

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
FACULDADE DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS
CURSO DE FISIOTERAPIA
CAMPUS DE MARÍLIA**

**CONCENTRAÇÃO DE RELAXINA-2 DE ACORDO COM DIABETES
GESTACIONAL, OBESIDADE E INCONTINÊNCIA URINÁRIA ESPECÍFICA DA
GESTAÇÃO**

Eloisa Belsani

Marília

2023

**Concentração de relaxina-2 de acordo com diabetes gestacional, obesidade e
incontinência urinária específica da gestação**

Eloisa Belsani

**Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Conselho de Curso de
Fisioterapia da Faculdade de Filosofia e
Ciências da Universidade Estadual
Paulista, Campus de Marília, como parte
das exigências para a obtenção do título
de Fisioterapeuta.**

Orientadora: Profa. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa

Marília

2023

B452c Belsani, Eloisa
Concentração de relaxina-2 de acordo com diabetes gestacional, obesidade e incontinência urinária específica da gestação / Eloisa Belsani. -- Marília, 2023
40 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Fisioterapia) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília
Orientadora: Angélica Mércia Pascon Barbosa

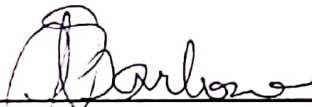
1. Gestação. 2. Obesidade. 3. Incontinência urinária. 4. Relaxina-2. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília. Dados fornecidos pelo autor(a).

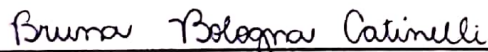
Essa ficha não pode ser modificada.

Eloisa Belsani

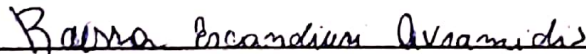
CONCENTRAÇÃO DE RELAXINA-2 DE ACORDO COM DIABETES
GESTACIONAL, OBESIDADE E INCONTINÊNCIA URINÁRIA ESPECÍFICA DA
GESTAÇÃO



Profa. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa
Faculdade de Filosofia e Ciências, Unesp, Campus Marília



Ma. Bruna Bologna Catinelli
Faculdade de Medicina de Botucatu Unesp, Campus Botucatu



Ma. Raissa Escandiusi Avramidis
Faculdade de Medicina de Botucatu Unesp, Campus Botucatu

04/12/2023

ELEMENTOS PRÉ-TEXTUAIS DO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por absolutamente tudo o que Ele me proporciona, pelo dom da vida, pela minha família e pelas pessoas que Ele coloca em meu caminho!

Agradeço imensamente à minha família, em especial aos meus pais que sempre me apoiam e são a minha base, sem eles nada disso seria possível, desde sempre me incentivando e me dando asas para que eu possa voar, muito obrigada, meus amores, sem vocês não sou nada!

Agradeço aos meus amigos que sempre estão ao meu lado compartilhando todas as angústias e alegrias desta etapa louca que estamos passando da nossa vida, a graduação.

Agradeço a todos os meus professores, sem vocês eu não teria um terço do conhecimento que tenho hoje, vocês são essenciais para formar novos e bons profissionais.

Agradeço à Carol Baldini e Angélica Pascon Barbosa por me auxiliarem em todo o percurso deste trabalho e, também, por sempre me encantarem com a excelência profissional que apresentam, espero um dia ser uma profissional tão boa quanto vocês.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Mirela e Carlos, que por toda a vida me apoiam e se esforçam para me ver trilhar os melhores caminhos. E dedico a minha vó, Maria José, que nunca deixa de rezar por mim e me abençoar a cada dia. Obrigada a todos!

Concentração de relaxina-2 de acordo com diabetes gestacional, obesidade e incontinência urinária específica da gestação

RESUMO

Introdução: Os subtipos de relaxina-1 e 2 estão envolvidos no crescimento e remodelação de tecidos conjuntivos e reprodutivos. O hormônio relaxina faz parte da superfamília da insulina, sendo que, seus peptídeos são estruturalmente semelhantes à insulina. A incontinência urinária, a função muscular e o diabetes parecem estar associada a sua concentração. No entanto, outras características como a obesidade que estão intrinsecamente ligadas a temática, carece de investigações. **Objetivo:** Verificar os níveis de relaxina-2 de acordo com a presença de IU, hiperglicemia e obesidade. **Método:** Trata-se de estudo transversal aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Faculdade de Medicina de Botucatu. O estudo foi realizado com gestantes a partir de 18 anos, em qualquer momento gestacional a partir de 24 semanas. Para a composição dos grupos foi utilizado os critérios de diagnósticos de DMG, IUEG e obesidade. Foi realizado exame de sangue para detecção da concentração de Relaxina-2 pelo método ELISA. **Resultados:** 298 participantes foram incluídos com sucesso neste estudo. As mulheres com DMG-C-ob apresentaram no geral maior idade. Em mulheres não diabéticas com peso pré-gestacional normal, a incontinência urinária (IU) pode estar relacionada à redução na concentração sérica de relaxina-2, com níveis mais baixos em mulheres com IU em comparação com aquelas sem. Entre as mulheres obesas não diabéticas, não há diferenças entre continentas e incontinentes, sugerindo que, nas normoglicêmicas, a obesidade pode influenciar as concentrações entre os dois grupos, fazendo com que os níveis de relaxina-2 não diminuíssem tanto. O índice de massa corporal (IMC) não parece afetar os níveis de relaxina-2 em mulheres com IU e continentas, independentemente do estado nutricional. Ao analisar o grupo diabético separadamente, observa-se que, entre as diabéticas obesas, há diferenças entre continentas e incontinentes, havendo a presença de menores níveis séricos de relaxina-2 no grupo da IU, indicando que a interação entre obesidade e diabetes pode modular as concentrações entre os grupos, ao contrário das não diabéticas. Combinando as interpretações de não diabéticas e diabéticas gestacionais (DMG), percebe-se que, entre as não-DMG, a concentração de relaxina-2 se apresenta menor no grupo com peso normal de acordo com a IU, enquanto nas DMG, a relaxina se apresenta menor no grupo com obesidade de acordo com a IU. **Conclusão:** Os níveis de relaxina parecem ser diferentes, apresentando-se reduzidos, de acordo com a presença de incontinência urinária, e sua concentração varia de acordo com o IMC de maneira diferente entre grávidas não diabéticas e com diabetes gestacional.

Palavras-chaves: Gestação, Obesidade, Incontinência Urinária e Relaxina-2.

The role of diabetes, obesity and urinary incontinence on the concentration of Relaxin-2 during pregnancy

ABSTRACT

Introduction: Relaxin-1 and 2 subtypes are involved in the growth and remodeling of connective and reproductive tissues. Relaxin is part of the insulin superfamily, with peptides structurally similar to insulin. Urinary incontinence, muscle function, and diabetes appear to be associated with its concentration. However, other factors such as obesity, intrinsically linked to the theme, lack investigation. **Objective:** To assess Relaxin-2 levels according to the presence of urinary incontinence (UI), hyperglycemia, and obesity. **Method:** This is a cross-sectional study approved by the Institutional Ethics Committee of the Botucatu Medical School. The study included pregnant women aged 18 and older, at any gestational age from 24 weeks. Diagnoses of gestational diabetes mellitus (GDM), gestational urinary incontinence (GUI), and obesity were used to compose the groups. Blood tests were conducted to detect Relaxin-2 concentration using the ELISA method. **Results:** 298 participants were successfully included in this study. Women with GDM-C-ob generally presented a higher age. In non-diabetic women with normal pre-gestational weight, urinary incontinence (UI) may be related to a reduction in serum concentration of relaxin-2, with lower levels in women with UI compared to those without. Among non-diabetic obese women, there are no differences between continent and incontinent individuals, suggesting that in normoglycemic women, obesity may influence the concentrations between the two groups, causing relaxin-2 levels not to decrease as much. Body mass index (BMI) does not seem to affect relaxin-2 levels in women with UI and continent women, regardless of nutritional status. When analyzing the diabetic group separately, it is observed that among obese diabetics, there are differences between continent and incontinent individuals, with lower serum levels of relaxin-2 in the UI group, indicating that the interaction between obesity and diabetes may modulate the concentrations between the groups, unlike non-diabetics. Combining interpretations of non-diabetic and gestational diabetic (GDM) individuals, it is observed that among non-GDM, relaxin-2 concentration appears lower in the normal weight group according to UI, while in GDM, relaxin appears lower in the obesity group according to UI. **Conclusion:** Relaxin levels seem to differ, presenting reduced levels according to the presence of urinary incontinence, and their concentration varies according to BMI differently between non-diabetic and gestational diabetic pregnant women.

Keywords: Pregnancy, Obesity, Urinary Incontinence, and Relaxin-2.

SUMÁRIO

Resumo	7
Abstract	8
Artigo	Introdução 13
	Método 16
	Análise Estatística18
	Resultados 20
	Discussão 27
	Conclusão 30
	Referências 31
Anexos	34

ELEMENTO TEXTUAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

“Artigo”

Artigo elaborado segundo as normas da Revista

Clinical Biochemistry – Qualis A4

(Será traduzido para o inglês após considerações dos membros da banca)

Concentração de relaxina-2 de acordo com diabetes gestacional, obesidade e incontinência urinária específica da gestação

Eloisa Belsani, Raissa Escandiussi Avramidis, Fernanda Bergamo, Caroline Baldini Prudencio, Angélica Mércia Pascon Barbosa

Faculdade de Filosofia e Ciências – Universidade Júlio de Mesquita Filho - UNESP –
Campus de Marília, SP, Brasil.

