pubmed, 1968-2017), CENTRAL (Registro de Ensaio Controlados da Colaboração Cochrane, 1972-2017) e LILACS (1982-2017), sendo este último via Biblioteca Virtual da Saúde. Foram incluídos estudos randomizados onde a gestante recebeu suplementação de vitamina D isolada vs. nenhum tratamento (placebo) ou vitamina D + cálcio vs nenhum tratamento (placebo). Morte materna (morte durante a gravidez ou no prazo de 42 dias após o parto), pré-eclâmpsia, nascimento prematuro (gestação inferior a 37 semanas), parto cesárea, hipertensão arterial gestacional, efeitos colaterais da Hipertensão e/ou eventos adversos (hipercalcemia, pedra nos rins etc). Os desfechos primários neonatais foram: natimorto, morte neonatal (no prazo de 28 dias após o parto), baixo peso ao nascer (<2.500g), Apgar < 7 no 5', Infecção neonatal (infecções respiratórias no prazo de 28 dias após o parto). Os desfechos semelhantes em pelo menos dois estudos foram plotados na metanálise, utilizando-se o software Review Manager 5.3. A qualidade da evidência foi gerada de acordo com o Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) através do software GRADEpro.

**Resultados:** Foram identificadas 1.224 referências sendo que dois revisores independentemente leram os títulos e resumos dos artigos. Onze estudos foram potencialmente elegíveis, sendo quatro incluídos nessa revisão. Um total de 220 pacientes foram aleatoriamente designados para grupo intervenção ou grupo controle. Os achados sugerem que a suplementação com vitamina D em gestantes portadoras de DMG pode contribuir na diminuição da glicemia de jejum (MD: -18.64 [-24.31, -12,97]  $p < 0.00001$ ), HOMA-B e IR (MD: -1.59 [-2.20, -0.98]  $p < 0.00001$ ), cálcio sérico (MD: 0.60 [0.29, 0.60],  $p = 0.0002$ ), complicações do recém-nascido, como ocorrência de hiperbilirrubinemia e polidrâmnio (MD: 0,34 [0,20,0,58],  $p < 0,0001$ ), necessidade de hospitalização materna (MD: 0.13 [0.02, 0.98],  $p = 0.05$ ) e do recém-nascido (MD: 0.40 [0.23, 0.68],  $p = 0.0008$ ) e aumento da concentração de 25 (OH) D (MD: 16.63 [11.46, 21.80],  $p < 0.00001$ ). Porém, esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois a qualidade da evidência obtida foi muita baixa e os estudos incluídos na revisão apresentam risco de viés alto e pequena amostragem.

Palavras-chave: vitamina D, diabetes mellitus, revisão, gravidez, metanálise

## 2.2 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é caracterizado como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação e/ou na secreção de insulina ou em ambas <sup>1</sup>.

O DM pode ser classificado em quatro categorias gerais, sendo o diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes mellitus gestacional (DMG) e outros tipos específicos de diabetes <sup>2</sup>.

Por muitos anos, o DMG foi caracterizado como qualquer grau de intolerância à glicose reconhecida pela primeira vez durante a gravidez, independentemente da doença ter apresentado início prévio à gravidez ou mesmo persistir após a gravidez. Esta definição facilitava uma estratégia de rastreamento uniforme, porém era limitada pela imprecisão<sup>2</sup>.

Atualmente vive-se uma epidemia de obesidade na população em idade fértil, o que gera a possibilidade da pré-existência do diabetes tipo 2 com subdiagnóstico. Desta forma, o DMG é definido como diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gestação que não era claramente o diabetes prévio à gravidez<sup>3</sup>.

O DM gestacional ocorre em 1 a 14% de todas as gestações, e relaciona-se com aumento de morbidade e mortalidade perinatais. No Brasil, cerca de 7% das gestações são complicadas pela hiperglicemia gestacional<sup>1</sup>. O DMG é o tipo de maior incidência do diabetes na gravidez, seguido do diabetes tipo 1 pré-existente e diabetes tipo 2. Esta crescente expansão do DMG e do tipo 2, vem em paralelo com a obesidade, tanto nos Estados Unidos como no mundo<sup>3</sup>.

Para rastreamento do DMG, a Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda realização da glicemia de jejum na primeira consulta pré-natal, onde se valor  $\geq 126$  mg/dl, é feito o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, ou seja, *overt diabetes* (portadora de DM tipo 2 com diagnóstico na gestação). Se glicemia plasmática em jejum for  $\geq 92$  mg/dl e  $< 126$  mg/dl, é realizado diagnóstico de DMG. É recomendado realização de segunda dosagem da glicemia de jejum para confirmação em ambos os casos. Se a glicemia de jejum for  $< 92$  mg/dl, a gestante deve ser reavaliada no segundo trimestre<sup>1</sup>.



Assim, a investigação de DMG deve ser feita em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes com idade gestacional entre a 24 e 28 semanas. Deve-se realizar o TTG pela manhã após um jejum noturno de pelo menos 8h com ingestão de 75 g de glicose. O diagnóstico de DMG acontece quando algum dos seguintes valores de glicose plasmática são atingidos ou excedidos: Gestante em jejum: 92 a 125 mg/dl, após 1 hora  $\geq$  180 mg/dL e após 2 horas: 153 a 199 mg/d<sup>1</sup>.

Independentemente do tipo do diabetes, os riscos específicos de diabetes não controlados na gravidez incluem: aborto espontâneo, anomalias fetais, pré-eclâmpsia, morte fetal, macrossomia, hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia neonatal, entre outros. Além disso, o diabetes na gravidez pode aumentar o risco de obesidade e diabetes tipo 2 nos filhos nascidos de mães diabéticas<sup>4</sup>.

No decorrer da fase fetal, os órgãos e tecidos passam por períodos críticos de maturação, concomitantemente com fases de rápida divisão celular<sup>5</sup>.

A programação fetal é caracterizada como processo pelo qual um estímulo ou insulto, quando recebido no período crítico do desenvolvimento, resulta em repercussões permanentes na estrutura e nas funções do organismo<sup>6</sup>.

Transformações contínuas nos processos fisiológicos da programação fetal podem alterar padrões de expressão de genes com influências sobre funções e fenótipos<sup>6</sup>. Estima-se que os nutrientes possam modificar a programação imunológica e metabólica durante períodos sensíveis do desenvolvimento fetal e pós-natal. Entre esses nutrientes destaca-se a vitamina D, onde estudos observacionais atuais sugerem que ela é essencial para muitos processos fisiológicos<sup>7-9</sup>.

Com a definição vitamínica, a vitamina D3 ou colecalciferol, pode ser sintetizada por mamíferos a partir de 7-desidrocolesterol e através da exposição a irradiação ultravioleta. Colecalciferol ou ergocalciferol (vitamina D2) podem ser obtidos através de fontes alimentares. Em humanos, o colecalciferol e o ergocalciferol são sequencialmente transformados em 25-hidroxivitamina D3 (25 OH VD), 25-hidroxicolecalciferol, ou calcidiol, no fígado, sendo subsequentemente transformados nos rins e outros tecidos em 1,25-dihidroxivitamina D3 [1,25 (OH) 2D], 1,25-dihidroxicolecalciferol ou calcitriol<sup>7-9</sup>.

A vitamina D é responsável pela manutenção da homeostase do cálcio e formação óssea, incluindo sua relação com o sistema imunológico.<sup>10</sup> Sabe-se que a vitamina D tem efeitos imunomodulador e anti-inflamatório<sup>11</sup>. Estudos observacionais



demonstraram uma ligação entre a deficiência de vitamina D e o aparecimento e progressão do diabetes tipo 2<sup>12,13</sup>.

A literatura aponta que na gestação, a deficiência materna de vitamina D pode acarretar em consequências negativas para a saúde materna e fetal sendo também associada a maiores riscos maternos e perinatais, como: maior incidência de pré-eclâmpsia, resistência à insulina, desenvolvimento de diabetes gestacional e aumento da frequência de parto cesárea<sup>7,8,10,15</sup>.

Duas recentes metanálises que objetivaram avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D durante a gravidez de gestantes normoglicêmicas sobre os resultados obstétricos e as variáveis de nascimento, reportam que o peso ao nascer e o comprimento do recém-nascido foram significativamente maiores para recém-nascidos do grupo suplementado, com diferença média: 107,6 g (IC 95% 59,9-155,3 g) e 0,3 cm (IC 95% 0,10-0,41 cm), e que os níveis de 25 (OH) D foram significativamente mais elevados no grupo suplementado, porém a incidência de pré-eclâmpsia, ocorrência de DMG, baixa idade gestacional, baixo peso ao nascer, parto prematuro e cesariana não foram influenciadas pela suplementação com vitamina D, sendo necessário a realização de ensaios clínicos randomizados melhores desenhados com grande amostragem para obter uma conclusão definitiva<sup>16,17</sup>.

Um estudo de caso e controle que incluiu 4718 mulheres, desenvolvido para avaliar as concentrações séricas sanguínea maternas de 25 (OH) D e sua associação com DMG e outros resultados da gravidez, identificou que as concentrações de 25 (OH) D foram significativamente menores nas gestantes com DMG se comparada ao grupo controle. Após o ajuste para os fatores de confusão, as mulheres com baixas concentrações de 25 (OH) D aumentaram significativamente os riscos de diabetes gestacional e alguns resultados adversos da gravidez (anemia, macrossomia, líquido amniótico anormal e aborto espontâneo ou natimorto). Observou-se também um limiar de 25 (OH) D de 50,0 nmol para desenvolvimento do DMG<sup>18</sup>.

Um estudo de coorte realizado no Brasil que incluiu 184 gestantes com DMG para estudar a influência da deficiência de vitamina D nos resultados neonatais das gestações tangidas pelo DMG, identificou que recém-nascidos de mulheres com deficiência de vitamina D apresentaram maior incidência de hospitalização em unidades de terapia intensiva (UTI) (32 vs 19%, P = 0,048), de hipoglicemia ( 17,3 vs 7,1%, P = 0,039, UTI 15,3 vs 3,6%, P = 0,008) e foram frequentemente menores para





a idade gestacional (PIG) (17,3 vs 5,9%,  $P = 0,017$ ). A incidência de prematuridade, icterícia e distócia do ombro não foram estatisticamente diferentes entre os grupos<sup>19</sup>.

A deficiência de vitamina D ou insuficiência durante a gestação de mulheres diabéticas tem sido associada com desfechos gestacionais adversos ao passo que DMG tem sido associado as baixas concentrações de vitamina D e por natureza já é uma condição comum associada a desfechos perinatais adversos. A suplementação de vitamina D durante a gravidez pode ser sugerida como uma intervenção para proteger contra desfechos gestacionais adversos, pois o papel da vitamina D materna no DMG não foi definido.

Diante do exposto, propusemo-nos a fazer uma revisão sistemática para responder à seguinte pergunta: Gestantes portadoras do DMG em uso de suplementação com Vitamina D apresentam melhores resultados maternos e perinatais comparadas às gestantes em não uso da suplementação?

O objetivo foi avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D em gestantes portadoras do DMG através da análise de parâmetros maternos e neonatais relevantes.

## **2.3 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.3.1 PROTOCOLO E REGISTRO**

Trata-se de um estudo bibliográfico, de revisão sistemática com metanálise realizada de acordo com a metodologia Cochrane<sup>20</sup>. Esta revisão sistemática teve seu protocolo publicado na base PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), acessível sob o protocolo CRD42016021971 (Anexo 1)<sup>21</sup> e seguiu as normativas do check list PRISMA<sup>22</sup>. O presente trabalho, por se tratar de revisão de literatura, não precisou passar por análise de ética do sistema CEP/CONEP (Anexo 2).

### **2.3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

Foram incluídos estudos de ensaios clínicos randomizados (ECR), que fizeram uso da vitamina D em gestantes portadoras de diabetes mellitus gestacional, com acompanhamento e avaliação dos resultados, seguindo a estrutura "PICO" descrita a



diante. População: Mulheres grávidas primigestas ou não, de qualquer idade cronológica com diagnóstico de DMG através dos critérios da American Diabetes Association (ADA). Intervenção: Uso da suplementação de vitamina D vs não suplementação/placebo. Outcomes: desfechos maternos e neonatais.

### 2.3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram consultadas as bases de dados eletrônicas, sendo a MEDLINE (via PUBMED, (1968 até 12 de setembro de 2017), Embase (1989 até 12 de setembro de 2017), CENTRAL (Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane, 1972 até 12 de setembro de 2017), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (1982 até 12 de setembro de 2017) no sítio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Informações sobre ensaios clínicos em andamento foram consultadas por meio do site de ensaios clínicos do Instituto Nacional de Saúde (<http://clinicaltrials.gov>) e através do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos-ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>). A estratégia de pesquisa básica foi desenvolvida para PubMed e modificada conforme necessário para outras bases de dados. Foram utilizados os descritores em saúde disponíveis em Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e no Medical Subject Heading (MeSH). Os descritores utilizados incluíam "Diabetes Gestacional", "Diabetes Mellitus Tipo 2", "Gravidez", "vitamina D", "colecálciferol" e "deficiência de vitamina D". As estratégias encontram-se sumarizadas no Apêndice 1. Não houve restrição de idioma, mas apenas estudos em humanos foram selecionados. Referências dos artigos selecionados, incluindo artigos de revisão pertinentes, foram revisados para identificar todos os estudos relevantes. Foi realizada busca manual de referências de ensaios clínicos em revistas relevantes e congressos da área.

