

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 11/08/2025.



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

Fabiana Vieira Duarte De Souza Reis

**Interação entre início precoce ou tardio do diabetes mellitus
gestacional e obesidade pré-gestacional com desfechos neonatais adversos**

*Interaction between early and late diagnosis of gestational diabetes
mellitus and pre-gestational obesity with neonatal adverse outcomes*

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Doutora em
Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa

Coorientadora: Dra. Juliana Ferreira Floriano

Botucatu

2023

Fabiana Vieira Duarte de Souza Reis

Interação entre início precoce e tardio do diabetes mellitus gestacional e obesidade
pré-gestacional com desfechos neonatais adversos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Doutora em
Tocoginecologia.

*Thesis presented to the Botucatu Medical
School, São Paulo State University “Júlio
de Mesquita Filho”, as part of the
requirements for obtaining the title of
Doctor in Tocogynecology.*

Orientadora: Profa. Dra. Angelica Mercia Pascon Barbosa

Coorientadores: Dra. Juliana Ferreira Floriano

Botucatu

2023

R375i Reis, Fabiana Vieira Duarte De Souza

Interação entre início precoce ou tardio do diabetes mellitus gestacional e obesidade pré-gestacional com desfechos neonatais adversos / Fabiana Vieira Duarte De Souza Reis. -- Botucatu, 2023 96 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Angélica Mércia Pascon Barbosa

Coorientadora: Juliana Ferreira Floriano

1. Gravidez. 2. Diabetes Mellito Gestacional. 3. Neonato. 4. Obesidade. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Fabiana Vieira Duarte de Souza Reis

**Interação entre início precoce e tardio do diabetes mellitus gestacional
e obesidade pré-gestacional com desfechos neonatais adversos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em
Tocoginecologia

Orientadora: Prof^a. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Angélica Mércia Pascon Barbosa
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB – UNESP

Prof.^a Dr.^a Talita Domingues Caldeirão
Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA

Prof. Dr. Carlos Izaías Sartorão Filho
Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA

Prof.^a Dr.^a Caroline Baldini Prudencio
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB – UNESP

Prof.^a Dr.^a Claudia Garcia Magalhães
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB – UNESP

Botucatu, de 11 de agosto de 2023

Dedicatória

Este trabalho é dedicado ao que há de mais precioso na minha vida: a Deus,

À meu esposo Luis e minha filha Rafaela, pela paciência, compreensão, apoio e por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos, tornando mais fácil essa caminhada,

Aos meus Pais Nelson e Nadir, que são exemplos de dignidade, força e determinação, que sempre me apoiaram e me ensinaram o caminho da prosperidade, respeito pela vida e pelos nossos semelhantes, são a razão da minha existência.

Agradecimientos

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À minha orientadora Prof^a. Angelica Mercia Pascon Barbosa, mulher sábia, forte, de excelente liderança e cheia de Fé.

Agradeço de coração pela orientação para a realização deste trabalho, incentivo, confiança, amizade e apoio.

Os seus ensinamentos fizeram engrandecer meus conhecimentos, contribuindo significativamente no atendimento dos meus pacientes que tanto amo.

AGRADECIMENTOS

Sou grata à **Deus**, por entender que a vida é um Dom Divino. E aceitar as benções e também os opstáculos com coração aberto, sabendo que o tempo de Deus nem sempre é o nosso tempo. Ser grata à Deus é ter a certeza de que Ele está cuidando de nós e fazendo sempre o melhor.

À **Professora Marilza Vieira Cunha Rudge**, agradeço os seus ensinamentos por colocarem em minhas mãos as ferramentas com as quais posso abrir novos horizontes.

Ao **Professor Dr. Carlos Izaías Sartorão Filho**, por repartir seus conhecimentos, vivência, experiências e me fazer acreditar que somos capazes de transformar sonhos em realidades.

À **Diamater Study Group** pela oportunidade integrar o grupo de pesquisa que tanto me acolheu carinhosamente tornando possível a realização desta tese.

À **Professora Dr^a. Juliana Floriano** pelo incentivo.

Ao **Professor Dr. Hélio** pela sua grande contribuição e ensinamentos nas análises estatísticas dos resultados experimentais.

Ao meu coloega **Rafael Guilen de Oliveira** pela generosidade, dedicação e parceria com todo nosso trabalho.

Aos funcionários do **Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu**, e ao **Departamento de Tocoginecologia**, em especial à **Solange Sako**, por toda atenção e paciência.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES)** pelo apoio ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo financiamento do Projeto Temático processo 2016/01743-5, que possibilitou a execução deste doutorado.