Correspondência: Angélica Mércia Pascon Barbosa

Av. Hygino Muzzi Filho, 737, CEP 17525-900 Marília, SP.

pasconbarbosa@gmail.com

Divulgação financeira: Os autores não têm conflitos de interesse potenciais relacionados a este estudo.

Concentração de relaxina-2 de acordo com diabetes gestacional, obesidade e incontinência urinária específica da gestação

RESUMO

Introdução: Os subtipos de relaxina-1 e 2 estão envolvidos no crescimento e remodelação de tecidos conjuntivos e reprodutivos. O hormônio relaxina faz parte da superfamília da insulina, sendo que, seus peptídeos são estruturalmente semelhantes à insulina. A incontinência urinária, a função muscular e o diabetes parecem estar associada a sua concentração. No entanto, outras características como a obesidade que estão intrinsecamente ligadas a temática, carece de investigações. **Objetivo:** Verificar os níveis de relaxina-2 de acordo com a presença de IU, hiperglicemia e obesidade. **Método:** Trata-se de estudo transversal aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Faculdade de Medicina de Botucatu. O estudo foi realizado com gestantes a partir de 18 anos, em qualquer momento gestacional a partir de 24 semanas. Para a composição dos grupos foi utilizado os critérios de diagnósticos de DMG, IUEG e obesidade. Foi realizado exame de sangue para detecção da concentração de Relaxina-2 pelo método ELISA. **Resultados:** 298 participantes foram incluídos com sucesso neste estudo. As mulheres com DMG-C-ob apresentaram no geral maior idade. Em mulheres não diabéticas com peso pré-gestacional normal, a incontinência urinária (IU) pode estar relacionada à redução na concentração sérica de relaxina-2, com níveis mais baixos em mulheres com IU em comparação com aquelas sem. Entre as mulheres obesas não diabéticas, não há diferenças entre continentas e incontinentes, sugerindo que, nas normoglicêmicas, a obesidade pode influenciar as concentrações entre os dois grupos, fazendo com que os níveis de relaxina-2 não diminuíssem tanto. O índice de massa corporal (IMC) não parece afetar os níveis de relaxina-2 em mulheres com IU e continentas, independentemente do estado nutricional. Ao analisar o grupo diabético separadamente, observa-se que, entre as diabéticas obesas, há diferenças entre continentas e incontinentes, havendo a presença de menores níveis séricos de relaxina-2 no grupo da IU, indicando que a interação entre obesidade e diabetes pode modular as concentrações entre os grupos, ao contrário das não diabéticas. Combinando as interpretações de não diabéticas e diabéticas gestacionais (DMG), percebe-se que, entre as não-DMG, a concentração de relaxina-2 se apresenta menor no grupo com peso normal de acordo com a IU, enquanto nas DMG, a relaxina se apresenta menor no grupo com obesidade de acordo com a IU. **Conclusão:** Os níveis de relaxina parecem ser diferentes, apresentando-se reduzidos, de acordo com a presença de incontinência urinária, e sua concentração varia de acordo com o IMC de maneira diferente entre grávidas não diabéticas e com diabetes gestacional.

Palavras-chaves: Gestação, Obesidade, Incontinência Urinária e Relaxina-2.

Introdução

A maioria dos seres vivos possuem semelhanças em sua composição celular, sendo regidos por proteínas, carboidratos, lipídeos, incluindo nessa gama de substâncias, os hormônios (Silva; Nishida). Dentre os hormônios, a relaxina que faz parte da superfamília da insulina (Prudencio, 2021), com os subtipos denominados de: relaxina-1 (RLN1), relaxina-2 (RLN2) e relaxina-3 (RLN3) (McGowan, et al., 2010) estão presentes nos mamíferos. Os subtipos de relaxina-1 e 2 estão envolvidos no crescimento e remodelação de tecidos conjuntivos e reprodutivos, enquanto a relaxina-3 tem papel no sistema nervoso central, relacionados à ansiedade, depressão, disfunções da memória, apetite e mecanismos anti-apoptóticos (T. Hida, et al., 2006).

Embora existam variações deste hormônio, a relaxina-2 que será abordada no presente estudo. O papel do RLN2 é, majoritariamente, para a manutenção da gravidez, tendo atuação nas adaptações gravídicas dos tecidos conjuntivos e sistema cardiovascular (Prudencio, 2021). No tecido conjuntivo, este hormônio: “(...) altera a densidade e a quantidade de colágeno na matriz extracelular, além de aumentar o colágeno solúvel e diminuir o insolúvel, proporcionando a remodelação de um tecido mais firme para mais elástico (...)” (Prudencio, 2021), isso resulta no relaxamento ligamentar e afrouxamento das articulações (Barros, 2010). Além do mais, a relaxina age na remodelação da sínfise púbica, promovendo aumento da sua flexibilidade, colaborando positivamente para o transporte do feto durante o parto vaginal (Contieri, 2018). No início da gravidez, o RLN2 tem aumento da sua produção pelo corpo lúteo, atingindo seu pico durante a 12 – 24 semanas de gestação, permanecendo relativamente constante após esse período (Barros, 2010).

Como dito anteriormente, o hormônio relaxina faz parte da superfamília da insulina, sendo que, seus peptídeos são estruturalmente semelhantes à insulina (López, et al. 2017). Essa semelhança despertou a curiosidade em compreender a relação que a relaxina poderia ter com o diabetes mellitus gestacional (DMG).

O DMG é condição que acomete exclusivamente mulheres gestantes, começando durante o período gestacional e normalizando os níveis de glicose no sangue em três a sete dias após o parto (Casarin, et al., 2022). Durante a gestação a mulher passa por diversas mudanças, inclusive hormonais, que vão acarretar em

alterações no metabolismo do carboidrato e na necessidade de insulina, além da procura incessante do feto por glicose, aminoácidos, ácidos graxos e colesterol (II Jornada de iniciação científica, 2017), sendo assim, é comum que em torno do segundo e do terceiro trimestre gestacional haja um aumento da resistência à insulina, elevando a sua concentração, ao mesmo tempo em que a demanda deste hormônio aumenta além da capacidade que as células beta-pancreáticas tem de produzi-lo, isso colabora para que a gestante desenvolva diabetes (II Jornada de iniciação científica, 2017).

Alguns autores que estudaram a concentração de relaxina na gestação acometida pelo DMG, quando se compara mulheres com e sem DMG os resultados foram heterogêneos. (López et al. 2017) (Prudencio et al. 2022). Ambos os estudos demonstram a variação que o hormônio pode sofrer ao longo do período gestacional, havendo a necessidade de mais investigações sobre o assunto.

Sabe-se que há relação entre DMG e comorbidades como a obesidade e outras complicações como incontinência urinária específica da gestação (IUEG). A incontinência urinária (IU) é definida pela *International Continence Society* (ICS) como qualquer perda involuntária de urina. Há vários fatores de risco que podem colaborar para a ocorrência da IU, como idade, obesidade, paridade, tipos de parto, peso do recém-nascido, dentre outros (HIGA, et al., 2008). Além do mais, a IUEG pode ser resultado de alterações fisiológicas que acontecem durante o período gestacional, visto que as alterações nos níveis de progesterona, aumento da pressão intra-abdominal e alterações nos músculos pélvicos femininos, podem estar relacionados com a perda de urina que aparece pela primeira vez durante a gravidez (França, et al., 2023). Segundo Oliveira et al. (2010), o excesso de peso, presente em pessoas com Índice de massa corporal (IMC) acima do considerado normal, leva ao aumento da pressão intra-abdominal em atividades da vida diária do indivíduo, isso promoveria a elevação da pressão vesical e maior mobilidade da uretra e colo vesical, colaborando assim, para a IU. Muitos estudos demonstram relação positiva entre um IMC elevado com uma maior prevalência e queixas de IU, porém no estudo de Oliveira et al. (2010) não houve correlação entre esses dois fatores.

Além do mais, a obesidade pode vir acompanhada de outras morbidades, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), visto que o excesso de peso pode levar a uma resistência insulínica, colaborando para a ocorrência desta doença (Santini, et

al., 2011). Segundo Brown et al. (2009 *apud* Santini, 2011), o diabetes mellitus (DM) pode causar um dano microvascular no sistema geniturinário, danificando a inervação da bexiga, levando a alterações do músculo detrusor ou disfunções uroteliais, havendo então, uma correlação entre o DM, mais frequente em pessoas obesas, e a IU.

Como visto anteriormente, mulheres gestantes tem maiores chances de adquirirem DMG, devido às alterações hormonais (II Jornada de iniciação científica, 2017) e o aumento de peso, que contribuem para o aumento da resistência insulínica (Santini, et al., 2011). No estudo de Marini et al. (2010 *apud* Santini, 2011) com ratas prenhes diabéticas, que visava avaliar as alterações morfológicas das fibras musculares da uretra, foi possível identificar que o músculo estriado uretral das ratas apresentou atrofia, desorganização, ruptura e perda da localização anatômica das fibras lentas e diminuição das fibras rápidas. Este resultado demonstra associação entre o DMG e a presença de danos no músculo, o que pode estar influenciando nas disfunções pélvicas, em especial, a IU, e esta pode ser agravada pela obesidade.

Deste modo, o objetivo deste artigo é verificar os níveis de relaxina-2 de acordo com a presença de IUEG, DMG e obesidade.

Método

Desenho do estudo, participantes e composição do grupo.