### 2.3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A metanálise avaliou a suplementação de vitamina D, utilizada isoladamente e em combinação com cálcio e suplementos vitamínicos, sobre os resultados da gravidez em gestantes com diabetes gestacional. Ensaios clínicos randomizados de mulheres grávidas primigestas ou não, com diagnóstico de DMG através da ADA<sup>03</sup> de qualquer idade cronológica, sem história de doença anterior e que receberam a intervenção durante a gestação foram incluídos. As intervenções de interesse foram:



vitamina D ou colecalciferol isolada vs. nenhum tratamento (placebo); vitamina D ou colecalciferol + cálcio vs nenhum tratamento (placebo). Sulfato ferroso foram permitidos em ambos os grupos do estudo. Os critérios de exclusão foram: Intervenção realizada no pós-parto (suplementação pós-parto); não ocorrência de randomização, grupo controle não ser tratado com placebo e critério diagnóstico de DMG não realizado através dos critérios da ADA.

### **2.3.5 DESFECHOS PRIMÁRIOS PRÉ-ESTABELECIDOS:**

Os desfechos primários maternos foram: Morte materna (morte durante a gravidez ou no prazo de 42 dias após o parto), pré-eclâmpsia, nascimento prematuro (gestação inferior a 37 semanas), parto cesárea, hipertensão arterial gestacional, efeitos colaterais da hipertensão e/ou eventos adversos (hipercalcemia, pedra nos rins etc).

Os desfechos primários neonatais foram: natimorto, morte neonatal (no prazo de 28 dias após o parto), baixo peso ao nascer (<2.500g), Apgar < 7 no 5', Infecção neonatal (infecções respiratórias no prazo de 28 dias após o parto).

#### **Desfechos secundários pré-estabelecidos:**

Diminuição da glicemia de jejum, hemoglobina glicada, perfil lipídico (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídeos), HOMA-IR e HOMA-B, concentração sérica da vitamina D (25-hidroxivitamina D em nmol/L), concentração sérica de cálcio, mudança de IMC e complicações no recém-nascido (polidrâmnio e ocorrência de hiperbilirrubinemia), uso de insulina após suplementação, hospitalizações maternas após suplementação, frequência de hospitalização do recém-nascido e macrosomia.

### **2.3.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

Para esta revisão, dois pesquisadores (MRKR e SAML) revisaram os títulos e resumos de elegibilidade de forma independente, sendo os estudos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão selecionados para leitura na íntegra, e posteriormente foram avaliados se estavam de acordo com o PICO dessa revisão. Discordâncias em relação à seleção dos artigos foram resolvidas por consenso ou

discussão com um terceiro investigador (VSNN). O fluxograma de seleção dos estudos foi criado de acordo com as diretrizes PRISMA<sup>22</sup>.

### **2.3.7 EXTRAÇÃO DE DADOS**

Dois pesquisadores (MRKR e SAML) extraíram independentemente os dados relevantes (participantes, intervenção específica de vitamina D e características de resultados) de cada artigo de texto completo utilizando formulário padronizado com as seguintes informações (Apêndice 2). Informações como características do estudo (desenho, método de randomização); participantes; intervenções; desfechos clínicos (tipos de desfechos mensurados – i.e., dicotômico ou contínuo; efeitos adversos) foram extraídas através do formulário. O formulário foi baseado no Cochrane Handbook<sup>23</sup>. A seleção foi comparada para precisão, e quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso ou discussão com outro investigador (VSNN).

Os autores dos estudos originais foram contatados para obter informações inéditas relevantes para o estudo. Em casos de publicações duplicadas ou vários relatórios do estudo primário, extração de dados foi otimizada usando as melhores informações disponíveis para todos os itens do mesmo estudo.

### **2.3.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DISPONÍVEL**

Dois investigadores (MRKR e SAML) de forma independente avaliaram o risco de viés de cada ECR elegíveis. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso ou discussão com outro investigador (VSNN). Foi utilizada a ferramenta Cochrane Collaboration para a avaliação de risco de viés em ECR, que contempla sete critérios descritos no Manual dos Revisores Cochrane<sup>24</sup>. Os seguintes critérios foram avaliados: o processo de randomização (1), sigilo da alocação (2), cegamento dos participantes e investigadores (3), cegamento dos avaliadores de desfechos (4), se as perdas foram incluídas na análise final (5), relato seletivo de desfecho (6) e outros (7). Para cada ECR, cada item foi descrito como tendo um baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés indeterminado.

A qualidade da evidência da estimativa de efeito da intervenção para os desfechos que puderam ser plotados na metanálise foi gerada de acordo com o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) Working Group<sup>25</sup>. Foi utilizado o software GRADE profiler (GRADEpro) para o

desenvolvimento de resumos de evidências e recomendações de cuidados de saúde usando que utilizam a abordagem GRADE <sup>26</sup>.

O GRADE avalia a qualidade da totalidade da evidência de determinada tecnologia em saúde sobre um desfecho, em especial os desfechos mais importantes do ponto de vista do paciente. Em relação aos estudos randomizados, eles têm a melhor qualidade da evidência, porém a qualidade diminui se os mesmos têm grandes limitações que podem interferir nas estimativas do efeito do tratamento. Estas limitações incluem o risco de viés citado acima, a presença de inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação do resultado de cada desfecho analisado. A primeira está relacionada à variabilidade entre os resultados dos estudos incluídos na metanálise; a segunda analisa se os estudos incluídos compararam a intervenção de interesse, na população de interesse, cujos resultados são também sobre desfechos de interesse; o terceiro julga a precisão da estimativa de efeito pela amplitude do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e o último refere-se à redução da qualidade de evidência quando se suspeita que não foram publicados os “estudos negativos”, normalmente aqueles que mostram nenhum efeito significativo da intervenção <sup>27,28</sup>.

### **2.3.9 SÍNTESE E ANÁLISE DE DADOS – METANÁLISE**

Os desfechos semelhantes presentes ao menos em dois estudos foram plotados em metanálise, utilizando-se o software Review Manager 5.3 <sup>29</sup>. Os dados contínuos foram expressos como médias e desvio-padrão, sendo que a diferença entre as médias com IC de 95% foi usada como estimativa de efeito da intervenção.

Para dados dicotômicos foi calculado o risco relativo (RR) também com IC a 95%. Utilizou-se o modelo de efeito fixo e randômico para metanálise de acordo com o desfecho. O método do inverso da variância foi o método estatístico utilizado para ponderar as estimativas de efeito entre os estudos incluídos. A inconsistência da variância entre os resultados dos estudos incluídos foi averiguada pela inspeção visual do gráfico de floresta (ausência de sobreposição dos IC em torno das estimativas de efeito dos estudos individuais) e também pelo teste de inconsistência de Higgins <sup>30</sup> ( $I^2$ ), no qual  $I^2 < 25$  indica baixa probabilidade de heterogeneidade,  $I^2 = 50\%$  indica moderada probabilidade de heterogeneidade e finalmente  $I^2 > 75\%$  indica alta probabilidade de heterogeneidade. Se os níveis de vitamina D foram fornecidos em ng/ml, os valores foram convertidos utilizando a seguinte fórmula:  $1 \text{ ng / mL} = 2,5 \text{ nmol}$

/ L. As causas potenciais da heterogeneidade entre os estudos também foram planejadas e avaliadas, através da análise de subgrupo caso fosse compatível.

## 2.4 RESULTADOS

### 2.4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Depois de rodadas as estratégias de busca nas bases eletrônicas de saúde citadas, foram identificadas 1.224 referências (Figura 1).

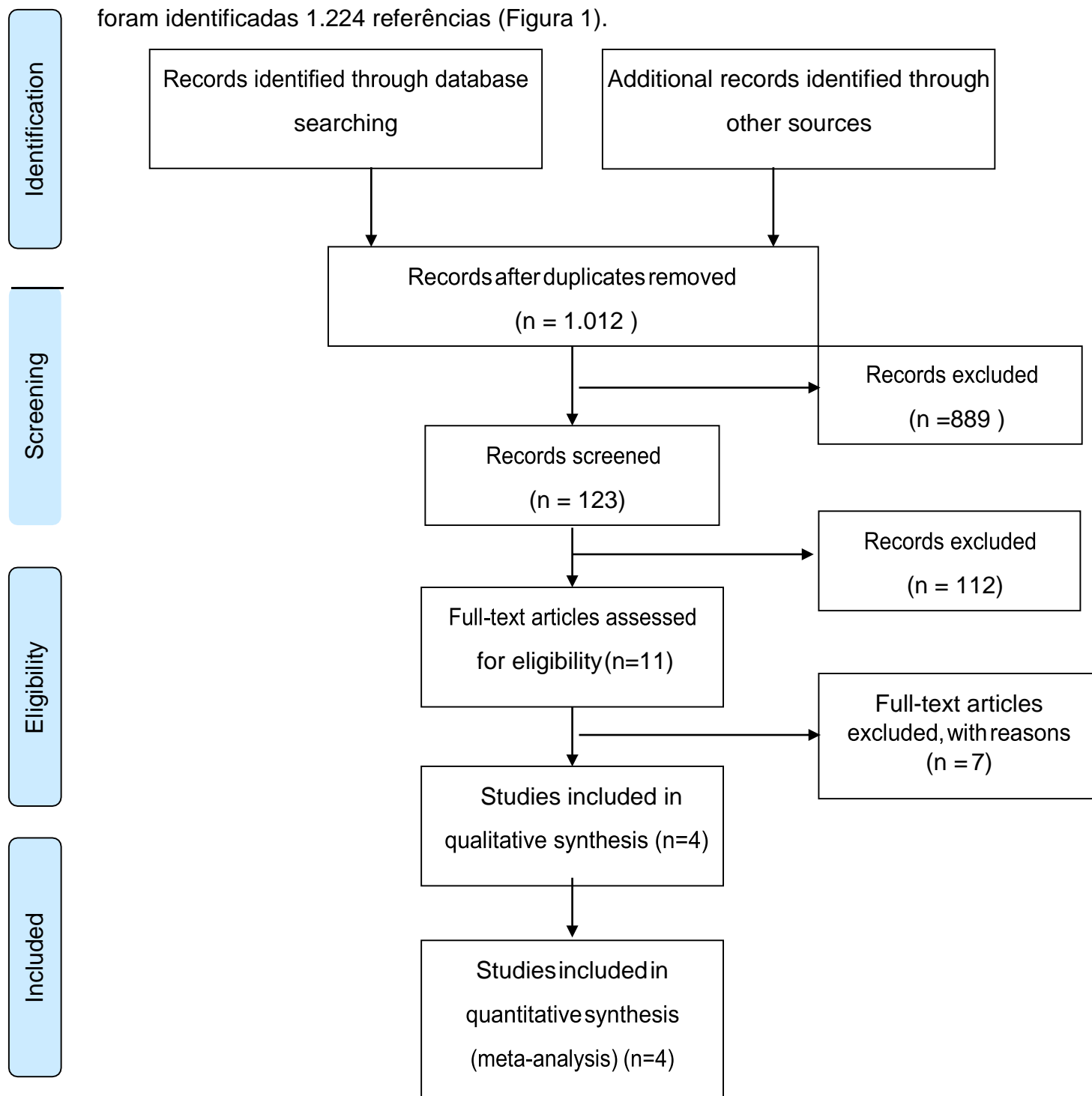


Figura 1 - Fluxograma para identificação de estudos elegíveis

Onze artigos eram potencialmente elegíveis para inclusão na revisão, e por isso foram lidos na íntegra. Após leitura na íntegra, quatro atenderam o critério de inclusão e foram incluídos para essa revisão e metanálise <sup>31-34</sup>. Sete estudos <sup>35-41</sup> foram excluídos e estão expressos no Apêndice 3. Foram excluídos pois um não foi randomizado aleatoriamente <sup>35</sup>, dois estudos receberam a intervenção, ou seja, a suplementação da vitamina D no puerpério (pós-parto) <sup>36,37</sup>, em dois estudos o grupo controle não recebeu placebo e/ou não suplementação <sup>38,39</sup>, um estudo demonstrou apenas dois desfechos de interesse para essa revisão sistemática (glicemia de jejum e concentração de cálcio), porém os dados não foram plausíveis para plotar na metanálise, pois não foram expressos em médias, desvio-padrão e/ou risco relativo, apenas em gráfico, mesmo após contato com autores <sup>40</sup> e a última exclusão ocorreu pois as pacientes foram randomizando com idade gestacional de 13 semanas, sem diagnóstico de DMG segundo critérios da ADA<sup>41</sup>.

#### **2.4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS:**

Os quatro ECR incluídos nesta revisão sistemática totalizaram 220 gestantes, todas diagnosticadas com DMG segundo ADA no período gestacional e suplementadas com vitamina D ou vitamina D mais cálcio durante este período. Em todos os estudos, os grupos controle foram suplementados com placebo na mesma posologia que o grupo intervenção recebeu suplementação de vitamina D.

Todos os estudos foram publicados entre 2013 e 2015 e foram desenvolvidos no Irã. A tabela 1 evidencia o baseline de todos os estudos inseridos nesta revisão sistemática, demonstrando que as idades maternas (em anos), altura materna (cm), peso no início da intervenção (kg), IMC (kg/m<sup>2</sup>) e a concentração de 25 OH Vit D (mg/dL) foram semelhantes entre todos os estudos. A idade em semana gestacional do início da intervenção (em média) foi de 25 semanas em três estudos <sup>32-34</sup> e um estudo não reportou, mas informa que as pacientes foram randomizadas entre 24-28 semanas de gestação<sup>31</sup>.