Ao Escritório de Apoio à Pesquisa, **Cinthia** e **Cássia** por toda colaboração e competência dispensadas a mim e a este projeto.

Agradeço imensamente às **mães** e os seus recém-nascidos que participaram deste estudo e que nos permitiram acessar os seus dados pessoais e clínicos para geração de novos conhecimentos científicos.



Epígrafe

“A cura está ligada ao tempo e as vezes também a circunstância”

Hipócrates



Sumário

Seção 1	Resumos	13
Seção 2	Trajetória acadêmica	20
Seção 3	Contextualização	23
Seção 4	Artigos	
	Artigo 1: Association Between the Early or Late Onset of Gestational Diabetes Mellitus with Neonatal Adverse Outcomes: A Retrospective Cohort Study assessment	36
	Abstract	37
	Introduction	38
	Methods	38
	Results	41
	Discussion	43
	Conclusion	45
	References	45
	Artigo 2: Prepregnancy Obesity and short-term Neonatal Adverse Outcomes with gestational diabetes mellitus as a mediator: A Multicenter Retrospective Cohort Study in a Brazilian Population	48
	Abstract	49
	Introduction	50
	Methods	50
	Results	53
	Discussion	59
	Conclusion	61
	References	62
Seção 5	Perspectivas Acadêmicas	64
Seção 6	Diamater Study Group	66
Seção 7	Anexos	68



Seção 1

Resumos Expandidos

Resumo Tese

Introdução: A importância do momento no diagnóstico de hiperglicemia durante a gravidez e sua associação com resultados adversos para o recém-nascido é controversa. A literatura vem evoluindo na padronização do diagnóstico e da terminologia do diabetes mellitus gestacional (DMG). Artigo 1: nosso objetivo foi investigar a associação entre DMG de início precoce e desfechos adversos em recém-nascidos e neonatos, comparando-a com o modelo de DMG de início tardio. Artigo 2: Analisar a associação do diagnóstico de obesidade pré-gravidez com os resultados neonatais de curto prazo, tendo o diabetes gestacional como mediador, na população de mulheres grávidas. **Método:** Foi um estudo de coorte retrospectivo realizado no Centro de Pesquisa em Diabetes Perinatal-Núcleo afiliado a Assis da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Brasil, entre 2016-2019. A composição do grupo foi de início precoce em relação aos participantes com glicemia de jejum ≥ 92 mg/dL e < 126 mg/dL antes de 20 semanas de gestação ou participantes de início tardio com triagem negativa no primeiro trimestre e 75g-OGTT positivo em 24-28 semanas. As características basais maternas incluíram: índice de massa corporal pré-gestacional (IMC; Kg/m²); o ganho de peso gestacional (Kg) calculado pela diferença entre o peso final da gestação (36 semanas gestacionais ou mais) e o peso materno pré-gestacional e classificado de acordo com o IMC pré-gestacional (8). Além disso, os desfechos perinatais avaliados neste estudo foram: idade gestacional (IG), peso ao nascer (PN) e situação do PN de acordo com a IG como adequado, grande ou pequeno, escores de Apgar no primeiro e no 5º minutos. **Resultados:** Artigo 1) Foram selecionadas 880 gestantes, sendo elegíveis 203 (23,07%) apresentando DMG no período de dezembro de 2016 a dezembro de 2021. De acordo com o momento de início do DMG, 89 (43,84%) estavam no grupo de início precoce e 114 (56,16%) no grupo de início tardio. os valores de GPJ no primeiro trimestre foram maiores no grupo de início precoce. Os valores de 75 gramas de TOTG foram maiores no grupo de início tardio. O IMC final foi maior no grupo de início tardio. Uma regressão linear univariada foi realizada para determinar a relação entre o início tardio de acordo com os diferentes desfechos, nenhuma relação significativa foi detectada. Artigo 2) Foram elegíveis 886 mulheres grávidas de dezembro de 2016 a dezembro de 2021. De acordo com o status de obesidade pré-gravidez, 709 (80%) foram classificadas como não tendo obesidade pré-gravidez e 177 (20%) no grupo de obesidade pré-gravidez. Houve um efeito atenuado da obesidade pré-gravidez, com o risco de complicações

neonatais de curto prazo ou escore de Apgar no 5º minuto < 7 sendo 4% maior entre aquelas com obesidade pré-gravidez. Além disso, os resultados expõem um efeito mediador do DMG durante a gravidez, com o risco de complicações neonatais de curto prazo ou escore de Apgar no 5º minuto < 7 sendo 5% maior na presença de DMG.