Trata-se de estudo transversal aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (protocolo nº CAAE 82225617.0.0000.5411). Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após explicação cuidadosa de todos os procedimentos da pesquisa. Todos os sujeitos atenderam aos seguintes critérios de inclusão: gestantes entre 24 e 40 semanas de gestação; gravidez única; 18 a 40 anos de idade. As mulheres grávidas eram inelegíveis se tivessem diagnóstico clínico de diabetes (tipo I ou II, ou diabetes evidente em gravidez anterior), história pré-gestacional de IU, mais de duas gestações, parto vaginal anterior, prolapso de órgão anterior ou cirurgia de incontinência, história de doenças neurológicas, prolapso genital visível, incompetência do istmo cervical, história de tabagismo, parto prematuro ou aborto ou se retiraram seu consentimento durante o estudo.

O recrutamento foi realizado no Centro de Pesquisa em Diabetes Perinatal (PDRC) da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Brasil, entre 2018 e 2020. As participantes responderam a um questionário sobre dados pessoais e antropométricos. Em seguida, foi coletada a história clínica e obstétrica, seguida da coleta de sangue.

Para composição de grupos foi utilizado três critérios o status da glicemia durante a gestação, a presença de obesidade prévia a gestação e a presença de incontinência urinária específica da gestação no momento da coleta. Sendo assim, os critérios estão descritos abaixo separadamente:

Triagem gestacional para diabetes mellitus

As diretrizes de diagnóstico propostas pela *American Diabetes Association* foram usadas para identificar pacientes com DMG usando o teste de tolerância glicêmica oral de 75 g (75 g-OGTT) entre 24 e 30 semanas de gestação. Os resultados foram coletados no prontuário digital. As participantes foram alocadas no grupo DMG caso apresentassem glicemia de jejum ≥ 92 mg/dl, 1 h ≥ 180 mg/dl ou 2 h ≥ 153 mg/dl. Os participantes que tiveram níveis mais baixos compuseram o grupo não-DMG.

Questionário de incontinência urinária.

Os questionários foram aplicados no mesmo dia da dosagem de relaxina. Para determinar o status de continência, a primeira pergunta da versão brasileira da Consulta Internacional sobre *Incontinence Questionnaire-Short Form* (ICIQ-SF) e *International Incontinence Index* (ISI). Se a participante respondesse “nunca” à pergunta padrão “Com que frequência você perde urina?”, ela era considerada continente; qualquer outra resposta foi enquadrada como incontinente.

Composição de acordo com a obesidade prévia

Os grupos foram estratificados de acordo com o peso pré-gestacional informado pela gestante durante a entrevista, sendo consideradas obesas as gestantes que relataram $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e as demais consideradas não-obesas.

Composição dos grupos de estudo

Sendo assim, foram compostos oito grupos, de acordo com a condição glicêmica, continência e índice de massa corpórea (IMC):

Tabela 1. Composição dos grupos

Grupos	Condições presentes		
	DMG	IU	Obesidade pré gestacional
Não-DMG-Ceu			
Não-DMG-Cob			Sim
Não-DMG-IUeu		Sim	
Não-DMG-IUob		Sim	Sim
DMG-Ceu	Sim		
DMG-Cob	Sim		Sim
DMG-IUeu	Sim	Sim	
DMG-IUob	Sim		Sim

Não-DMG-Ceu: gestantes normoglicêmicas, continentes e com peso normal. Não-DMG-Cob: gestantes normoglicêmicas, continentes e obesas. Não-DMG-IUeu: gestantes normoglicêmicas, incontinentes e com peso normal. Não-DMG-IUob: gestantes normoglicêmicas, incontinentes e obesas. DMG-Ceu: gestantes com diabetes, continentes e com peso normal. DMG-Cob: gestantes com diabetes, continentes e obesas. DMG-IUeu: gestantes com diabetes, incontinentes e com peso normal. DMG-IUob: gestantes com diabetes, incontinentes e obesas.

De forma, mais específica as participantes foram divididas em oito grupos de acordo com glicemia, IMC e IUEG:

- 1- **Não-DMG-Ceu**: foram compostos por gestantes não DMG, continentas e com IMC pré-gestacional $<25 \text{ kg/m}^2$;
- 2- **Não-DMG-Cob** foram compostos por gestantes não DMG, continentas e com IMC pré-gestacional $\geq 25 \text{ kg/m}^2$;
- 3- **Não-DMG-IUeu** foram compostas por gestantes não DMG, incontinentas e com IMC pré-gestacional $<25 \text{ kg/m}^2$;
- 4- **Não-DMG-IUob** foram compostas por gestantes não DMG, incontinentas e com IMC pré-gestacional $\geq 25 \text{ kg/m}^2$;
- 5- **DMG-Ceu** foram compostos por gestantes com DMG, continentas e que apresentavam IMC pré-gestacional $<25 \text{ kg/m}^2$;
- 6- **DMG-Cob** foi composto por gestantes com DMG, continentas e que apresentavam IMC pré-gestacional $\geq 25 \text{ kg/m}^2$;
- 7- **DMG-IUeu** foram compostos por gestantes com DMG, incontinentas e com IMC pré-gestacional $<25 \text{ kg/m}^2$;
- 8- **DMG-IUob** foram compostos por gestantes com DMG, incontinentas e com IMC pré-gestacional $\geq 25 \text{ kg/m}^2$;

Coleta de sangue e análise de relaxina

Após preenchimento dos questionários, foi coletado 1 ml de sangue com Vacutainer Serum Tubo de transporte de separação (SST) e as amostras foram deixadas coagular por 30 min à temperatura ambiente antes da centrifugação por 15 min a $1000 \times g$. A amostra foi armazenada a -80° C até os procedimentos analíticos. As análises de relaxina foram realizadas pelos mesmos técnicos treinados. As amostras foram analisadas em duplicata cega para o resultado usando o Ensaio Imunoabsorvente Enzimático Human Relaxin-2 DuoSet (ELISA), de acordo com as instruções do fabricante (DY2804-05, R&D Systems, Abingdon, Reino Unido). As amostras foram diluídas 1:5. O kit ELISA tem coeficientes de variação intra e inter ensaio de 4,7% e 10,2%, respectivamente.

Análise estatística

O software IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EUA) foi utilizado para análise estatística. As características da população do estudo foram expressas em média e desvio-padrão para variáveis contínuas. As comparações entre oito grupos foram realizadas pelo teste H de

Kruskal-Wallis, seguido de comparações múltiplas de Dunn-Bonferroni. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

2432 participantes consecutivos foram triados para o recrutamento no Centro de Pesquisa de Diabetes Perinatal (PDRC), 2104 não foram incluídos. Um total de 328 atenderam aos critérios de inclusão e completaram todas as etapas da pesquisa. Dentre estes, 46 participantes foram excluídos da análise final; 15 devido a relaxina-2 indetectável e 15 TTOG-75g não disponível. Assim, 298 participantes foram incluídos com sucesso neste estudo. O tamanho amostral de cada grupo e as características das participantes estão resumidas na (Tabela 1). Em relação aos níveis glicêmicos houve diferença significativa entre os grupos ($<0,001$), sendo que as diferenças foram detectadas em relação a cada grupo não-DMG em relação a cada grupo DMG, com exceção da comparação entre os grupos não-DMG-Ceu e DMG-Ceu, ou seja, a glicemia de gestantes continentais eutróficas não se diferencia das normoglicêmicas, embora um grupo seja considerado diabéticas e o outro não, os níveis glicêmicos de ambos os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, apresentando assim, glicemia semelhantes. Em relação a idade os grupos se mostraram homogêneos, com exceção do grupo DMG-Cob que era significativamente mais velho que Não-DMG-IUob, DMG-Ceu e DMG-IUeu. Como esperado o IMC prévio a gestação foi diferente entre os grupos obesos e eutróficos. Em relação as semanas gestacionais no momento da avaliação o grupo DMG-IUob apresentava-se com 31,5 sg enquanto o grupo Não-DMG-Cob 27,9 sg ($p=0,045$). Em relação à severidade da incontinência entre os grupos com IU não houve diferenças significativas.

Em relação aos níveis de relaxina, em mulheres não-DMG e com peso pré-gestacional normal, foi observado que na presença da IU houve redução da concentração sérica de relaxina-2, pois os níveis de não-DMG-IUeu são mais baixos em comparação com não-DMG-Ceu. Quando comparamos apenas as obesas não há diferenças entre continentais e incontinentes, mostrando que nas normoglicêmicas a obesidade pode mediar as concentrações entre continentais e incontinentes, fazendo com que os níveis de relaxina-2 não diminuíssem tanto no grupo da incontinência urinária. Nas com incontinência e nas mulheres continentais o IMC não parece desempenhar um papel nos níveis de relaxina-2 sérica, pois não há diferença entre as mulheres eutróficas e as obesas.

Quando olhamos para o grupo diabético separadamente e comparamos apenas as obesas há diferenças entre continententes e incontinentes, sendo que os níveis de relaxina-2 se apresentaram menores no grupo DMG-IUob do que no grupo DMG-Cob, mostrando que nas diabéticas, contrariamente a normoglicêmica, a interação entre obesidade e diabetes pode mediar as concentrações entre continententes e incontinentes, fazendo com que os níveis de relaxina-2 sejam menores no grupo da incontinência urinária. Ou seja, quando combinamos as interpretações de não-DMG e DMG, entre as não-DMG, a concentração de relaxina-2 varia no grupo com peso normal de acordo com a incontinência urinária (IU), ou seja, RLN2 se apresenta com menores níveis séricos na população eutrófica e na presença de IU. Enquanto isso, nas DMG, a concentração de relaxina-2 varia no grupo com obesidade de acordo com a IU, ou seja, RLN2 se apresenta com menores níveis séricos na população obesa e na presença de IU.