Todos os estudos apresentaram 6 semanas de seguimento. Três estudos <sup>31,32</sup> e <sup>34</sup> apresentaram critério de inclusão: mulheres grávidas com idades entre 18-40 anos com diagnóstico de DMG (pela ADA) e em um estudo <sup>33</sup> as mulheres deveriam ser primigestas também.

As intervenções presentes foram a vitamina D3, isoladamente ou em combinação com cálcio e os todos os controles eram placebo. As intervenções foram: dois estudos com o recebimento de Cálcio (1.000mg) diariamente por 6 semanas e vitamina D3 em cápsulas (50.000U) duas vezes durante o tratamento, dia 1 e 21º dia<sup>32,34</sup> e em dois estudos a intervenção foi realizada através da cápsula de Vitamina D3 (50.000U) duas vezes durante o tratamento, dia 1 e 21º dia<sup>31,33</sup> (tabela 2).

Tabela 3: Características das pacientes do grupo intervenção e grupo controle (Baseline) dos estudos incluído em uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D em grávidas com GDM

Estudo	Nº pac. randomizados	Idade Materna (anos)	Altura Materna (cm)	Peso inicial (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25 OH Vit D (ng/mL)	Idade Gestacional (semanas)
Asemi, 2014	G1:28 G2:28	G1:28.7±6.0 G2:30.8±6.6 P=NI	G1: 158.1±4.6 G2: 159.9±4.4 P=NI	G1: 73.6±13.0 G2: 78.2±13.6 P=NI	G1: 29.4±4.6 G2: 30.5±4.6 P=NI	G1: 17,24±11.27* G2: 19,62±13,72* P=NI	G1:NI G2:NI IG média: 25,6 ± 1,3 para ambos os grupos
	Asemi, 2015	G1:25 G2:25	G1:31.1±5.5 G2:30.8±6.2 P= 0.88	G1: 160.7±6.7 G2: 159.6±4.5 P= 0.53	G1: 79.0 ± 9.7 G2: 77.8±12.9 P= 0.73	G1: 30.7±3.9 G2: 30.5±4.4 P= 0.86	G1:18.9 ± 14.5 G2:20.9 ± 14.3 P= 0.63
Asemi, 2013		G1:27 G2:27	G1:31.7±5.6 G2:31.8±6.6 P= 0.96	G1: 160.7± 6.8 G2: 159.4± 4.2 P=0.41	G1: 79.3±9.5 G2: 78.3±13.4 P=0.74	G1: 30.9±4.5 G2: 30.7±4.5 P=0.89	G1: 20.44±14.31 G2: 20.41±13.43 P=NI
	Karamali, 2015	G1:30 G2:30	G1:28.7±6.1 G2:31.6±6.3 P=0.06	G1:158.2 ± 6.1 G2:159.9 ±4.3 P=0.14	G1:73.7 ±12.8 G2:78.1 ±13.4 P=0.18	G1:29.4±4.7 G2:30.5 ±4.5 P=0.36	G1:17.3 (±10.9) G2:20.8 (±14.4) P=0.29

Legenda: G1: Intervenção, G2: Controle, NI: Não informado  
\* valores convertidos por 1ng/mL = 2,5 nmol



Tabela 4: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D em mulheres grávidas com GDM:

	First author, year published			
	Asemi, 2014 <sup>32</sup>	Asemi, 2015 <sup>33</sup>	Asemi, 2013 <sup>31</sup>	Karamali, 2015 <sup>34</sup>
<b>Local do estudo</b>	Kashan, Iran	Kashan, Iran	Kashan, Iran	Arak, Iran
<b>Financiamento</b>	Kashan University of Medical Sciences	NI	Kashan University of Medical Sciences	Arak University of Medical Sciences
<b>Número de participantes</b>	56	45	54	60
<b>Idade</b>	G1: 28.7±6.0 G2: 30.8±6.6 P=NI	G1: 31.1 ± 5.5 G2: 30.8 ± 6.2 P= 0.88	G1: 31.7 ± 5.6 G2: 31.8 ± 6.6 P= 0.96	G1:28.7 (±6.1) G2:31.6 (±6.3) P=0.06
<b>Duração do tratamento</b>	6	6	6	6
<b>Critério de inclusão</b>	♀ grávidas de 18 a 40 anos com diagnóstico de DMG (by ADA*).	♀ grávidas primigestas de 18 e 40 anos diagnosticadas com DMG (by ADA**)	♀ grávidas de 18 a 40 anos com diagnóstico de DMG (by ADA**).	Pregnant women aged 18-40 years with diagnosis of GDM (by ADA*).
<b>Grupo de exclusão</b>	Gestantes com ruptura prematura da membrana, descolamento de placenta, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica, hipotireoidismo, infecção do trato urinário, doenças renais, doenças hepáticas, condições de vida estressantes, fumantes, uso de terapia com estrogênio não foram incluídas no estudo. Excluímos aquelas que iniciaram terapia com insulina durante a intervenção.	Gestantes com ruptura prematura da membrana, descolamento de placenta, pré-eclâmpsia, hipotireoidismo, infecção do trato urinário, doenças renais, doenças hepáticas, fumantes, uso de terapia com estrogênio não foram incluídas no estudo. Excluímos aquelas que iniciaram terapia com insulina durante a intervenção.	Gestantes com ruptura prematura da membrana, descolamento de placenta, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipotireoidismo, infecção do trato urinário, doenças renais, doenças hepáticas, fumantes, uso de terapia com estrogênio não foram incluídas no estudo. Excluímos aquelas que iniciaram terapia com insulina durante a intervenção.	Gestantes com ruptura da membrana, gravidez gemelar, diagnóstico de anormalidades congênitas fetais, uso de drogas ilícitas, suplementação com cálcio e / ou vitamina D desde o último momento menstrual, deficiente de insulina, tabagistas e gestantes portadoras de doenças renais.
<b>Grupo de tratamento</b>	G1: Carbonato de Cálcio (1.000 mg) diário e cápsula de vitamina D3 (50.000U) duas vezes durante o tratamento, no 1º dia e no 21º dia de intervenção (n = 28) G2: Placebo de Cálcio diário e duas vezes placebo de Vitamina D3 durante tratamento, no 1º dia e no 21º dia de intervenção (n = 28)	G1: Vitamina D3 (50.000 U) duas vezes durante o tratamento, no 1º dia e no 21º dia de intervenção (n = 25). G2: Placebo de Vitamina D duas vezes durante o tratamento, no 1º dia e no 21º dia (n = 25).	G1: Vitamina D3 (50.000 U) duas vezes durante o tratamento, no 1º dia e no 21º dia de intervenção (n = 27). G2: Placebo de Vitamina D duas vezes durante o tratamento, no 1º dia e no 21º dia (n = 27).	G1: Carbonato de Cálcio (1.000 mg) diário e cápsula de vitamina D3 (50.000U) duas vezes durante o tratamento, no 1º dia e no 21º dia de intervenção (n = 30). G2: Placebo de Cálcio diário e duas vezes placebo de Vitamina D3 durante tratamento, no 1º dia e no 21º dia de intervenção (n = 30).
<b>Desfechos Primários</b>	Vitamina D (nmol / L) -Cálcio (mol / L) -FPG (mol / L) -Insulina (mol / L) -HOMA-IR -HOMA-B - QUICKI -Cholesterol total (mmol / L) - Triacylglycerol (mmol / L) -LDL cholesterol (mmol / l) -HDL cholesterol (mmol / l) -Total: HDL-cholesterol -hs-CRP (ng / ml) -NO (mmol / l) -TAC (mmol / L) -GSH (mmol / L) - MDA (mmol / L)	-Caesarean -Need of insulin therapy after the intervention -Pre eclampsia -RN polyhydramnio -Maternal hospitalization -Premature birth -Macrosomia > 4000 gr Gestational gestation(wk) - Weight of the RN (g) -RN height (cm) -RN head cephalic (cm) - Weight index (kg/m3) -1-min Apgar -5 min Apgar -Hospitalization of the Newborn -Newborn Hypoglycemia -Mother's weight (g) -IMC (kg / m²)	-Vitamin D (ng / ml) -calcium (mg / dl) -FPG (mg / dl) Inulin (mIU / ml) -HOME-IR -HOMA-B -QUICKI -Total cholesterol (mg/dl) -Tyrglycerides (mg/dL) - LDL cholesterol (mg/dL) - HDL Cholesterol (mg/dl) -Total: HDL-cholesterol -hs-CRP (ng / ml) -TAC (mmol / L) -GSH (mmol / L) Maternal health -IMC(kg / m²)	- Vitamin D - Caesarean -Need of insulin therapy after the intervention -Pre eclampsia -RN polyhydramnio -Maternal hospitalization -Premature birth - Macrosomia > 4000 gr - Gestational age (wk) - Weight of the RN (g) -RN height (cm) - Newborns' head circumference (cm) -1-min Apgar -5 min Apgar - Newborns hospitalization - Newborns' hypoglycemia - Newborns' hyperbilirubinemia

Legenda: G1: Intervention, G2: Control, NI: Not Informed. \*American Diabetes Association guidelines: Rastreamento para DMG utilizando estratégia de um passo -> realização do teste oral de sobrecarga com 75g de glicose (TTG75g), entre 24-28 semanas de gestação em mulheres não previamente diagnosticadas com diabetes evidente, avaliando a concentração de glicose plasmáticas em jejum (noturno de 8 horas), uma e duas horas após a ingestão com medição de glicose no plasma. O diagnóstico de DMG é realizado quando qualquer um dos valores de glicose no plasma são atingidos ou excedidos, sendo jejum: 92 mg/dL (5,1 mmol/L), 1 hora: 180 mg/dL (10,0 mmol/L) e 2 horas: 153 mg/dL (8,5 mmol/L). \*\*American Diabetes Association guidelines: Rastreamento para DMG utilizando estratégia de dois passos -> realização do teste oral de sobrecarga com 50g de glicose (TTG50g) entre 24-28 semanas de gestação, não jejum, com medição de glicose plasmática em 1 hora. Após 1 hora se valores de glicose no plasma ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/L), proceder teste oral de sobrecarga com 100g de glicose (TTG100g), medidos em jejum, 1 hora, 2 horas e 3 horas após a sobrecarga de glicose. O diagnóstico de DMG é confirmado com a alteração de ao menos dois dos quatro parâmetros a seguir se atingidos ou excedidos; Jejum: 95 mg/dL (5,3 mmol/L), 1 hora: 180 mg/dL (10,0 mmol/L), 2 horas: 155 mg/dL (8,6 mmol/L) e 3 horas: 140 mg/dL (7,8 mmol/L).



Asemi e colaboradores <sup>32</sup> realizaram no Irã um ECR com 56 gestantes portadoras do diagnóstico de DMG entre 24-28 semanas de gestação e idade entre 18 a 40 anos, para avaliar os efeitos da suplementação de cálcio e vitamina D no estado metabólico dessas gestantes. O grupo intervenção (n: 25) foi suplementado com cálcio-vitamina D ao passo que o grupo controle (n: 26) recebeu placebo na mesma posologia. As gestantes do grupo intervenção receberam 1.000 mg de cálcio por dia e uma cápsula de 50.000 U de vitamina D3 duas vezes durante o estudo (na inclusão ao estudo e no 21º dia de acompanhamento) e o grupo controle recebeu os placebos nos mesmo horários. As gestantes foram acompanhadas durante seis semanas e a coleta das amostras de sangue em jejum foram realizadas na inclusão da paciente no estudo e na sexta semana de acompanhamento. Os achados demonstraram que após a administração de suplementos de cálcio e vitamina D, houve redução significativa da glicemia de jejum ( $-0.89 \pm 0.69$  vs  $+0.26 \pm 0.92$  mmol/l,  $p < 0.001$ ), nos níveis séricos de insulina ( $-13.55 \pm 35.25$  vs  $+9.17 \pm 38.50$  pmol/l,  $p = 0.02$ ) e HOMA-IR ( $-0.91 \pm 1.18$  vs  $+0.63 \pm 2.01$ ,  $p = 0.001$ ) e um aumento significativo em QUICKI ( $+0.02 \pm 0.03$  vs  $-0.002 \pm 0.02$ ,  $p = 0.003$ ) em comparação com placebo. Além disso, uma redução significativa no colesterol LDL sérico ( $-0.23 \pm 0.79$  vs  $+0.26 \pm 0.74$  mmol/L,  $p = 0.02$ ) e colesterol total: relação HDL-colesterol ( $-0.49 \pm 1.09$  vs  $+0.18 \pm 0.37$ ,  $p = 0.003$ ) e uma elevação significativa nos níveis de colesterol HDL ( $+0.15 \pm 0.25$  vs  $-0.02 \pm 0.24$  mmol/l,  $p = 0.01$ ) foram observadas após a intervenção no grupo cálcio-vitamina D em comparação ao grupo placebo. A suplementação de cálcio e vitamina D resultou em um aumento significativo da glutatona ( $+51.14 \pm 131.64$  vs  $-47.27 \pm 203.63$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0.03$ ) e impediu um aumento nos níveis de malondialdeído ( $+0.06 \pm 0.66$  vs  $+0.93 \pm 2.00$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0.03$ ) em comparação com o placebo. Diante dos achados, os autores concluíram que a suplementação de cálcio e vitamina D em mulheres com GDM apresenta efeitos benéficos em seu perfil metabólico.

O mesmo grupo de pesquisa, com a autoria novamente de Asemi <sup>33</sup> desenvolveu um estudo para avaliar o efeito da suplementação de vitamina D nos desfechos gestacionais relevantes de mulheres grávidas com DMG. O ECR incluiu 45 mulheres grávidas diagnosticadas com GDM entre 24-28 semanas de gestação. As gestantes foram aleatoriamente randomizadas para serem suplementadas com vitamina D ou placebo. Os indivíduos do grupo intervenção (n:22) receberam 50.000

UI de vitamina D3 em cápsulas 2 vezes durante o estudo: no dia da inclusão e no 21º dia de intervenção e o grupo controle (n:23) foi suplementado com placebo simultaneamente ao grupo intervenção. As gestantes foram acompanhadas durante seis semanas. O estudo considerou desfechos clínicos relevantes e constatou que a suplementação de vitamina D, em comparação ao placebo, resultou na diminuição de recém-nascido polihidramnios (0% vs. 17.4%,  $p=0.04$ ), hiperbilirrubinemia infantil (27.3% vs. 60.9%,  $p = 0,02$ ) e hospitalização dos mesmos (60.9% vs 27.3%,  $p=0.02$ ), favorecendo o grupo suplementado.

Asemi e colaboradores<sup>31</sup> objetivaram demonstrar o efeito da suplementação da vitamina D no estado metabólico no DMG. Deste modo, o ECR foi realizado com 54 gestantes onde a intervenção recebeu (n:27) cápsulas contendo 50.000 UI de vitamina D3 duas vezes durante o estudo (no início e no 21º dia da intervenção) e o grupo controle (n: 27) foi suplementado com placebo ao mesmo tempo que o grupo intervenção. Os desfechos considerados foram laboratoriais e constataram primeiramente que a suplementação de vitamina D resultou em aumento das concentrações séricas de 25-hidroxivitaminas D em comparação ao placebo ( $+18.5 \pm 20.4$  vs  $+0.5 \pm 6.1$  ng/mL,  $P <0.001$ ). O grupo suplementado apresentou diminuição referente as concentrações de glicose plasmática em jejum ( $-17.1 \pm 14.8$  vs  $-0.9 \pm 16.6$  mg/dL,  $P <0.001$ ), níveis de insulina ( $-3.08 \pm 6.62$  vs  $+1.34 \pm 6.51$   $\mu$ UI/mL;  $P = 0.01$ ), e resistência à insulina ( $-1.28 \pm 1.41$  vs  $+0.34 \pm 1.79$ ;  $P <0.001$ ). Houve um aumento significativo no Índice Quantitativo de Verificação de Sensibilidade à Insulina ( $+0.03 \pm 0.03$  vs  $-0.001 \pm 0.02$ ;  $P = 0.003$ ) em comparação com ao placebo. Uma redução significativa nas concentrações do colesterol total ( $-11.0 \pm 23.5$  vs  $+9.5 \pm 36.5$  mg / dL;  $P = 0.01$ ) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ( $-10.8 \pm 22.4$  vs  $+10.4 \pm 28.0$  mg / dL;  $P = 0.003$ ) favorecendo o grupo suplementado. Em conclusão, os autores sugerem que a suplementação de vitamina D em mulheres grávidas com DMG apresentou efeitos benéficos sobre a glicemia e as concentrações totais de LDL e colesterol, no entanto não afetou a inflamação e o estresse oxidativo.

Karamali e colaboradores<sup>34</sup> visaram identificar desfechos clínicos relevantes em gestantes com DMG que foram suplementadas com cálcio e vitamina D durante a gestação. O ECR incluiu 60 gestantes e o grupo intervenção recebeu 1000 mg de cálcio diário (durante 6 semanas) e duas cápsulas contendo 1250  $\mu$ g (50.000 UI) de colecalciferol (vitamina D) durante o estudo (no início e no 21º dia da intervenção) e o

grupo intervenção (n: 30), recebeu placebo ao mesmo tempo que o grupo intervenção, ou seja, placebos de cálcio diariamente e placebo da vitamina D (no início e no 21º dia da intervenção). Os resultados demonstraram que houve diminuição significativa na taxa de cesariana (23.3% vs. 63.3%,  $P=0.002$ ) e internação materna (0 vs.13.3%,  $P=0.03$ ) no grupo suplementado em comparação ao grupo placebo. Houve ausência de macrossomia entre os recém-nascidos do grupo suplementado, ao passo que no grupo controle houve taxa de 13.3% ( $P=0.03$ ). Diminuição de recém-nascido com hiperbilirrubinemia (20.0% vs 56.7%,  $P=0.03$ ) e hospitalização de recém-nascido (20.0% vs. 56.7%,  $P=0.03$ ) também foram observados no grupo suplementado quando comparado ao grupo controle. Deste modo, os autores concluíram que a suplementação de cálcio e vitamina D traz benefícios importantes para os recém-nascidos de mães suplementadas.

#### **2.4.3 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (FIGURAS 2 E 3)**

A avaliação de risco de viés é mostrada nas Figuras 2 e 3. Dos 4 estudos incluídos, um apresentou baixo risco de viés em todos os domínios <sup>31</sup>, dois estudos apresentaram alto risco de viés para ocultação de alocação <sup>32,34</sup> e um apresentou risco de viés indeterminado para cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos e relato de desfecho seletivo <sup>33</sup>.

No que se refere ao processo de randomização, Asemi 2013, 2014, 2015 e Karamali 2015 utilizaram uma lista numérica aleatória gerada por um sistema de computador deste modo, sendo classificados como baixo risco.

Em relação ao sigilo de alocação, o mesmo foi adequado (baixo risco de viés) em dois estudos (Asemi 2013 e 2015), onde após contato com autor, houve constatação que uma enfermeira treinada era cega para os grupos e ela realizou a distribuição dos recipientes de drogas com aparência idêntica. Em Asemi 2014 e Karamali 2015, a enfermeira atuante na clínica de maternidade, não estava cega à intervenção e atribuiu os participantes aos grupos, deste modo sendo classificado como alto risco de viés neste quesito.

Quanto à análise cega dos desfechos, os estudos relataram que a análise foi cega em Asemi 2013, 2014 (baixo risco de viés). O estudo de Karamali também foi



classificado como baixo risco após contato com o autor, que esclareceu que a análise foi cega também. O estudo de Asemi 2015 não reportou nenhuma informação a respeito (risco indeterminado).

Em relação às perdas, as mesmas foram justificadas e analisadas por intenção de tratar em dois estudos (Asemi 2013 e 2014) e no estudo de Karamali 2015 não houve perdas, sendo os três estudos classificados como baixo risco de viés. Em Asemi 2015, ele teve 3 perdas no grupo intervenção e 2 perdas no controle. As perdas estão balanceadas e os motivos foram esclarecidos, porém as perdas foram provenientes de desfechos considerados no trabalho, deste modo ficando incerto seu risco de viés neste quesito.

Quanto ao relato seletivo de desfecho, todos os estudos (Asemi 2013, 2014, 2015 e Karamali 2015) reportaram o protocolo de registro publicado previamente em *www.irct.ir*. Nos estudos de Asemi 2014, Karamali 2015 e Asemi 2013 os desfechos analisados e reportados nos artigos foram os mesmos propostos inicialmente no protocolo. Em Asemi 2015 o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados de acordo com o objetivo proposto, porém reportou o mesmo registro de protocolo que Asemi 2013, tendo seu risco de viés classificado incerto para este domínio.

Em todos os estudos incluídos não foram encontrados outros possíveis vieses.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asemi 2013	+	+	+	+	+	+	+
Asemi 2014	+	-	+	+	+	+	+
Asemi 2015	+	+	+	?	?	?	+
Karamali 2015	+	-	+	+	+	+	+

Figura 2 - Resumo dos Riscos de Viés: avaliação dos autores de cada risco de viés incluído no estudo

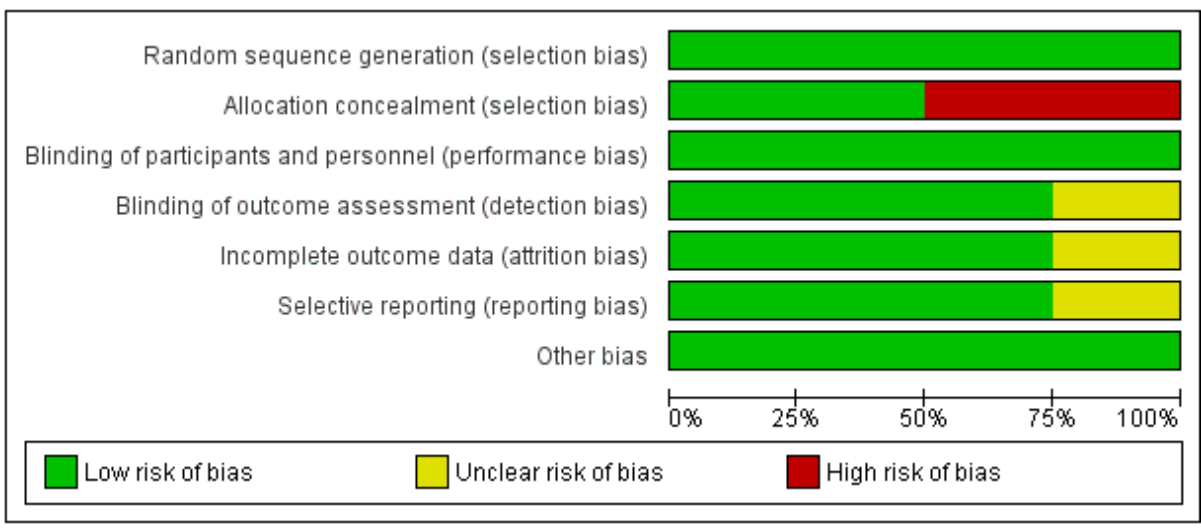


Figura 3 - Risco de Viés: avaliação pelos autores de cada risco de viés dos estudos incluídos, apresentados em porcentagem.

#### 2.4.4 METANÁLISE DOS RESULTADOS:

Para os desfechos primários maternos de mortalidade (morte durante a gravidez ou no prazo de 42 dias após o parto), hipertensão arterial gestacional, efeitos colaterais da hipertensão e/ou eventos adversos (hipercalcemia, cálculo renal, entre outros) e os neonatais de morte (no prazo de 28 dias após o parto), natimorto, baixo peso ao nascer (<2.500g) e infecção neonatal (infecções respiratórias no prazo de 28 dias após o parto) não foram localizados estudos que possibilitassem análise estes desfechos.

Para o desfecho secundário de hemoglobina glicada, não foram encontrados estudos que analisaram este desfecho.

A frequência da pré-eclâmpsia foi verificada por Asemi (2015) e Karamali (2015), com ausência de heterogeneidade e não houve diferença significativa entre o grupo suplementação e sem suplementação (Figura 4):

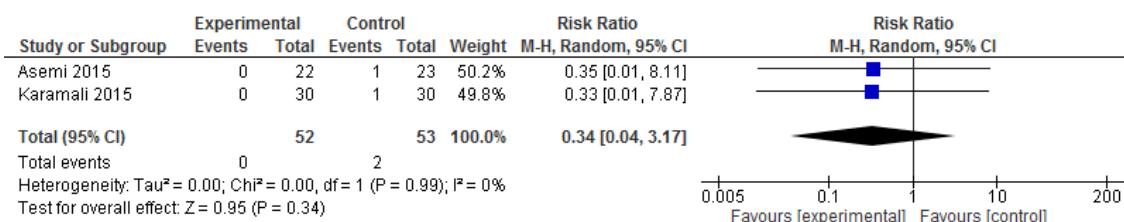


Figura 4 Metanálise da frequência da pré-eclâmpsia.