Ao por fim, ao analisar os resultados entregrupos a combinação da tríade hiperglicemia, IUEG e obesidade, resulta em menores níveis de relaxina quando comparado ao controle.

Tabela 1. Características entre grupos.

	Não-DMG- Ceu	Não-DMG- Cob	Não-DMG- IUeu	Não-DMG- IUob	DMG-Ceu	DMG-Cob	DMG-IUeu	DMG-IUob
	0 n=41	1 n=39	2 n=49	3 n=72	4 n=18	5 n=29	6 n=11	7 n=39
Idade	26,8±6,3	27,8±5,1	25,8±6,1 ^g	27,8±5,1 [†]	27,4±5,2 ^e	30,7±6,3 ^{efg}	22,1±5,0 ^e	28,0±5,8
Semana Gestacional	31,1±5,3	27,9±4,5	29,8±5,2	29,3±5,3	31,2±5,2	30,5±4,8	28,5±5,4	31,5±5,2
IMC-prévio	22,1±1,5 ^{tuvx}	30,2±4,6 ^{hLpt}	22,0±1,8 ^{pqrs}	30,2±4,6 ^{jmqu}	20,8±2,2 ^{hikj}	30,2±3,3 ^{inrv}	21,0±2,0 ^{Lmno}	34,0±6,3 ^{kosx}
GTT Jejum	75,0±8,0 ^a	73,0±7,4 ^b	71,4±7,2 ^c	73,2±7,3 ^d	88,2±17,9 ^{bcd}	88,1±11,3 ^{abcd}	89,2±7,8 ^{abcd}	94,3±12,2 ^{abcd}
GTT 1 hora	111,6±25,0	113,4±25,3	103,9±25,4	115,1±26,6	158,1±42,8	136,8±31,3	151,1±45,9	151,9±35,3
GTT 2 horas	106,1±18,8	94,5±24,0	98,0±22,3	103,8±21,6	131,0±30,8	134,6±30,0	137,8±36,4	143,6±30,6
Relaxina	742,1±476,0	663,1±414,6	572,2±538,7	663,1±414,6	700,9±441,5	674,2±539,9	652,0±518,2	576,3±680,2
ISI escore	-	-	3,6±1,8	3,8±1,9	-	-	3,6±2,0	4,0±1,8

Figura 1. Concentração de relaxina de acordo com status glicêmicos, incontinência urinária e índice de massa corpórea.

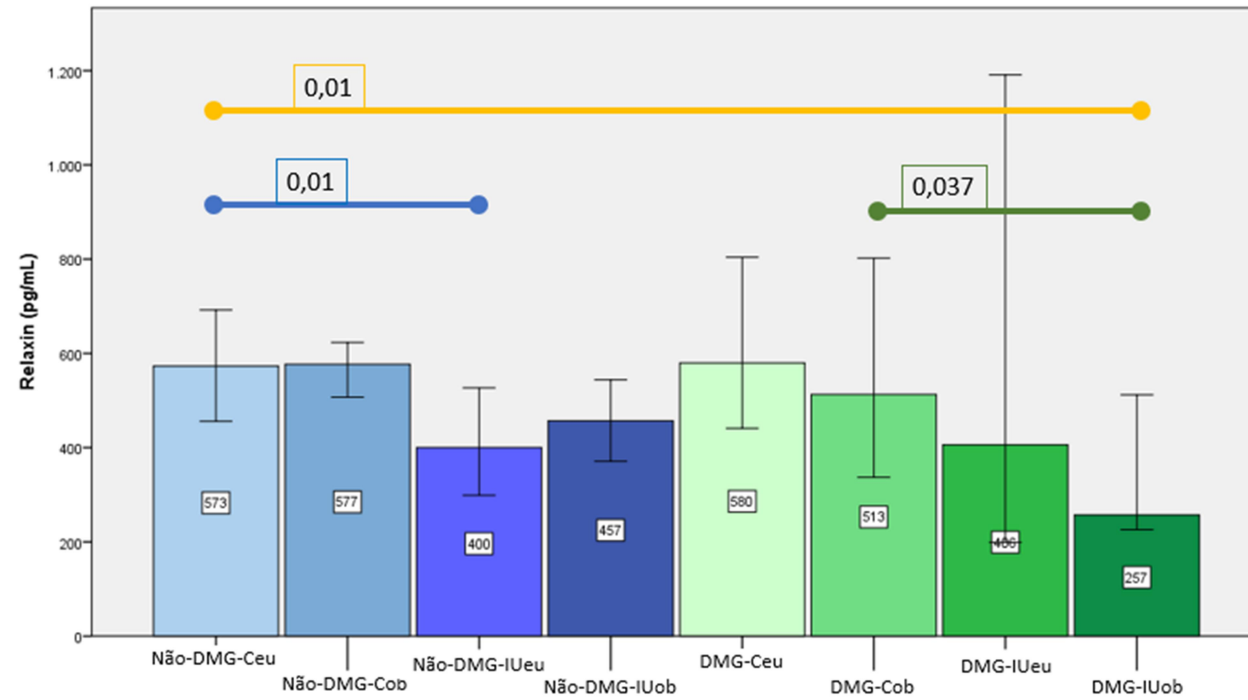


Figura 2. Concentração de relaxina-2 de acordo com gestantes normoglicêmicas, incontinência urinária e índice de massa corpórea.

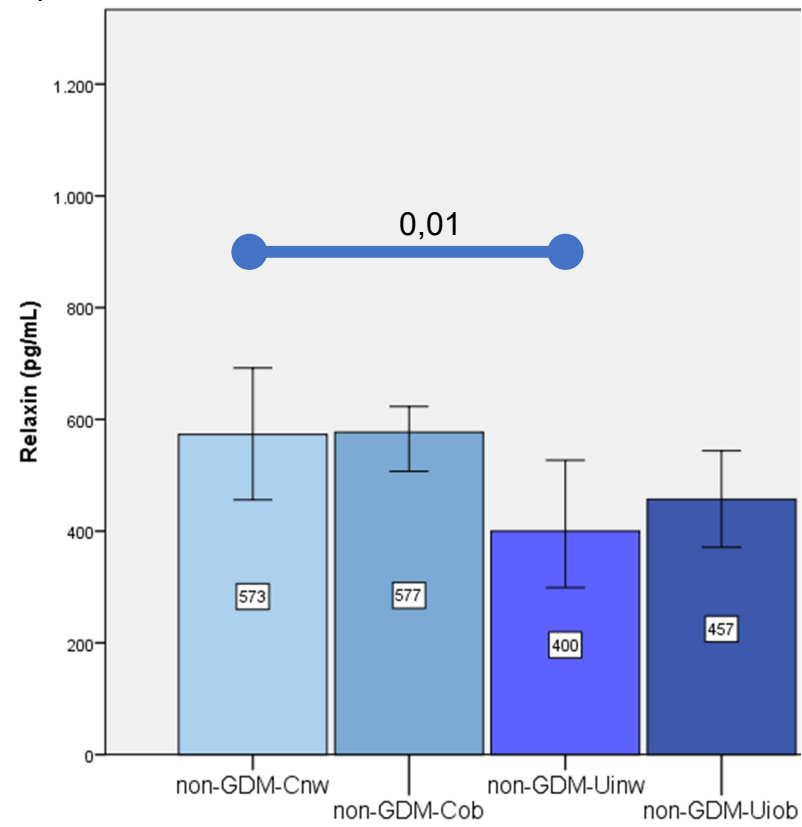


Figura 3. Concentração de relaxina-2 de acordo com gestantes diabéticas, incontinência urinária e índice de massa corpórea.

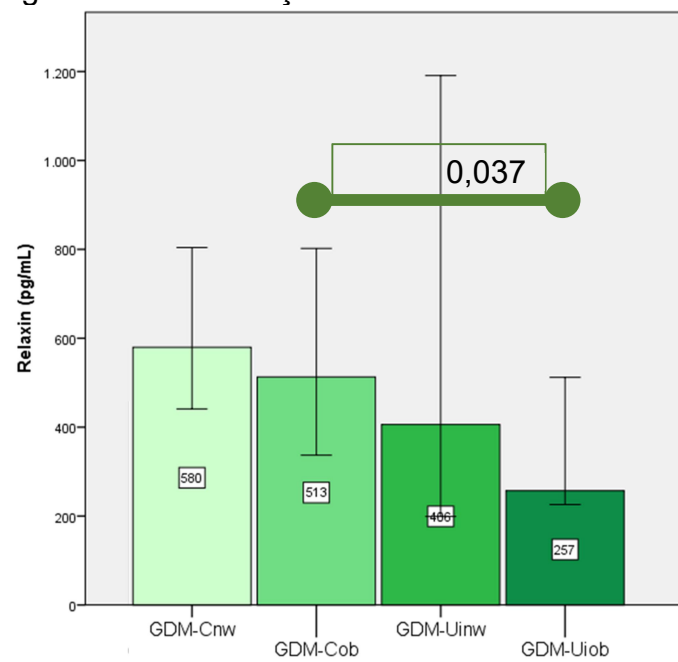
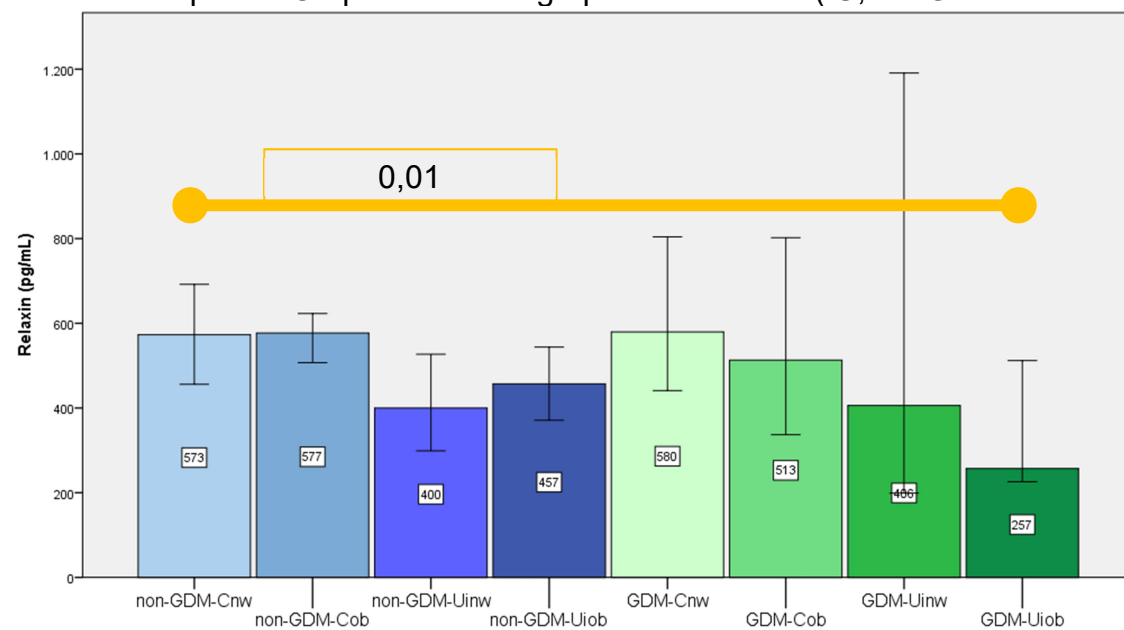


Figura 4. Concentração de relaxina-2 de acordo com gestantes normoglicêmicas e diabéticas, incontinência urinária e índice de massa corpórea. Grupo controle e grupo com a tríade (IU, DMG e obesidade).



Discussão

Este estudo inédito demonstra que a combinação da tríade hiperglicemia, IUEG e obesidade, resulta em menores níveis de relaxina quando comparado ao controle. Além de demonstrar que as concentrações de relaxina variam nas mulheres com e sem DMG, sendo que a presença do DMG pode mediar os níveis de relaxina-2, reduzindo-os mais ainda, comparando com gestantes normoglicêmicas.

A incontinência urinária tem vários fatores de risco que colaboram para a sua ocorrência como a idade, obesidade, paridade, tipos de parto, peso do recém-nascido, dentre outros (Higa, et al. 2008). A obesidade é uma doença crônica que vem aumentando significativamente ao longo dos anos em países desenvolvidos e de baixo e médio rendimento, ela é responsável por acarretar diversas incapacidades funcionais, além de contribuir para o aumento de outras doenças crônicas, como diabetes, doenças cerebrovasculares, cardiovasculares, apneia do sono e disfunções do pavimento pélvico (Nygaard, et al. 2018).

O excesso de peso leva a um aumento da pressão intra-abdominal e a um aumento crônico da pressão exercida nos ligamentos e nervos do assoalho pélvico, levando a um alongamento excessivo dessas estruturas, o que contribui para a ocorrência da IU, sendo que as mais prevalentes nesse tipo de situação são a IUE e IUM, estando a IUU mais relacionada com a síndrome metabólica.

Além do mais, em mulheres gestantes, há uma maior prevalência da ocorrência de DMG devido à grande variação hormonal que as mesmas apresentam neste período (II Jornada de iniciação científica, 2017), sendo assim, conforme visto nos resultados, a concentração do hormônio relaxina-2 varia de acordo com diferentes situações que englobam os temas abordados acima, IU, DMG e obesidade.

Segundo Prudencio, 2021 em seu estudo com 282 gestantes a partir da 24ª semana gestacional, investigou os níveis de relaxina em mulheres com e sem DMG de acordo com status da incontinência urinária e função muscular do assoalho pélvico, estas gestantes foram divididas em 4 grupos, sendo estes não-DMG-C (não DMG continente), não-DMG-IUEG (não DMG com incontinência urinária específica da gestação), DMG-C (DMG continente) e DMG-IUEG (DMG com incontinência urinária específica da gestação). A conclusão deste estudo foi que os níveis de

relaxina-2 foram significativamente menores nas gestantes com IUEG, tanto no grupo DMG quanto no grupo não-DMG, observando que no grupo DMG-IUEG os níveis de relaxina se apresentaram mais reduzidos, ademais o grupo DMG-IUEG com força muscular do assoalho pélvico entre 0-2 na escala MOS, tiveram níveis de relaxina menores do que o grupo DMG-IUEG com força de assoalho pélvico entre 3-5. Esses achados corroboram positivamente com o resultado do nosso estudo que também observou que os níveis de relaxina-2 foram menores nas gestantes que apresentavam incontinência urinária, sendo elas do grupo DMG ou não e sendo elas obesas ou não.

Como visto anteriormente, o hormônio relaxina participa da superfamília da insulina (Prudencio, 2021) e tem forte ação nos ajustes maternos durante a gravidez. Há evidências de que a relaxina tem importante atuação no sistema cardiovascular e na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, promovendo no sistema cardiovascular a dilatação arterial e microvascular, levando ao aumento da perfusão nos órgãos, o que melhora a remodelação cardíaca e vascular e promove a renovação da matriz extracelular e, com isso, ela exerce efeitos antifibróticos no organismo (Bani, et al. 2012). Sendo assim, a relaxina pode atenuar as complicações vasculares que o diabetes mellitus causa a longo prazo nas pessoas e para explicar melhor sobre o assunto, Bani, et al., cita em seu artigo um estudo com dados preliminares de que a administração exógena de relaxina pode melhorar a sensibilidade à insulina em pacientes diabéticos, reforçando a possibilidade da relaxina estar atrelada a fisiopatologia do diabetes.

Segundo Zhang, et al (2013), em seu estudo sobre os níveis plasmáticos de relaxina-2 e relaxina-3 em pacientes com diabetes mellitus, foi observado que os níveis de relaxina-2 foram significativamente menores nos pacientes com diabetes comparando-os com o grupo controle. Além do mais, o autor cita em seu trabalho o estudo de Whittaker et al. que relata concentrações maiores de relaxina-2 em gestantes com DMG, quando comparadas à gestantes sem DMG. Já no estudo de López, et al (2017), onde foi investigado os níveis plasmáticos de relaxina-2 em pacientes com diabetes mellitus gestacional, foi observado que os níveis de relaxina-2 foram significativamente maiores em mulheres com DMG em torno da 12^a semana gestacional, quando comparadas ao grupo controle sem DMG, ademais, as gestantes com DMG apresentavam um IMC maior em relação as gestantes sem DMG. Esse aumento dos níveis de relaxina em gestantes com DMG vai de encontro

com a atuação atenuante da relaxina para com o diabetes mellitus, sendo uma explicação de que a presença do DMG eleva os níveis de relaxina para que ela atue compensando o aumento da resistência à insulina (López, et al. 2017).

Os resultados obtidos no nosso trabalho mostram que as gestantes que apresentavam DMG, quadro de obesidade pré-gestação e IU adquiriram valores séricos de relaxina-2 menores do que as gestantes com DMG, obesas e continentas, esse resultado vai contra ambos os estudos abordados acima com gestantes que apresentaram DMG. Porém, converge com o resultado do estudo de Prudencio, 2021 que demonstra que os níveis de relaxina-2 foram menores nas gestantes com DMG e incontinentes quando comparadas com os outros grupos abordados em seu estudo, sendo eles, gestantes com DMG continentas, não-DMG e incontinentes e não-DMG continentas. Outro estudo, parcialmente, vai de encontro com nossos resultados, Vesentini, et al., (2023) ao analisar o impacto da obesidade e da hiperglicemia na IUEG observou que a presença de obesidade e DMG aumentam as chances da gestante apresentar agravos do quadro de incontinência urinária. No nosso estudo acrescentamos à esta conclusão a presença de valores séricos de relaxina-2, que se apresentaram menores nas gestantes com a tríade de hiperglicemia, incontinência urinária e obesidade.

Conclusão

Os níveis de relaxina parecem ser diferentes, apresentando-se reduzidos, de acordo com a presença de incontinência urinária, e sua concentração varia de acordo com o IMC de maneira diferente entre grávidas não diabéticas e com diabetes gestacional.

Referências

SILVA, Marcelo Santos; NISHIDA, Silvia Mitiko. Alimentação: comportamento e fisiologia. Museu Escola do IB. Universidade Estadual Paulista – UNESP. Disponível em:

https://www2.ibb.unesp.br/Museu_Escola/4_diversidade/alimentacao/Documentos/2_do_que_somos_feitos.htm. Acesso em: 24 ago. 2023.

PRUDENCIO, Caroline Baldini. **Relação dos achados eletromiográficos dos músculos do assoalho pélvico com os níveis de relaxina ao longo da gestação e após o parto de mulheres com hiperglicemia gestacional e incontinência urinária específica da gestação**. Orientador: Profa. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa. 2021. 139 p. Tese (Doutorado em Tocoginecologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/214891>. Acesso em: 24 ago. 2023.