A frequência de recém-nascidos prematuro (gestação inferior a 37 semanas) foi verificada por Asemi (2015) e Karamali (2015) e não houve heterogeneidade e não houve diferença significativa entre o grupo suplementado e não suplementado (Figura 5):

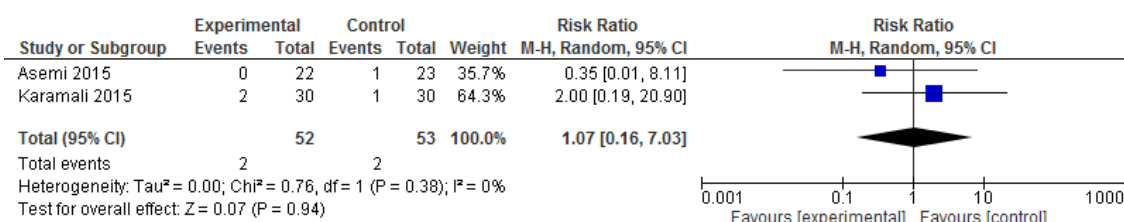


Figura 5 - Metanálise da frequência de prematuridade

A frequência de cesarianas foi verificada por Asemi (2015) e Karamali (2015), com heterogeneidade média (I<sup>2</sup>=66%) e não houve diferença significativa entre o grupo suplementação e sem suplementação (Figura 6):



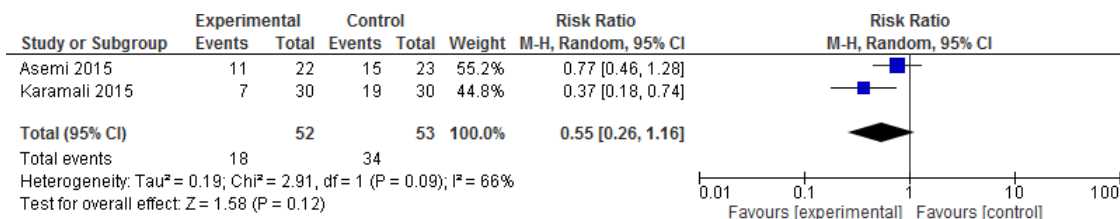


Figura 6 - Metanálise da Frequência de Cesarianas

O Apgar de 5' foi verificado por Asemi (2015) e Karamali (2015), com alta heterogeneidade (I<sup>2</sup>=94%) e não houve diferença significativa entre o grupo suplementação e sem suplementação (Figura 7):

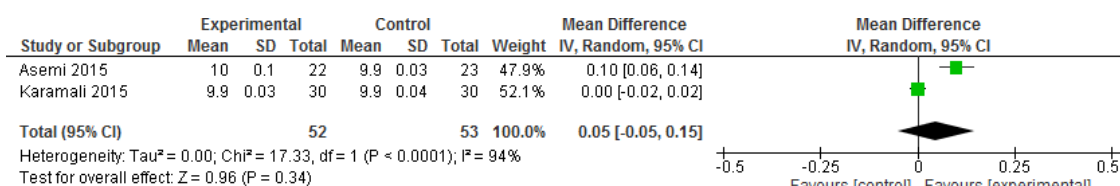


Figura 7 - Metanálise do Apgar de 5'

A diminuição da glicemia de jejum no final do estudo foi verificada por Asemi (2013) e Asemi (2014) e apresentou diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo suplementado (MD:-18.64 [-24.31, -12,97] p<0.00001), sem presença de heterogeneidade (Figura 8):

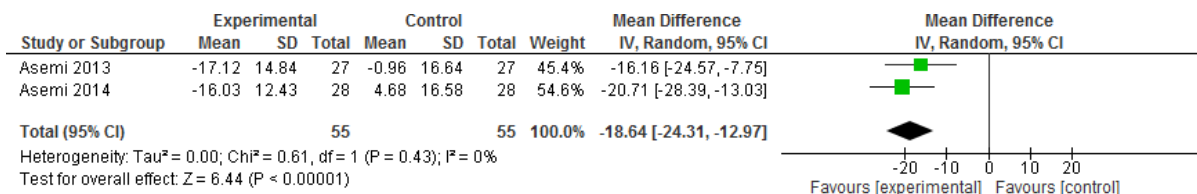


Figura 8 - Metanálise da diminuição da glicemia de jejum no final do estudo

A variação do perfil lipídico foi verificada por Asemi (2013) e Asemi (2014), com alta heterogeneidade (I<sup>2</sup>=76%) e não houve diferença significativa entre o grupo suplementação e sem suplementação (Figura 9):

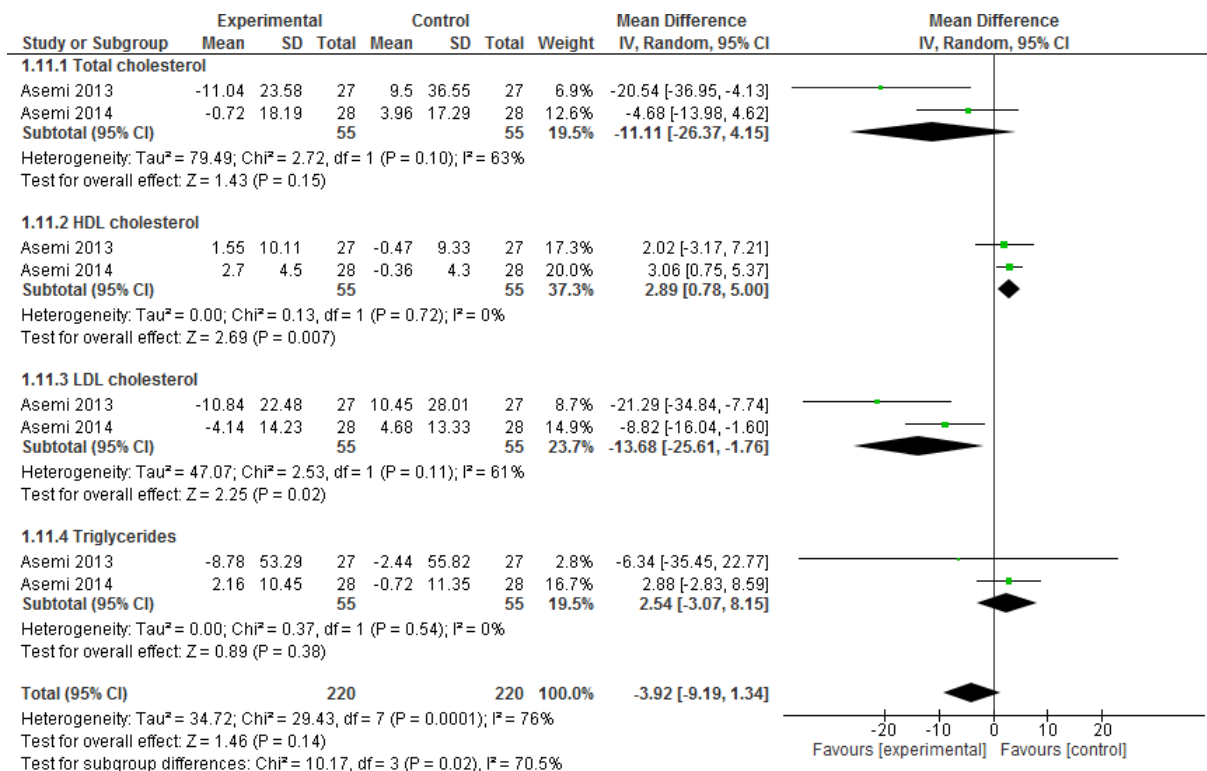


Figura 9 - Metanálise da variação de perfil lipídico

HOMA-IR e HOMA-B foram verificados por Asemi (2013) e Asemi (2014) e apresentaram diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo suplementado (MD:-1.59 [-2.20, -0.98] p<0.00001), sem presença de heterogeneidade (Figura 10):

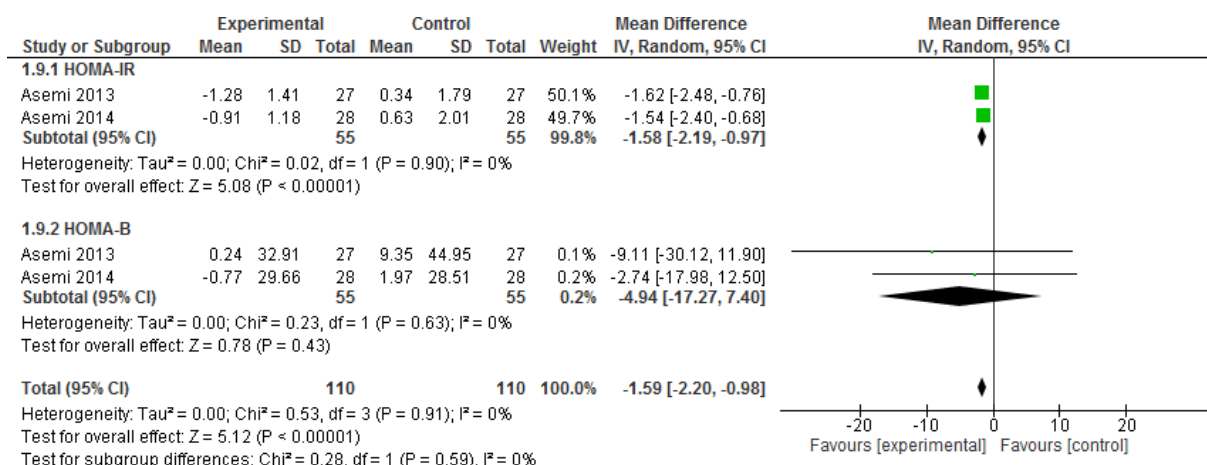


Figura 10 - Metanálise de HOMA-IR e HOMA-B

A concentração da vitamina D materna no final do estudo, medida por todos os autores<sup>31-34</sup>, a metanálise detectou que houve diferença significativa entre o grupo

suplementado (intervenção) e controle, havendo maior concentração de vitamina D no grupo intervenção (MD: 16.63 [11.46,21.80],  $p < 0.00001$ ), sem presença de heterogeneidade (Figura 11):

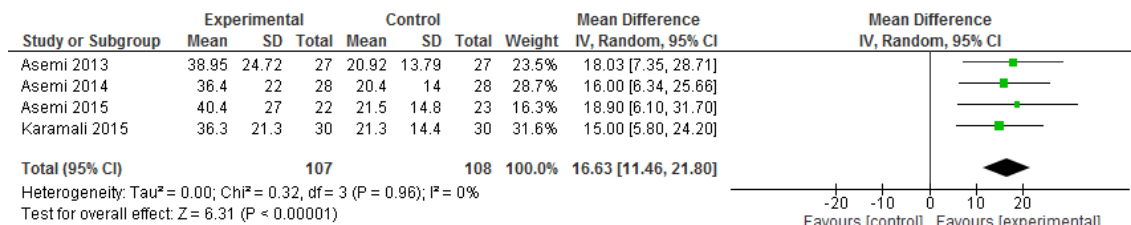


Figura 11 - Metanálise da concentração da vitamina D materna no final do estudo

Em relação a mudança de concentração da vitamina D materna no final do estudo, medida por todos os autores 30-33, a metanálise detectou que houve diferença significativa entre o grupo suplementado (intervenção) e controle, havendo maior concentração de vitamina D no grupo intervenção (MD: 18.82 [14.95, 22.68],  $p < 0.00001$ ), sem presença de heterogeneidade (Figura 12):

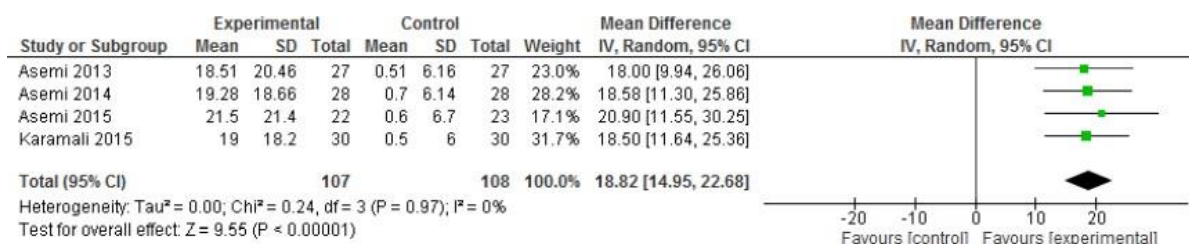


Figura 12 - Metanálise da mudança da concentração da vitamina D materna no final do estudo

A metanálise referente a concentração do cálcio sérico materno no final do estudo, medida por Asemi (2013; 2014) e Karamali (2015), detectou que houve diferença significativa entre o grupo suplementado (intervenção) e controle, havendo maior concentração de cálcio sérico no grupo intervenção (MD: 0.60 [0.29,0.60],  $p = 0.0002$ ), sem presença de heterogeneidade ( $I^2 = 0\%$ ) (Figura 13):

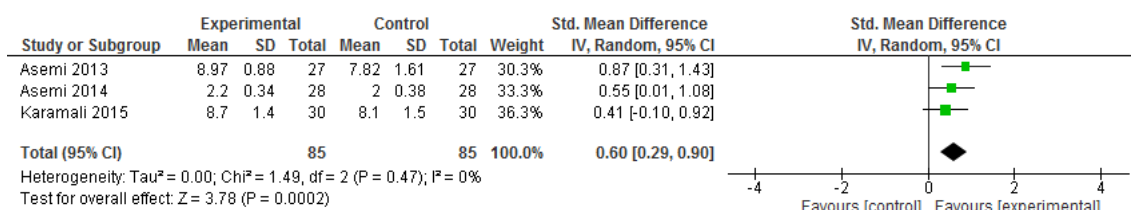


Figura 13 - Metanálise de concentração final do cálcio sérico materno

A mudança de IMC materna foi verificada por Asemi (2015) e Karamali (2015), e não houve heterogeneidade e também não houve diferença significativa entre o grupo suplementação e sem suplementação (Figura 14):

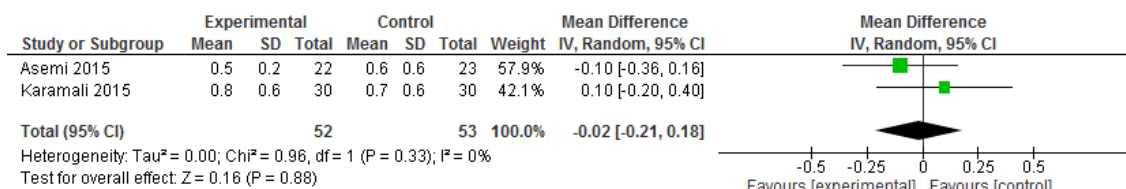


Figura 14 - Metanálise da mudança de Índice de massa corporal materna (IMC)