MCGOWAN, B. M. C. *et al.* Central and peripheral administration of human relaxin-2 to adult male rats inhibits food intake. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [s. l.], v. 12, 31 ago. 2010. DOI 10.1111. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/Central%20and%20peripheral%20administration%20of%20human%20relaxin-2.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2023.

HIDA, Takayuki *et al.* Chronic Intracerebroventricular Administration of Relaxin-3 Increases Body Weight in Rats. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, [s. l.], p. 147–158, 2006. DOI 10.1080/10799890600623373. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/hida2006.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2023.

PRUDENCIO, Caroline Baldini *et al.* Relaxin-2 during pregnancy according to glycemia, continence status, and pelvic floor muscle function. **International Urogynecology Journal**, [s. l.], p. 3203–3211, 3 jun. 2022. DOI 10.1007/s00192-022-05245-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05245-y>. Acesso em: 24 ago. 2023.

BARROS, Jaqueline Diniz. **Alterações posturais em gestantes primigestas e múltiparas e suas correlações com a dor lombar**. Orientador: Profa. Dra. Caroline Wanderley Souto Ferreira Anselmo. 2010. 143 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Centro de Ciências da saúde da Universidade Federal de Pernambuco, [S. l.], 2010. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/8072/1/arquivo2777_1.pdf. Acesso em: 24 ago. 2023.

CONTIERI, Magie Regina Ventura. **PREVALÊNCIA E FATORES RELACIONADOS À LOMBALGIA NO PERÍODO GESTACIONAL: REVISÃO SISTEMÁTICA**. Orientador: Prof. Dra. Cíntia de Lourdes Nahhas Rodacki. 2018. 40 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em educação física) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, [S. l.], 2018. Disponível em: http://riut.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/7935/1/CT_COEFI_2018_2_33.pdf. Acesso em: 24 ago. 2023.

LOPEZ, Yoatzin Alonso *et al.* Plasma levels of relaxin-2 are higher and correlated to C-peptide levels in early gestational diabetes mellitus. **Endocrine**, **57**, [s. l.], v. 57, p.

545–547, 29 jun. 2017. DOI 10.1007/s12020-017-1354-x. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-017-1354-x#citeas>. Acesso em: 24 ago. 2023.

CASARIN, Daniele Escudeiro *et al.* Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], 2 fev. 2022. DOI 10.34117/bjdv8n2-107. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/43837-109635-1-PB.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2023.

II JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 2017, Igarassu. **A INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NO PERÍODO GESTACIONAL COMO FATOR DE RISCO [...]**. [S. l.: s. n.], 2017. Disponível em: <https://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/406/338>. Acesso em: 30 jun. 2023.

BOTELHO, Francisco; SILVA, Carlos; CRUZ, Francisco. Incontinência Urinária Feminina. **Acta Urológica 2007**, 24, [s. l.], v. 24, p. 79-82, 2007. Disponível em: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/40910808/2_-_acta_Incontinencia_Urinaria-libre.PDF?1451488962=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DIncontinencia_Urinaria_Feminina.pdf&Expires=1701121065&Signature=ZTI4PX77rzCIFGzQs3knQyoZKNkK-icpEDAinNVmjwA3dliOBFwLA7P8xbD-ewpvUS~mOciI0~pTLZgV-B9GAH-hFPXnzzfUBjZRvYWJ8z0EEYuJeNTSZ4ZSj8iqvcS-qlZbKd-wgsI3p0WMKs2LjZaJ2bbyjLzusSwb-Hma7V7v6NvVgkG~FMQJY5TrM5v5x8~3TlJUGBCLzly1XIPmWQLyt8tDDByGNYNhb7vOfQ0s~Tq2WMI65QiJohLWqjvyKgnFrOR65yzTW4sGyX0ZHUgMAz71deTRjppqYra4i6-Zf5f1saARF48cigYvDYTyVCGRbFhu996fypwJBUCgcdA__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA. Acesso em: 24 ago. 2023.

HIGA, Rosângela *et al.* Fatores de risco para incontinência urinária na mulher. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, [s. l.], v. 42, p. 187-192, Mar. 2008. DOI 10.1590/S0080-62342008000100025. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342008000100025>. Acesso em: 24 ago. 2023.

OLIVEIRA, Emerson *et al.* Influência do índice de massa corporal na incontinência urinária feminina. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s. l.], v. 32, p. 454-458, Set. 2010. DOI 10.1590/S0100-72032010000900007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010000900007>. Acesso em: 24 ago. 2023.

SANTINI, Ana Carolina Monteiro. **Associação entre os distúrbios hiperglicêmicos e a ocorrência de incontinência urinária e sua influência na qualidade de vida durante a gestação**. Orientador: Prof. Dr. Adriano Dias. 2011. 71 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, [S. l.], 2011. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/97b05a87-b9ab-48f3-a109-33d96a5bb751/content>. Acesso em: 24 ago. 2023.

BROWN, Jeanette S. *et al.* Prevalence and Risk Factors for Urinary Incontinence in Women With Type 2 Diabetes and Impaired Fasting Glucose: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001–2002. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 29, p. 1307–1312, 1 jun. 2006. DOI 10.2337. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc05-2463>. Acesso em: 24 ago. 2023.

MARINI, Gabriela. **Alterações morfológicas das fibras tipos I e II do músculo estriado uretral de ratas prenhes diabéticas**. Orientador: Profa. Titular Marilza

Vieira Cunha Rudge. 2010. 63 f. Dissertação (Mestrado) - A Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, [S. l.], 2010. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/cbe71628-b28a-4127-82ac-e4b283ce2b61/content>. Acesso em: 24 ago. 2023.

NYGAARD, Christiana Campani *et al.* Urinary Incontinence and Quality of Life in Female Patients with Obesity. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s. l.], v. 40, p. 501–506, Set. 2018. DOI 10.1055/s-0038-1670626. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10316884/>. Acesso em: 24 nov. 2023.

DRONGELEN, Joris Van *et al.* Impaired vascular responses to relaxin in diet-induced overweight female rats. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 112, n. 6, 15 mar. 2012. DOI 10.1152. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00470.2011>. Acesso em: 24 nov. 2023.

BANI, Daniele; PINI, Alessandro; YUE, Samuel Ka-Sheng. Relaxin, insulin and diabetes: an intriguing connection. **Curr Diabetes Rev**, [s. l.], v. 8, p. 329-335, Set. 2012. DOI 10.2174/157339912802083487. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698078/>. Acesso em: 24 nov. 2023.

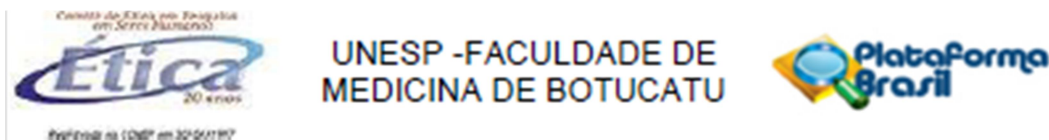
ZHANG, Xiaohui *et al.* The plasma levels of relaxin-2 and relaxin-3 in patients with diabetes. **Clinical Biochemistry**, [s. l.], v. 46, p. 1713-1716, Nov. 2013. DOI 10.1016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.08.007>. Acesso em: 24 nov. 2023.

VESENTINI, Giovana *et al.* Impact of Obesity and Hyperglycemia on Pregnancy-specific Urinary Incontinence. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s. l.], v. 45, p. 303-311, 21 jul. 2023. DOI 10.1055/s-0043-1770087. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37494572/>. Acesso em: 24 nov. 2023.

FRANÇA, Danielle Cristina Honório *et al.* Integration of nutrigenomics, melatonin, serotonin and inflammatory cytokines in the pathophysiology of pregnancy-specific urinary incontinence in women with gestational diabetes mellitus. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], v. 1869, Ago. 2023. DOI 10.1016/j.bbadis.2023.166737. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443923001035>. Acesso em: 07 dez. 2023.

Anexos

Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Projeto Mãe: Estudo de coorte prospectivo: nova triade gestacional (hiperglicemia, incontinência urinária e perfil clínico, molecular eômico da miopatia hiperglicêmica) na predição de incontinência. Pesquisa translacional com biodevice para regeneração muscular em ratas com diabetes

Subprojeto 1: Relação dos achados eletromiográficos dos músculos do assoalho pélvico com os níveis de relaxina ao longo da gestação e após o parto de mulheres com hiperglicemia gestacional e incontinência urinária específica da gestação (Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge/ Orientando: Caroline Baldini Prudencio/ Nível: Doutorado)

Subprojeto 2: Ultrassonografia Tridimensional do assoalho pélvico de mulheres com hiperglicemia gestacional 16-18 meses após a gestação (Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge/ Orientando: Carlos Izalas Sartorão Filho/ Nível: Doutorado);

Subprojeto 3: Coorte prospectiva da triade hiperglicemia gestacional, incontinência urinária específica da gestação e disfunção muscular do assoalho pélvico, avaliada pela ultrassonografia funcional, como preditora da incontinência urinária e disfunção muscular 6-18 meses após o parto (Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge/ Orientando: Fabiane Affonso Pinheiro/ Nível: Doutorado)

Subprojeto 4: Níveis de micronutrientes e da expressão de seus receptores em mulheres com diabetes mellitus gestacional e incontinência urinária específica da gestação (Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge/ Orientando: Sarah Maria Bameze Costa/ Nível: Doutorado).