As complicações do recém-nascido, como polidrâmnio e ocorrência de hiperbilirrubinemia foram mensuradas por Asemi (2015) e Karamali (2015), evidenciando que houve diferença significativa entre os grupos suplementados (intervenção) e controle. A frequência de recém-nascidos com hiperbilirrubinemia, mostrou que houve diferença significativa entre os grupos suplementados (intervenção) e controle, com maior frequência nos recém-nascidos do grupo controle, deste modo favorecendo o grupo intervenção (MD: 0.40 [0.23,0.68], p = 0.0009), sem heterogeneidade (I<sup>2</sup> = 0%) (Figura 15):

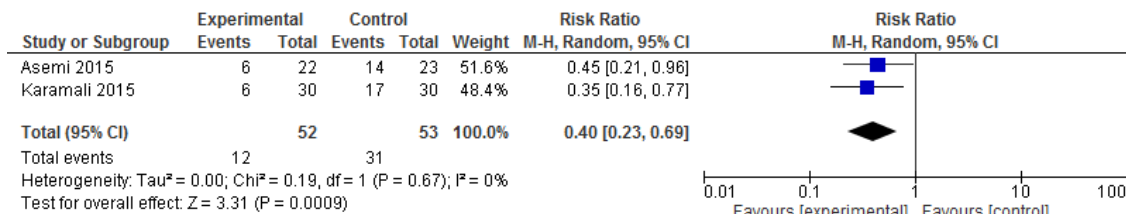


Figura 15 - Metanálise das complicações no recém-nascido (ocorrência de hiperbilirrubinemia)

A frequência de recém-nascidos polidrâmnios, medida por Asemi (2015) e Karamali (2015), mostrou que houve diferença significativa entre os grupos suplementados (intervenção) e controle, com maior frequência nos recém-nascidos do grupo controle, deste modo favorecendo o grupo intervenção (MD: 0.17 [0.03,0.89], p=0.04), sem heterogeneidade (I<sup>2</sup> = 0%) (Figura 16):

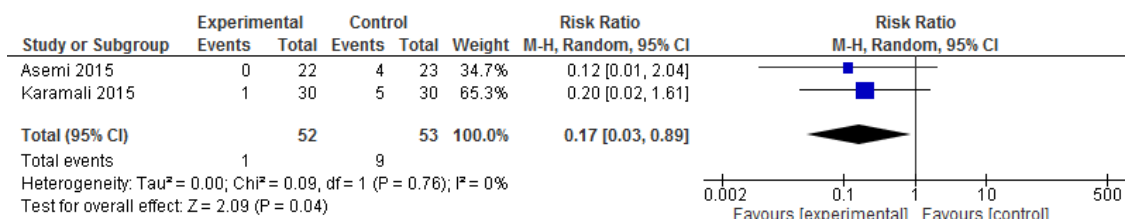


Figura 16 - Metanálise das complicações no recém-nascido (polidrâmnio)

Asemi (2015) e Karamali (2015) verificaram a frequência de necessidade de insulina após a intervenção entre os grupos, e não houve heterogeneidade e nem diferença significativa entre o grupo suplementado e não suplementado (Figura 17):

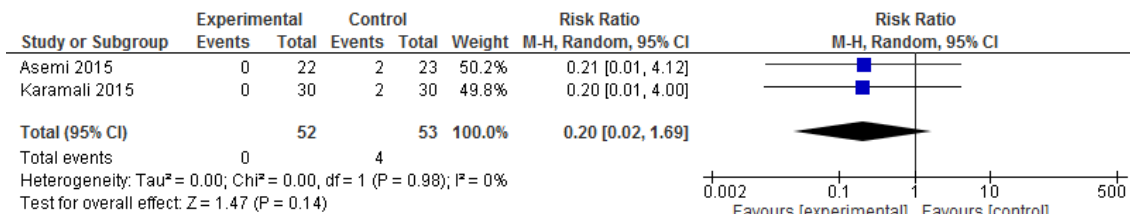


Figura 17 - Metanálise da frequência da necessidade de insulina após a intervenção

Em relação a necessidade de hospitalização materna, medida por Karamali (2015) e Asemi (2015), a metanálise detectou que houve diferença significativa entre o grupo suplementado (intervenção) e controle, favorecendo o grupo intervenção (MD: 0.13 [0.02,0.98], p=0.05), com ausência de heterogeneidade (I<sup>2</sup>=0%) (Figura 18).

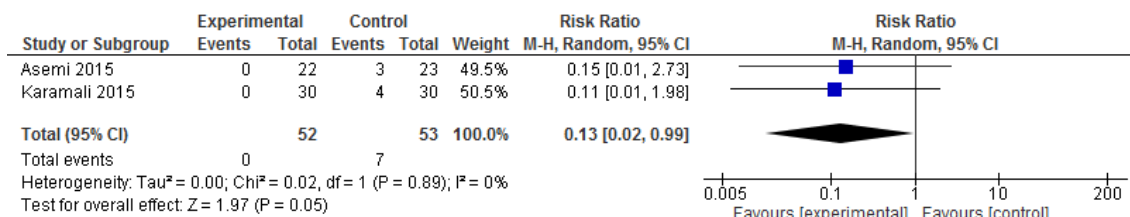


Figura 18 - Metanálise da necessidade de hospitalização materna

A frequência de recém-nascido hospitalizado, medidos por Asemi (2015) e Karamali (2015), detectou que houve diferença significativa entre o grupo suplementado (intervenção) e controle, havendo maior frequência de recém-nascido hospitalizado no grupo controle (MD: 0.40 [0.23, 0.68], p=0.0008), deste modo favorecendo o grupo intervenção, sem presença de heterogeneidade (I<sup>2</sup>= 0 %) (Figura 19):

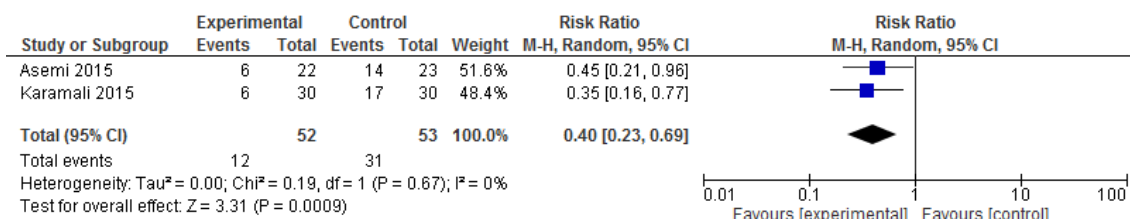


Figura 19 - Metanálise da frequência de recém-nascido hospitalizado

A frequência de recém-nascidos macrossômicos foi verificada por Asemi (2015) e Karamali (2015) e não houve heterogeneidade e também não houve diferença significativa entre o grupo suplementado e não suplementado (Figura 20):

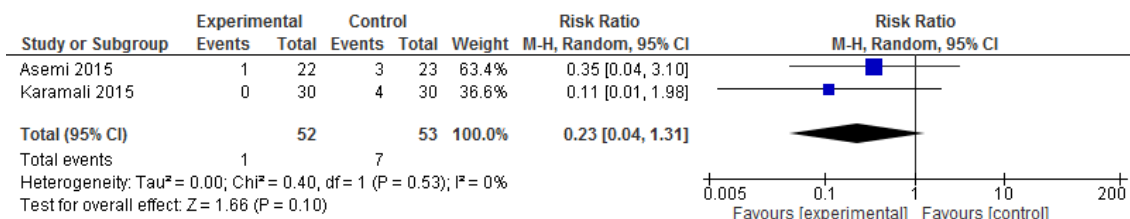


Figura 20 - Metanálise da frequência de recém-nascidos macrossômicos

### 2.4.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O GRADE

As avaliações da qualidade da evidência das intervenções foram aplicadas para os desfechos primários e secundários clínicos possíveis de análise, sendo os maternos: pré-eclâmpsia, nascimento prematuro (gestação inferior a 37 semanas), parto cesárea. Após análise com a ferramenta GRADE, a qualidade da evidência foi muito baixa para todos os desfechos, pois pré-eclâmpsia e prematuridade apresentaram deficiência no quesito risco de viés, imprecisão, com intervalo de confiança extenso, provavelmente devido à baixa amostragem de pacientes inseridas no estudo e viés de publicação. Para o desfecho cesárea, houve deficiência em risco de viés, inconsistência devido à heterogeneidade e viés de publicação.

O desfecho primário neonatal como Apgar < 7 no 5' também obteve qualidade da evidência muito baixa, pois apresentou deficiência no quesito risco de viés, inconsistência e viés de publicação.

Os desfechos secundários clínicos e passíveis de análise foram complicações no RN, frequência de necessidade de insulina, hospitalização materna e hospitalização do RN, sendo todos com qualidade da evidência muito baixa. Os desfechos hospitalização materna e hospitalização do RN apresentaram déficit nos





domínios risco de viés, evidência indireta e viés de publicação. O domínio viés de publicação foi rebaixado em um ponto, pois a busca evidenciou pequeno número de estudos, além de incluírem amostragem pequena de gestantes. O desfecho frequência de necessidade de insulina também apresentou déficit no domínio imprecisão (Tabela 7).

Tabela 5 Apresentação da qualidade da evidência pelo GRADE dos principais desfechos estudados:

Desfechos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Efeito Relativo da Intervenção (MD/CI)	Número de Estudos/ Participantes	Qualidade da Evidência
Pré eclampsia	Sim(-1)	Não	Não	Sim(-1)	Sim(-1)	n <sup>o</sup> = 0.34 (0.04-3.17)	2/105	⊕○○○ MUITO BAIXA
Prematuridade	Sim(-1)	Não	Não	Sim(-1)	Sim(-1)	n <sup>o</sup> = 1.02 (0.18-5.71)	2/105	⊕○○○ MUITO BAIXA
Cesária	Sim(-1)	Sim(-1)	Não	Não	Sim(-1)	n <sup>o</sup> = 0.55 (0.26-1.16)	2/105	⊕○○○ MUITO BAIXA
Apgar 5'	Sim(-1)	Sim(-1)	Não	Não	Sim(-1)	n <sup>o</sup> = 0.05 (-0.05-0.15)	2/105	⊕○○○ MUITO BAIXA
Frequência de necessidade de insulina	Sim(-1)	Não	Sim	Sim(-1)	Sim(-1)	n <sup>o</sup> = 0.20 (0.02-1.69)	2/105	⊕○○○ MUITO BAIXA
Hospitalização materna	Sim(-1)	Não	Sim	Não	Sim(-1)	n <sup>o</sup> = 0.13 (0.02-0.98)	2/105	⊕○○○ MUITO BAIXA
Hospitalização do RN	Sim(-1)	Não	Sim	Não	Sim(-1)	n <sup>o</sup> = 0.40 (0.23-0.68)	2/105	⊕○○○ MUITO BAIXA

Legenda: CI: Confidence interval; MD: Mean difference;



## DISCUSSÃO:

Realizamos uma revisão sistemática e metanálise para avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D em gestantes portadoras do DMG através da análise de parâmetros maternos e neonatais. O protocolo da revisão foi publicado inicialmente e os desfechos foram mantidos de acordo com o previsto. Para complementar os desfechos inicialmente idealizados, foram analisados alguns desfechos clínicos relevantes maternos e neonatais.

Não há consenso entre as organizações sobre os níveis de referência de vitamina D. Os valores de normalidade da 25 (OH) D vêm sendo discutido há algum tempo pelas Sociedades. O Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) define parâmetros de vitamina D maior do que 20 ng/mL como desejável para população geral saudável e entre 30 e 60 ng/mL é o recomendado para grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-variátricos. Níveis entre 10 e 20 ng/mL é considerado baixo com risco de aumentar remodelação óssea e, com isso, perda de massa óssea, além do risco de osteoporose e fraturas e menor do que 10 ng/mL muito baixa e com risco de evoluir com defeito na mineralização óssea, que é a osteomalácia, e raquitismo<sup>42</sup>.

A deficiência de vitamina D é altamente prevalente durante a gravidez. Uma revisão sistemática sugeriu que a suplementação de vitamina D durante a gravidez normoglicêmica possa reduzir o risco de desfechos gestacionais adversos. Diante deste cenário, objetivou verificar os efeitos da suplementação oral de vitamina D (isolada ou em combinação com outras vitaminas e minerais) durante a gravidez em níveis maternos de 25 (OH) D e risco de desenvolver pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, nascimento pré-termo, tolerância à glicose alterada, cesariana, hipertensão gestacional e outras condições adversas. Seus resultados demonstram que suplementar mulheres grávidas normoglicêmicas com vitamina D elevou a níveis significativamente de 25 (OH) D das gestantes suplementadas se comparadas ao placebo em 21.88 ng/mL (IC 95%, 36,6-72,9), porém os demais resultados foram inconsistentes. Concluiu ainda que a suplementação de vitamina D, com ou sem cálcio, pode estar relacionada ao menor risco de pré-eclâmpsia, mas são necessários mais estudos para confirmar a hipótese<sup>16</sup>. Esses resultados estão em concordância



com os nossos, pois tendo em vista os resultados dos desfechos primários maternos, não houve diferença significativa na ocorrência de pré-eclâmpsia, nascimento prematuro (gestação inferior a 37 semanas) e parto cesárea entre o grupo suplementado e não suplementado. Em nosso estudo, após a suplementação, o grupo intervenção apresentou média de 16.63 [11.46, 21.80] superior ao grupo controle e evidenciou que as concentrações de vitamina D foram de no mínimo 36.3 ng/ml e máximo 40.4 ng/ml no grupo intervenção. Tal fato evidencia que os parâmetros após suplementação atingiram os valores mínimos propostos pela SBEM, antes abaixo dos limites propostos como padrão.

Os desfechos secundários como diminuição da glicemia de jejum (MD:-18.64 [-24.31, -12,97]  $p<0.00001$ ), HOMA-B e HOMA-IR (MD:-1.59 [-2.20, -0.98]  $p<0.00001$ ), cálcio sérico (MD: 0.60 [0.29,0.60],  $p=0.0002$ ), complicações do recém-nascido, como ocorrência de hiperbilirrubinemia e polidrâmnio (MD: 0,34 [0,20,0,58],  $p<0,0001$ ), aumento da concentração de 25 (OH) D (MD: 16.63 [11.46, 21.80],  $p<0.00001$ ) e desfechos complementares como a necessidade de hospitalização materna (MD: 0.13 [0.02,0.98],  $p=0.05$ ) e do recém-nascido (MD: 0.40 [0.23,0.68],  $p=0.0008$ ) foram significativamente favoráveis para o grupo suplementado. Estes resultados positivos devem ser considerados com ressalvas, pois os estudos incluídos na revisão apresentam risco de viés, principalmente no cegamento da alocação e baixa amostragem de pacientes inseridas nos estudos.

A qualidade da evidência gerada através do sistema GRADE, evidência que devido à baixa amostragem e deficiência na qualidade metodológica dos estudos incluídos, a qualidade dos desfechos analisados foi considerada muito baixo. Deste modo, sabe-se que com o surgimento de pesquisas sobre esta temática no futuro, podem alterar ou confirmar os resultados encontrados.

Todos os estudos encontrados e inseridos nesta revisão apresentaram intervenção de seis semanas, suplementação de cálcio mais vitamina D em dois estudos comparado ao placebo <sup>32,34</sup> e vitamina D isolada nos outros dois estudos <sup>31,33</sup> administradas em dois momentos, no dia do diagnóstico do DMG e no 21º dia, sendo carbonato de cálcio (1.000 mg) diário e cápsula de vitamina D3 (50.000U) duas vezes durante o tratamento, no 1º dia e no 21º dia de intervenção ou vitamina D3 (50.000 U) duas vezes durante o tratamento, no 1º dia e no 21º dia. A revisão sistemática com metanálise para análise em gestações normoglicêmicas que incluiu quinze ECR



apresentou intervenção com doses de vitamina D variadas e em diferente regime de suplementação. As doses diárias variaram de 200 UI a 2000 IU. Para os ensaios que utilizam grandes doses únicas, as doses variavam de 50,000 UI a 600.000 UI de vitamina D por semana <sup>16</sup>.

A presente revisão incluiu somente ECR na perspectiva de manter a qualidade dos resultados. Porém os trabalhos encontrados e incluídos nesta revisão possuem baixa amostragem e são oriundos do mesmo grupo de estudo e do mesmo país, fator que pode ser considerado como limitação desta revisão. Apesar da temática ser bastante estudada atualmente, a literatura não dispõe de estudos de ECR e com amostragens robustas realizados com gestantes portadoras de DMG. Deste modo, o presente trabalho evidência uma lacuna na literatura que deve ser explorada e estudada com elaboração de estudos maiores, para enfim obter resposta definitiva referente a suplementação de vitamina D no pré-natal tangido pelo DMG.

Outro fator limitante pode ser a restrição de estudos apenas da população portadora de DMG, o que remete a ampliação da análise para outras populações de gestantes diabéticas.

### **CONCLUSÕES:**

Os achados sugerem que a suplementação com vitamina D em gestantes portadoras de DMG pode contribuir na diminuição da glicemia de jejum (MD:-18.64 [-24.31, -12,97]  $p<0.00001$ ), HOMA-B e IR (MD:-1.59 [-2.20, -0.98]  $p<0.00001$ ), cálcio sérico (MD: 0.60 [0.29,0.60],  $p=0.0002$ ), complicações do recém-nascido, como ocorrência de hiperbilirrubinemia e polidrâmnio (MD: 0,34 [0,20,0,58],  $p<0,0001$ ), necessidade de hospitalização materna (MD: 0.13 [0.02,0.98],  $p=0.05$ ) e do recém-nascido (MD: 0.40 [0.23,0.68],  $p=0.0008$ ) e aumento da concentração de 25 (OH) D (MD: 16.63 [11.46, 21.80],  $p<0.00001$ ). Porém, esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois a qualidade da evidência obtida foi muita baixa e os estudos incluídos na revisão apresentam risco de viés alto e pequena amostragem. Estima-se que informações sobre dosagens e tempo de intervenção mais efetivo e seguro devem ser analisados, bem como regime de suplementação (doses diárias, intermitentes ou únicas), do efeito de vitamina D quando combinada com outras vitaminas e minerais devem ser esclarecidos. Deste modo, outros ensaios clínicos randomizados com placebo devem ser elaborados para evidenciarem os possíveis benefícios da suplementação para gestantes com DMG.



## 2.5 REFERÊNCIAS

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) / Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2017;33 (Suppl 1):S62-S69. doi:10.2337/dc10-S062.
3. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetesd 2017*. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S11–S24
4. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. Sec. 13. In *Standards of Medical Care in Diabetesd2017*. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1):S114–S119
5. Cunningham S, Cameron IT. Consequences of fetal growth restriction during childhood and adult life. *Curr Obstet Gynecol*. 2003;13:212---7.
6. Leandro, Carol Góis et al . Pode a atividade física materna modular a programação fetal induzida pela nutrição?. *Rev. Nutr.*, Campinas , v. 22, n. 4, p. 559-569, Aug. 2009 .
7. M. Urrutia-Pereira; Dirceu Solé .Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):104---113 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2014.05.004>
8. Perez-Lopez FR, Chedraui P, Fernandez-Alonso AM. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas* 2011;69:27–36
9. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111–48
10. Ponsonby AL, Lucas RM, Lewis S, Halliday J. Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health. *Nutrients* 2010;2:389–407.
11. Yvonne H M Krul-Poel, Marieke M ter Wee, Paul Lips, Suat Simsek.MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*Eur J Endocrinol* 176 R1-R14.2017. doi: 10.1530/EJE-16-0391



12. Chagas CE, Borges MC, Martini LA & Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* 2012 4 52–67. (doi:10.3390/nu4010052)
13. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE & Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013 36 1422–1428. (doi:10.2337/dc12-0962)
14. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njolstad I, Schirmer H & Jorde R. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromso Study 1994–95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabetic Medicine* 2010 27 1107–1115. (doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03092.x)
15. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(Suppl 1):75–90.
16. Cristina Palacios, Luz Maria De-Regilb, Lia K. Lombardoc, Juan Pablo Peña-Rosasd. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 164 (2016) 148–155
17. Faustino R. Perez-Lopez, Vinay Pasupuleti, Edward Mezones-Holguin, Vicente A. Benites-Zapata, Priyaleela Thota, Abhishek Deshpande, Adrian V. Hernandez. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility®* Vol. 103, No. 5, May 2015 0015-0282. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.019>
18. J Wen, Q Hong, L Zhu, P Xu, Z Fu, X Cui, L You, X Wang, T Wu, H Ding, Y Dai, C Ji and X Guo. Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in second and third trimester with risk of gestational diabetes and other pregnancy outcomes. *International Journal of Obesity* (23 December 2016) | doi:10.1038/ijo.2016.227
19. Weinert LS, Reichelt AJ, Schmitt LR, Boff R, Oppermann MLR, Camargo JL, et al. (2016) Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Adverse Neonatal





- Outcomes in Gestational Diabetes. PLoS ONE 11(10): e0164999. doi:10.1371/journal.pone.0164999
20. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
21. Meline Rossetto Kron Rodrigues, Vania dos Santos Nunes, Marilza Vieira Cunha Rudge, Silvana Andréa Molina Lima, Glaucia Maria Maria Ferreira da Silvia Mazeto, Roberto Antônio de Araújo Costa, Ana Claudia Molina, Claudia Garcia Magalhães. Effects of vitamin D supplementation on glycemic control in gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2016:CRD42016021971 Available from [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42016021971](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016021971)
22. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777-784.
23. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). Part 2: General methods for Cochrane reviews. Chapter 7: Selecting studies and collecting data. Accessed May 16, 2017).
24. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: <http://www.cochrane-handbook.org>. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Accessed July 23, 2017).
25. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380–2.
26. GRADEpro GDT. Available from: <https://gradepro.org/> Accessed August 14, 2017



27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE: What is “Quality of evidence” and why is it important to clinicians? Vol. 9, Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2009. p. 133–7.
28. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
29. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
30. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ : British Medical Journal*. 2003;327(7414):557-560.
31. Zatollah Asemi, Teibeh Hashemi, Maryam Karamali, Mansooreh Samimi, Ahmad Esmailzadeh. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2013 Dec; 98(6): 1425–1432. Published online 2013 Oct 16. doi: 10.3945/ajcn.113.072785
32. Zatollah Asemi, Maryam Karamali, Ahmad Esmailzadeh. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2014 Sep; 57(9): 1798–1806. Published online 2014 Jun 25. doi: 10.1007/s00125-014-3293-x
33. Z. Asemi, M. Karamali, A. Esmailzadeh. Favorable effects of vitamin D supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a double blind randomized controlled clinical trial. *Horm Metab Res*. 2015 Jul; 47(8): 565– 570. Published online 2014 Nov 5. doi: 10.1055/s-0034-1394414
34. Maryam Karamali , Zatollah Asemi, Maedeh Ahmadi-Dastjerdi , Ahmad Esmailzadeh. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Public Health Nutrition*: 19(1), 156–163. doi:10.1017/S1368980015000609. Epub 2015 Mar 20.
35. Rudnicki, P. & Mølsted-Pedersen, L. *Diabetologia* (1997) 40: 40. <https://doi.org/10.1007/s001250050640>



36. Toh Peng Yeow, Shueh Lin Lim, Chee Peng Hor, Amir S. Khir, Wan Nazaimoon Wan Mohamud, Giovanni Pacini. Impact of Vitamin D Replacement on Markers of Glucose Metabolism and Cardio-Metabolic Risk in Women with Former Gestational Diabetes—A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0129017. Published online 2015 Jun 9. doi: 10.1371/journal.pone.0129017
37. Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M, Mozaffari-Khosravi H, Salami M-A, Hadinedoushan H, Mozayan MR. The Efficacy and Safety of a High Dose of Vitamin D in Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2012;37(3):159-165.
38. Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ, Shojaoddiny-Ardekani A. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:396–369
39. Constance Yap, N. Wah Cheung, Jenny E. Gunton, Neil Athayde, Craig F. Munns, Anna Duke, Mark McLean. Vitamin D Supplementation and the Effects on Glucose Metabolism During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* Jul 2014, 37 (7) 1837-1844; DOI: 10.2337/dc14-0155
40. Zhang Q, Cheng Y, He M, Li T, Ma Z, Cheng H. Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(3):1889-1895. doi:10.3892/etm.2016.3515.
41. Li, Qin ; Xing, Baoheng . Vitamin D 3 -Supplemented Yogurt Drink Improves Insulin Resistance and Lipid Profiles in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Double Blinded Clinical Trial *Ann Nutr Metab* 2016; 68:285–290. DOI: 10.1159/000447433
42. Maeda Sergio Setsuo, Borba Victoria Z. C., Camargo Marília Brasílio Rodrigues, Silva Dalisbor Marcelo Weber, Borges João Lindolfo Cunha, Bandeira Francisco et al . Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 July [cited 2018 Jan 23] ; 58( 5 ): 411-433.