Pesquisador: Marilza Vieira Cunha Rudge

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 82225617.0.0000.5411

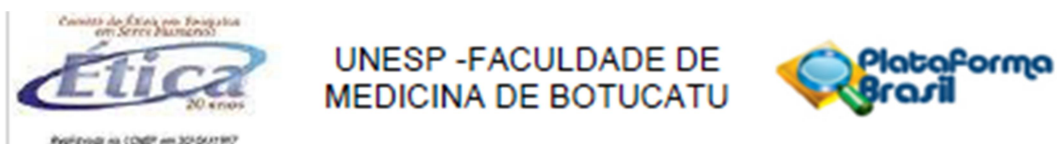
Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetria

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.747.338

Endereço: Chácara Butgnoli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.747.338

Apresentação do Projeto:

Trata a presente solicitação de emenda ao projeto em questão referente ao envio de amostras para análise em dois destinos diferentes, com a finalidade de aprendizado da técnica e maior sensibilidade/especificidade da técnica adotada.

Objetivo da Pesquisa:

Avallar a solicitação de emenda ao presente projeto para envio de amostras a dois destinos diferentes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já avallados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita a emenda ao presente projeto para envio de amostras para dois destinos diferentes: 1) para Londres - UK: com a finalidade de envio de amostras já coletadas para o mesmo fim aprovado anteriormente por este CEP, sendo exclusivamente para aprendizado da técnica pela aluna de doutorado (Dra Juliana) com o grupo em questão. Os pesquisadores informam que não haverá alteração no projeto anteriormente aprovado.

2) Para Lincoln / Nebraska - EUA: com a finalidade de envio de amostras já coletadas para o mesmo fim aprovado anteriormente por este CEP, sendo para substituição da técnica anteriormente descrita (espectoscopia por RMN) pela técnica de 2 espectômetro de massa, justificando maior especificidade e sensibilidade destas técnicas. Os pesquisadores informam que não haverá alteração no projeto anteriormente aprovado.

Os pesquisadores informam que o envio de amostras para o exterior, será feito por transportadora especializada], devendo seguir legislação vigente brasileira.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já avallados.

Recomendações:

Não há.

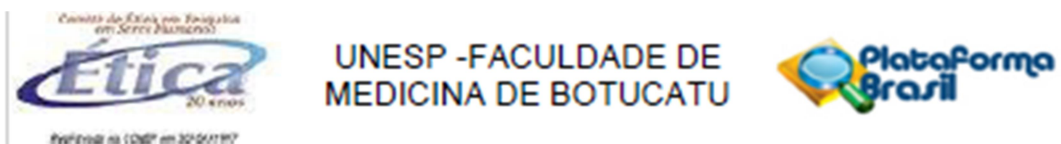
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADA A EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em

Endereço: Chácara Butognoli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1509	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.747.338

Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 19/11/2019, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_144064_9_É2.pdf	23/09/2019 15:11:41		Acelto
Outros	OficioLondres.doc	23/09/2019 15:10:28	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	OficioenvioEUA.doc	23/09/2019 15:09:10	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Oficioexplicativo_envio.docx	23/09/2019 15:06:38	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Carta_resposta_comite_c.pdf	11/04/2019 13:41:35	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada_Sub_Proje_4_Sarah.pdf	29/01/2019 11:51:24	Sarah Maria Bameze Costa	Acelto
Outros	TermoDeAnuenciainstitucional_Sub_Proj_4_Sarah.pdf	29/01/2019 11:44:05	Sarah Maria Bameze Costa	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Oficio_ao_comite_sub_proj_4_Sarah.pdf	29/01/2019 11:41:10	Sarah Maria Bameze Costa	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_tematico_com_subprojeto_4_de_Sarah_Bameze.pdf	29/01/2019 11:35:52	Sarah Maria Bameze Costa	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_doutorado_Sarah_Bameze_sub_projeto_4.pdf	29/01/2019 11:32:45	Sarah Maria Bameze Costa	Acelto
Outros	EAP_Marliza_Rudge.pdf	18/01/2018 17:27:08	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Fluxograma_Tematico_CEP.pptx	26/11/2017 19:18:14	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	HRA.pdf	26/11/2017 19:09:17	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	termodeautorizacao_HRA.pdf	26/11/2017 19:01:53	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



UNESP - FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 3.747.338

Outros	coparticipacao_assis_municipio.jpeg	26/11/2017 18:53:44	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	SUBPROJETO_3.doc	05/10/2017 23:41:43	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	SUBPROJETO_2.docx	05/10/2017 23:41:04	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_mae.docx	05/10/2017 23:39:04	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Projeto_mae_Subprojetos.docx	05/10/2017 23:37:51	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Orçamento	orcamento_tematico.pdf	05/10/2017 23:36:42	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	SUBPROJETO_1.doc	05/10/2017 22:54:11	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_tematico.docx	05/10/2017 22:48:47	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Co_participacao_FFC.pdf	21/09/2017 17:02:46	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Co_participacao_Famema.jpeg	21/09/2017 17:02:11	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Co_participacao_Araraquara.pdf	21/09/2017 17:00:09	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Co_participacao_Bauru.pdf	21/09/2017 16:59:28	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Co_participacao_RioPreto.pdf	21/09/2017 16:58:52	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto
Outros	Co_participacao_RioClaro.pdf	21/09/2017 16:57:58	Marliza Vieira Cunha Rudge	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Dezembro de 2019

Assinado por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butgnoll, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

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

A sra. está sendo convidada a participar de uma pesquisa intitulada "Estudo de coorte prospectivo: nova triade gestacional (hiperglicemia, incontinência urinária e perfil clínico, molecular e ômico da miopatia hiperglicêmica) na predição de incontinência. Pesquisa translacional com *biodevice* para regeneração muscular em ratas com diabetes" que pretende estudar a influência da hiperglicemia gestacional na incontinência específica da gestação e na função dos músculos do assoalho pélvico (músculos que envolvem a vagina e o ânus), além de estudar composição dos músculos do abdome e do sangue para detectar o processo patológico desta musculatura durante a gestação e 6-12 meses pós-parto.

Este projeto contempla ainda subprojetos:

- () Subprojeto 1: Relação dos achados eletromiográficos dos músculos do assoalho pélvico com os níveis de relaxina ao longo da gestação e após o parto de mulheres com hiperglicemia gestacional e incontinência urinária específica da gestação (Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge/ Orientando: Caroline Baldini Prudencio/ Nível: Doutorado);
- () Subprojeto 2: Ultrassonografia Tridimensional do assoalho pélvico de mulheres com hiperglicemia gestacional 16-18 meses após a gestação (Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge/ Orientando: Carlos Izaias Sartório Filho/ Nível: Doutorado);
- () Subprojeto 3: Coorte prospectiva da triade hiperglicemia gestacional, incontinência urinária específica da gestação e disfunção muscular do assoalho pélvico, avaliada pela ultrassonografia funcional, como preditora da incontinência urinária e disfunção muscular 6-18 meses após o parto (Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge/ Orientando: Fabiane Affonso Pinheiro/ Nível: Doutorado).

A sra. foi selecionada a participar desta pesquisa por apresentar características que se adequam a este estudo.

() Assinalar: 1) Esta etapa consta de algumas perguntas sobre sua vida pessoal, histórico de doenças e hábitos. Os questionários deverão ser respondidos pela sra antes da avaliação física e farão parte de um estudo com demais mulheres que também responderão aos mesmos questionários. A entrevista durará cerca de 15 minutos.

() Assinalar: 2) Nesta etapa será realizado o exame físico que consta de avaliação das medidas corporais e dos músculos vaginais pelo toque digital, pela sonda intravaginal e pela ultrassonografia. O exame físico durará cerca de 40 minutos. Todos os procedimentos são seguros, porém são considerados possíveis riscos do procedimento: desconforto e dor. O procedimento tem por finalidade ajudar a esclarecer como funcionam os músculos do assoalho pélvico de gestantes com diagnóstico de diabetes melito gestacional e também sem diabetes gestacional.

() Assinalar: 3) Esta etapa é para coleta de sangue que será realizada após o exame físico, em que será coletado no máximo 10 mL de sangue para análise de componentes sanguíneos como hormônios, enzimas, vitaminas e minerais. Neste procedimento pode ocorrer dor, desconforto e hematoma no local da coleta de sangue. Caso seja necessário repetir a dosagem sanguínea de alguma análise descrita acima, utilizaremos parte ou a totalidade de no máximo 2 mL de soro do sangue que ficará armazenado em alíquotas no Biorrepositorio. Este material ficará armazenado por no máximo 10 anos e caso não seja utilizado será descartado seguindo as normas específicas deste procedimento.

() Assinalar: 4) Esta etapa ocorrerá durante a cirurgia cesariana, momento que será coletado no máximo 3,0 cm de músculo de cada lado do músculo reto abdominal, este procedimento não oferece riscos adicionais aos já considerados ao realizar a cirurgia cesariana. Serão realizadas análises no músculo coletado. Caso seja necessário repetir alguma análise, utilizaremos parte ou a totalidade de no máximo 0,5 cm do músculo que ficará armazenado no Biorrepositorio. Este material ficará armazenado por no máximo 10 anos e caso não seja utilizado será descartado seguindo as normas específicas deste procedimento.

() Assinalar: 5) No pós-parto a Sra será acompanhada e reavaliada em 6 momentos diferentes, sendo eles: entre 24 e 48 horas após o parto, 6 semanas após o parto, e também 6, 12, 18 e 24 meses após o parto. No momento 24 e 28 horas após o parto serão realizadas as etapas 1 e 3 somente, nos outros momentos serão realizadas todas as etapas exceto a 4.