## 2.6 APÊNDICES CAPITULO 2

### 2.6.1 APÊNDICE 1 –ESTRATÉGIAS DE BUSCA

#### PUBMED

#1 "Diabetes, Gestational"[Mesh] OR (Diabetes, Pregnancy-Induced) OR (Diabetes, Pregnancy Induced) OR (Pregnancy-Induced Diabetes) OR (Gestational Diabetes) OR (Diabetes Mellitus, Gestational) OR (Gestational Diabetes Mellitus) OR (GDM)

#2 "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR (NIDDM) OR (Maturity-Onset Diabetes) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Adult-Onset) OR (Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant) OR (Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Maturity-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Maturity Onset) OR (Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent) OR (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Slow-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Slow Onset) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Stable) OR (Stable Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Type II) OR (Maturity-Onset Diabetes Mellitus) OR (Maturity Onset Diabetes Mellitus) OR (MODY) OR (Type 2 Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus)

#3 "Pregnancy"[Mesh] OR (Pregnancies) OR (Gestation)

#4 "Vitamin D"[Mesh] OR (D04.808.812.768) OR (D014807) OR (1406-16-2) OR (Vitamin D3) OR (25(OH)D) OR (25-hydroxyvitamin D)

#5 "Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR (Deficiency, Vitamin D) OR (Deficiencies, Vitamin D) OR (Vitamin D Deficiencies) OR (Vitamin D supplementation) OR (Vitamin D Insufficiency)

#6 "Cholecalciferol"[Mesh] OR (Calciol) OR ((3 beta,5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol) OR (Vitamin D 3) OR (Vitamin D3) OR (Cholecalciferols) OR (D04.808.247.222.159) OR (D04.808.247.808.146) OR (D04.808.812.768.196) OR (D10.570.938.146) OR CD002762) OR (1C6V77QF41)

#1 OR (#2 AND #3) AND (#4 OR #5 OR #6)= 239

#### EMBASE

#1 'pregnancy diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus gravidarum' OR 'diabetes, gestational' OR 'diabetes, pregnancy' OR 'gestational diabetes' OR 'gestational diabetes mellitus' OR 'pregnancy diabetes' OR 'pregnancy in diabetics'

#2 'vitamin D'/exp OR

#3 'colecalfiferol'/exp OR '9, 10 secocholesta 5, 7, 10 (19) trien 3 ol' OR 'activated 7 dehydrocholesterol' OR 'arachitol' OR 'calciol' OR 'cholecalfiferol' OR 'cholecalfiferols' OR 'd mulsin' OR 'd tracetten' OR 'd3 vicotrat' OR 'devaron' OR 'duphafra' OR 'dupharinterfran' OR 'irradia' OR 'irradian' OR 'ostoforte' OR 'uvedose' OR 'vi-de 3' OR 'vigantol' OR 'vigorsan' OR 'vitamin d 3' OR 'vitamin D3'



#4 'vitamin D deficiency'/exp OR 'avitaminosis D' OR 'calciferol deficiency' OR 'cholecalciferol deficiency' OR 'coleciferol deficiency' OR 'ergocalciferol deficiency' OR 'vitamin d2 deficiency' OR 'vitamin d3 deficiency'

#2 OR #3= #5 (101,838)

#5 OR #4= # 6 (129,412)

#6 AND #1= #7 (521)

## LILACS VIA PORTAL BVS EM FORMULÁRIO IAHX

MH:"Diabetes Gestacional" OR (Diabetes Mellitus Gestacional) OR (Diabetes Induzida pela Gravidez) OR (Diabetes Induzida por Gravidez) OR MH:C13.703.170\$ OR MH:C18.452.394.750.448\$ OR MH:C19.246.200\$ OR (MH:"Diabetes Mellitus Tipo 2" OR (Diabetes Mellitus de Início no Adulto) OR (Diabetes Mellitus Resistente a Cetose) OR (Diabetes Mellitus não Insulinodependente) OR (Diabetes Mellitus não Insulino-Dependente) OR (Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina) OR (Diabetes Mellitus Estável) OR (DMNID) OR (Diabetes Mellitus de Início na Maturidade) OR (MODY) OR (Diabetes Mellitus de Início Gradativo) OR MH: C18.452.394.750.149\$ OR MH: C19.246.300\$ AND MH:"Gravidez" OR (Gestação) OR MH: C18.452.394.750.149\$ OR MH: G08.686.785.760.769\$) AND (MH:"Vitamina D" OR MH:D04.808.812.768\$ OR MH:"Deficiência de Vitamina D" OR MH:C18.654.521.500.133.770\$ OR MH: SP6.016.052.063.119\$ OR MH:"Colecalciferol " OR (Vitamina D 3) OR MH:D04.808.247.222.159\$ OR MH: D04.808.247.808.146\$ OR MH:D04.808.812.768.196\$ OR MH: D10.570.938.146\$)= 10 (LILACS)

## CENTRAL (Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane)

Date Run: 12/09/17 21:31:56.715

Description:

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Diabetes, Gestational] explode all trees	564
#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	11858
#3	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	5853
#4	MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees	3013
#5	MeSH descriptor: [Vitamin D Deficiency] explode all trees	775
#6	MeSH descriptor: [Cholecalciferol] explode all trees	1790
#7	#1 or (#2 and #3) and (#4 or #5 or #6) in Trials	452

## 2.6.2 APÊNDICE 2- FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS

Sobrenome	Primeiro	Ano
Autor		

### **Elegibilidade**

Ensaio Randomizado	Clínico	Participantes relevantes	Intervenção relevante	Desfecho relevante
Sim		Sim	Sim	Sim

Não prosseguir se alguma resposta for não. Estudo excluído e citar abaixo o motivo de exclusão:

<b>Participantes</b>	
Tamanho da amostra	
Idade (média, DP e faixa)	
Sexo (num e %)	
P (participantes)	
I (intervenção)	
C (comparador)	
O (outcomes)	

### Qualidade Metodológica

<b>Randomização</b>	
<i>Descrever abaixo</i>	<b>Classificação</b>
	Adequado
	Inadequado
	Incerto
<b>Cegamento da Alocação</b>	
<i>Descrever abaixo</i>	<b>Classificação</b>
	Adequado
	Inadequado
	Incerto
<b>Cegamento</b>	
Pesquisador	Sim / Não / Incerto
Participante	Sim / Não / Incerto
Avaliador do desfecho	Sim / Não / Incerto
<b>Perdas</b>	
Sem perdas ou < 20% e balanceado entre grupos	Descrever:
> 20% ou não balanceado	Descrever:
Análise por ITT	Sim / Não / Incerto
<b>Desfecho seletivo</b>	
Inclui desfechos esperados	Sim / Não / Incerto
Descreve desfechos primários	Sim / Não / Incerto





Incerto	Sem / Não
<b>Outros riscos de viés</b>	
<b>Características do estudo</b>	
	Detalhes
<i>Multicentrico / centro único</i>	
<i>Países</i>	
<i>Critérios de inclusão de participantes e exclusão</i>	
<i>Número participantes randomizados</i>	
<i>Perdas</i>	
<i>Número participantes analisados</i>	
<i>Tempo de seguimento</i>	
<b>Desfechos Primários</b>	
<b>Materno:</b>	Presente no artigo
- Morte materna (morte durante a gravidez ou no prazo de 42 dias após o parto)	Sim / Não
-Eventos Adversos	Sim / Não
-Uso de insulina após randomização	Sim / Não
- Hospitalizações maternas	Sim / Não
- Pré-eclâmpsia	Sim / Não
- Parto cesárea	Sim / Não
- Mudança de FPG	Sim / Não
- Eventos adversos	Sim / Não
<b>Neonatal:</b>	Sim / Não
-Morte Neonatal	Sim / Não
- Frequência de hospitalização do recém-nascido	Sim / Não
- Macrossomia	Sim / Não
- Prematuridade (gestação inferior a 37 semanas).	Sim / Não
<b>Desfechos secundários</b>	
-Concentração de vitamina D	Sim / Não
-Mudança de peso materno	Sim / Não
-Perfil de cálcio	Sim / Não
-RN polidramnio	Sim / Não
-RN com hiperbilirrubinemia	Sim / Não

### **Extração de dados contínuos**





### 2.6.3 APÊNDICE 3- ESTUDOS EXCLUÍDOS

Table 1- Exclusion table in a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the effects of vitamin D supplementation in pregnant women with GDM:

<i>First author, year published</i>	<i>Title</i>	<i>Reason for Exclusion</i>
Rudnicki PM, Mølsted-Pedersen L.,1997 <sup>34</sup>	Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus	There was no randomization
Yeow T.P,et al., 2015 <sup>35</sup>	Impact of vitamin D replacement on markers of glucose metabolism and cardio-metabolic risk in women with former gestational diabetes - A double-blind, randomized controlled trial	Intervention performed in postpartum
Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M. Et al.,2012 <sup>36</sup>	The efficacy and safety of a high dose of vitamin d in mothers with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial	Intervention performed in postpartum
Soheilykhad et al.,2013 <sup>37</sup>	The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy	Control group was not placebo
Yap et al.,2014 <sup>38</sup>	Vitamin D Supplementation and the Effects on GlucoseMetabolism During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial	Control group was not placebo, being control of 400 IU daily of vitamin D
Zhang et al., 2016 <sup>39</sup>	Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial	Incomplete data available
Li, Q ; Xing, B., 2016 <sup>40</sup>	Vitamin D 3 -Supplemented Yogurt Drink Improves Insulin Resistance and Lipid Profiles in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Double Blinded Clinical Trial	DMG not diagnosed second American Diabetes Association (ADA). Patients inserted at 13 weeks.



## 2.7 ANEXOS

### 2.7.1 ANEXO 1 REGISTRO PROSPECTIVO INTERNACIONAL DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

#### (PROSPERO)

UNIVERSITY of York  
Centre for Reviews and Dissemination

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



Review title and timescale

#### 1 Review title

Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.

Effects of vitamin D supplementation on glycaemic control in gestational diabetes: systematic review and metaanalysis

#### 2 Original language title

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

#### 3 Anticipated or actual start date

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

24/03/2015

#### 4 Anticipated completion date

Give the date by which the review is expected to be completed.

06/12/2016

#### 5 Stage of review at time of this submission

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

#### Review team details

#### 6 Named contact

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Ms Rossetto Kron Rodrigues

#### 7 Named contact email

Enter the electronic mail address of the named contact.

[me\\_kron@hotmail.com](mailto:me_kron@hotmail.com)

#### 8 Named contact address

Enter the full postal address for the named contact.

Botucatu Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology, District Rubio Junior, s / n. CEP 18618-970

#### 9 Named contact phone number

Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.

+551438801171



10 Organisational affiliation of the review

Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.  
Botucatu Medical School

Website address:  
[www.fmb.unesp.br](http://www.fmb.unesp.br)

11 Review team members and their organisational affiliations

Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Ms	Meline	Rossetto Kron Rodrigues	Botucatu Medical School
Professor	Vania	dos Santos Nunes	Botucatu Medical School
Professor	Marilza	Vieira Cunha Rudge	Botucatu Medical School
Professor	Iracema	Mattos Paranhos Calderon	Botucatu Medical School
Professor	Glaucia	Maria Ferreira da Silvia Mazeto	Botucatu Medical School
Dr	Roberto	Antônio de Araújo Costa	Botucatu Medical School
Dr	Ana Claudia	Molina	Municipal Authority of Botucatu
Dr	Claudia	Garcia Magalhães	Botucatu Medical School
Professor	Silvana	Andréa Molina Lima	Botucatu Medical School

12 Funding sources/sponsors

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

CAPES Foundation.Ministry of Education.Grant is awarded to the graduate student

13 Conflicts of interest

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

14 Collaborators

Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title First name Last name Organisation details

Review methods

15 Review question(s)

State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.

Question: do pregnant women living with DMG in use of supplementation with vitamin D have better maternal and perinatal outcomes compared with pregnant women who do not use the supplement?

Objective: To evaluate the effects of vitamin D supplementation in pregnant women suffering from Gestational Diabetes Mellitus.

16 Searches

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

There was no language restriction. We have searched the following electronic data bases until March 2016 to identify randomized clinical trials involving vitamin D supplementation and diabetes gestational.Embase (1980–2016), PubMed (1966–2016), Lilacs (1982–2016) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, the Cochrane Library, issue 2016). We also searched for ongoing clinical trials on ClinicalTrials.gov website. The Medical Subject Heading (MeSH) terms used included "pregnancy diabetes mellitus", "vitamin D", "colecalfiferol" and "vitamin D deficiency"

17 URL to search strategy

If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

[http://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/21971\\_STRATEGY\\_20160019.pdf](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/21971_STRATEGY_20160019.pdf)

I give permission for this file to be made publicly available

No

18 Condition or domain being studied



Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Gestational diabetes mellitus (GDM) has been defined for many years as any degree of glucose intolerance with first recognition during pregnancy. Vitamin D is a fat soluble steroid hormone essential for the human body and its absence can provide a number of complications. Vitamin D during pregnancy plays an important role in placental development aid, suggesting that negative factors caused during pregnancy may be related to their disability. It is estimated that children of vitamin D-deficient women have a increased risk of developing respiratory infections, asthma and type 1 diabetes vitamin D supplementation can increase serum levels of vitamin D in both mothers and babies. However, what remains to be determined is whether vitamin D supplementation in pregnant carrier of gestational diabetes protects against morbid maternal complications and improving neonatal health. Several studies also show that there is a direct relationship between vitamin D deficiency and preeclampsia, high blood pressure, higher rates of cesarean sections and more premature births. The current comprehensive systematic review and meta-analysis only randomized controlled trials. The evidence will be evaluated on the effects of vitamin D supplementation during pregnancy for diabetic women to check maternal and neonatal outcomes. We will discuss the clinical relevance of these results and their potential applications in translational clinics.

#### 19 Participants/population

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus.

#### 20 Intervention(s), exposure(s)

Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed

We will analyze the use of vitamin D supplementation in the prenatal period in pregnant women with gestational diabetes mellitus, to see if there are better maternal and neonatal outcomes.

#### 21 Comparator(s)/control

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).

Comparator: supplementation with vitamin D during prenatal. Control: do not use supplementation with Vitamin D during prenatal or placebo

#### 22 Types of study to be included

Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.

Randomized Clinical Trials are included

#### 23 Context

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

This evaluation was performed according to Cochrane methodology, and indicated in accordance with Statement PRISMA. Election criterium: We included randomized controlled trials of at least three months of follow-up and evaluation of results, in which patients were randomly assigned into two groups: intervention or comparison group, and follow the symbol "PICO" described below. Population: Pregnant women diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus. Intervention: Use of vitamin D supplementation. Comparator no use of supplementation / placebo.

Outcomes: Best maternal and neonatal outcomes.





**ANEXO 2-TERMO DE DISPENSA DO CEP**