Caso sejam utilizadas sobras de amostras de sangue ou músculo para outras pesquisas será formalizado um novo projeto de pesquisa. Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações la contidas como suas medidas, exames de sangue, dados das gestações e do pré-natal referentes a consultas feitas anteriormente pela Senhora.

Seu benefício em participar da pesquisa será ser avaliada durante toda gestação sobre a evolução da musculatura de seus músculos vaginais e abdominal e se detectado alguma alteração você será orientada e encaminhada para o tratamento necessário. Além disso, receberá orientações de como manter sua saúde perineal para evitar possíveis perdas de urina. O deslocamento para a coleta de dados será no mesmo dia que você for realizar sua consulta médica ou outros exames de rotina relacionados a gestação, portanto, não trará ônus adicional.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento. Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa. Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 as 11.30 e das 14.00 as 17horas, na Chacara Butignolli s/nº em Rubião Junior – Botucatu - São Paulo. A principal investigadora é a Dra Marilza Rudge que pode ser encontrada no Distrito Rubião Jr - s/n, SP Telefone:(14) 3815-1711 ou por e-mail: marilzarudge@gmail.com.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Eu: _____ RG: _____
Tel:(____) _____ Cel:(____) _____ End: _____

Concordo voluntariamente em participar dos procedimentos de avaliação e intervenção, os quais fui devidamente esclarecida.

Data: ____/____/____ _____
Assinatura da Participante

Pesquisador Responsável pela Coleta: _____ Telefone: _____
Nome: _____

Pesquisadora Responsável: _____

Ficha de Avaliação

Data: ___/___/___ FICHA DE AVALIAÇÃO Planilhado? () Sim () Não
 ID: _____ PROJETO TEMÁTICO Centro: _____

Nome:		D.N.:	Idade:
CRITÉRIOS DE INELEGIBILIDADE:			
() convite	() TCLE	() Diabete Tipo II	() cirurgia prévia IU
() Gemelar	() Diabete tipo I	() HAS ou HIG	() cirurgia prévia distopia
() IU prévia a gestação			
Dados Pessoais			
CPF:	RG:	Cartão SUS:	
Endereço (nº/ complemento):			
Bairro:	Cidade/estado:	CEP:	
Estado Civil: () Solteira () Casado () Amasiado () Divorciado () Viuva	Profissão:		
Escolaridade: () Analfabeto () Fundamental () Médio Completo () Médio Incompleto () Superior Comp	() superior incomp		
Etnia: () Asiática () branca () negra () parda () indígena			
Religião: () atea () Católica () Evangélica () Não tem () outra	Tel Residencial:		
Tel Trabalho:	Celular:	E-mail:	
Dados Clínicos			
() Cirurgia Abdominal	() Diabete Familiar	() Infecção Ativa HIV, Hep A, B, C e/ou sífilis	
() ITU () doenças desmielinizantes	() d. neurológicas	() neoplasias anteriores e atuais	
() Tosse Crônica () Constipação/Esforço	() I. Fecal	() HAS prévio	
() Bebe ___ doses/semana	() Fuma ___ cigarros/dia	() Drogas	() Trombofilia
() Ex físico 2x+/semana por 1h qual ___ tempo	() Outras		
Dados Obstétricos			
Data Coleta: ___/___/___	Paridade: ___ G ___ C ___ V ___ A	Data Ultimo PV: ___/___/___	
Data Ultimo PC: ___/___/___	Peso maior RN: ___	Maior ganho de peso: ___	Tempo TP: ___
() DMG prévia	() Gemelar Prévio	() Episiotomia n	() Outros
Coleta 24-28 semanas ___/___/___			
DUM: ___/___/___	DPP: ___/___/___	SG: s d	() Planejou a gestação () Preservativo
Peso atual: ___	Peso Prévio: ___	Altura: ___	() Placenta Prévia () ITU Outros:
Data Glicemia: ___/___/___	GJ: ___	Media Glicêmica: ___	GTT: ___; ___; ___
Hb: ___	PG 8 ___; 10 ___; 12 ___; 14 ___; 16 ___; 18 ___ () Rastreamento Negativo		
Afirmar: "Muitas mulheres e gestantes se queixam que escapa urina sem querer e molham um pouco a calcinha ou chegam a molhar até mesmo a roupa."			
() Sim () quando espirrou, tossiu ou fez esforço? () mta vontade de urinar e não conseguiu chegar			
ISI: 1 ___ 2 ___	ICIQ: 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___		
() ativa sexualmente	1 ___	2 ___	3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___
9 ___	10 ___	11 ___	12 ___ 13 ___ 14 ___ 15 ___ 16 ___ 17 ___ 18 ___ 19 ___
Exame Físico			
P: ___ E: ___ R: ___ F: ___ E: ___ C: ___ T: ___	() Gluteo () Adutor () Abd		
() EMG () US	Justificativa:		
Coleta Sangue: Data ___/___/___	Horário: ___:___	Justificativa:	
Ca: ___	Calcitonina: ___	PTH: ___	Vit D: ___ Vit A: ___ Glic: ___ K: ___ Insulina: ___
Relaxina: ___	CCL7: ___	Fósforo: ___	Cortizol: ___ Etiqueta: L G ID M

Coleta 36-38 semanas / /					
SG: ___s___d	Peso atual: _____	<input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Sangramento Vaginal		Outros: _____	
Data Glicemia: / /	GJ: _____	Media Glicemica: _____	GTT: _____; _____	Hb: _____	
PG 8: _____; 10: _____; 12: _____; 14: _____; 16: _____; 18: _____	<input type="checkbox"/> Rastreamento Negativo				
Afirmar: "Muitas mulheres e gestantes se queixam que escapa urina sem querer e molham um pouco a calcinha ou chegam a molhar até mesmo a roupa."					
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> quando espirrou, tossiu ou fez esforço? <input type="checkbox"/> mta vontade de urinar e não conseguiu chegar					
ISI: 1 _____ 2 _____	ICIQ: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____				

Data: ___/___/___ FICHA DE AVALIAÇÃO Planilhado? Sim Não
 ID: _____ PROJETO TEMÁTICO Centro: _____

<input type="checkbox"/> ativa sexualmente	1 _____	2 _____	3 _____	4 _____	5 _____	6 _____	7 _____	8 _____
9 _____	10 _____	11 _____	12 _____	13 _____	14 _____	15 _____	16 _____	17 _____
18 _____	19 _____							

Exame Físico

P: _____ E: _____ R: _____ F: _____ E: _____ C: _____ T: _____	<input type="checkbox"/> Gluteo <input type="checkbox"/> Adutor <input type="checkbox"/> Abd	
<input type="checkbox"/> EMG <input type="checkbox"/> US	Justificativa: _____	
Coleta Sangue: Data / /	Horário: _____	Justificativa: _____
Ca: _____	Calcitonina: _____	PTH: _____
Vit D: _____	Vit A: _____	Glic: _____
K: _____	Insulina: _____	
Relaxina: _____	CCL7: _____	Fósforo: _____
Cortizol: _____	Etiqueta: L ___ G ___ ID ___ M ___	

Coleta 18 meses / /

ISI: 1 _____ 2 _____	ICIQ: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____							
<input type="checkbox"/> ativa sexualmente	1 _____	2 _____	3 _____	4 _____	5 _____	6 _____	7 _____	8 _____
9 _____	10 _____	11 _____	12 _____	13 _____	14 _____	15 _____	16 _____	17 _____
18 _____	19 _____							
P: _____ E: _____ R: _____ F: _____ E: _____ C: _____ T: _____	<input type="checkbox"/> Gluteo <input type="checkbox"/> Adutor <input type="checkbox"/> Abd							
<input type="checkbox"/> EMG <input type="checkbox"/> US	Justificativa: _____							
Coleta Sangue: Data / /	Horário: _____	Justificativa: _____						
Ca: _____	Calcitonina: _____	PTH: _____						
Vit D: _____	Vit A: _____	Glic: _____						
K: _____	Insulina: _____							
Relaxina: _____	CCL7: _____	Fósforo: _____						
Cortizol: _____	Etiqueta: L ___ G ___ ID ___ M ___							

Coleta 24 meses / /

ISI: 1 _____ 2 _____	ICIQ: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____							
<input type="checkbox"/> ativa sexualmente	1 _____	2 _____	3 _____	4 _____	5 _____	6 _____	7 _____	8 _____
9 _____	10 _____	11 _____	12 _____	13 _____	14 _____	15 _____	16 _____	17 _____
18 _____	19 _____							
P: _____ E: _____ R: _____ F: _____ E: _____ C: _____ T: _____	<input type="checkbox"/> Gluteo <input type="checkbox"/> Adutor <input type="checkbox"/> Abd							
<input type="checkbox"/> EMG <input type="checkbox"/> US	Justificativa: _____							
Coleta Sangue: Data / /	Horário: _____	Justificativa: _____						
Ca: _____	Calcitonina: _____	PTH: _____						
Vit D: _____	Vit A: _____	Glic: _____						
K: _____	Insulina: _____							
Relaxina: _____	CCL7: _____	Fósforo: _____						
Cortizol: _____	Etiqueta: L ___ G ___ ID ___ M ___							
Descontinuidade: qual momento? <input type="checkbox"/> óbito fetal <input type="checkbox"/> desistência <input type="checkbox"/> impossibilidade de consulta								