Conclusões: Artigo 1) Gestantes com início precoce de DMG apresentaram maior IMC durante a gravidez, mas não houve diferença entre o início precoce ou tardio do DMG em relação aos resultados adversos neonatais. Artigo 2) Existe a necessidade de aconselhamento pré-gravidez para considerar o excesso de peso e a obesidade como fatores de risco cruciais para complicações durante a gravidez e neonatais e, principalmente, para propor estratégias às mulheres em idade reprodutiva para alcançarem um índice de massa corporal (IMC) apropriado antes da gravidez.

Palavras-chave: Diabetes mellitus gestacional, recém-nascido, complicações adversas.

Thesis Abstract

Introduction: The importance of timing in diagnosing hyperglycemia during pregnancy and its association with adverse outcomes for the newborn is controversial. The literature has been evolving in standardizing the diagnosis and terminology of gestational diabetes mellitus (GDM). Article 1: Our objective was to investigate the association between early-onset GDM and adverse outcomes in newborns and neonates, comparing it with the late-onset GDM model. Article 2: To analyze the association of pre-pregnancy obesity diagnosis with short-term neonatal outcomes, with gestational diabetes as a mediator, in the population of pregnant women.

Methods: It was a retrospective cohort study conducted at the Perinatal Diabetes Research Center - Assis Branch of the Botucatu Medical School-UNESP, Brazil, between 2016-2019. The composition of the group was early onset in relation to participants with fasting blood glucose ≥ 92 mg/dL and < 126 mg/dL before 20 weeks of gestation or late onset participants with negative screening in the first trimester and positive 75g-OGTT in 24-28 weeks. Maternal baseline characteristics included pre-gestational body mass index (BMI; Kg/m²), gestational weight gain (Kg) calculated by the difference between the final gestational weight (36 weeks gestational or more) and pre-gestational maternal weight and classified according to pre-gestational BMI (8). Furthermore, the perinatal outcomes assessed in this study were gestational age (GA), birth weight (BW), and BW status according to GA as appropriate, large, or small, Apgar scores at the first and 5th minutes. **Results:** Article 1) 880 pregnant women were selected, with 203 (23.07%) eligible for GDM from December 2016 to December 2021. According to the timing of GDM onset, 89 (43.84%) were in the early-onset group and 114 (56.16%) in the late-onset group. Fasting blood glucose values in the first trimester were higher in the early-onset group. The 75-gram OGTT values were higher in the late-onset group. The final BMI was higher in the late-onset group. Univariate linear regression was performed to determine the relationship between late onset and different outcomes, and no significant relationship was detected. Article 2) 886 pregnant women were eligible from December 2016 to December 2021. According to the pre-pregnancy obesity status, 709 (80%) were classified as non-prepregnancy obesity, and 177 (20%) in the pre-pregnancy obesity group. There was a softened effect of pre-pregnancy obesity, with the risk of short-term neonatal complications or 5th minute Apgar score < 7 being 4% higher among those with pre-pregnancy obesity. Furthermore, the results expose a mediating effect of GDM during pregnancy, with the

risk of short-term neonatal complications or 5th minute Apgar score < 7 being 5% higher in the presence of GDM. **Conclusions:** Article 1) Pregnant women with early-onset GDM had a higher BMI during pregnancy, but there was no difference between early and late-onset GDM in relation to neonatal adverse outcomes. Article 2) There is a need for pre-pregnancy counseling to consider overweight and obesity as crucial risk factors for pregnancy and neonatal complications and, primarily, to propose strategies to women of reproductive age to achieve an appropriate pre-pregnancy body mass index (BMI).

Keywords: Gestational diabetes mellitus, newborn, adverse complications.



Seção 2

Trajetória Acadêmica

Iniciei minha formação acadêmica no ano de 1994 na Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE na cidade de Presidente Prudente-SP e concluir o curso ano 2000.

Logo da minha formatura, cursei a Residência Médica em Pediatria entre os anos de 2001 a 2003 na Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA.

Entre os anos de 2005 a 2006, realizei a Especialização em Pediatria Neonatal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

No ano de 2006 fui aprovada na prova de conhecimentos gerais sobre pediatria, onde obtive o Título de Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

Entre os anos de 2012 a 2015, realizei a Especialização em Medicina Intensiva Pediátrica e Neonatal na Faculdade Redentor – FACREDENTOR.

No ano de 2015 fui aprovada na prova de conhecimentos gerais em UTI Pediátrica onde obtive o Título de Especialista em Medicina Intensiva Pediátrica pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB.

Entre os anos de 2015 a 2016 cursei a Especialização em Preciptoria de Residência Médica no SUS “Metodologias Ativas: Aprendendo a aprender” pelo Hospital Sírio Libanês – Instituto de Ensino e Pesquisa HSL, Brasil.

Entre os anos de 2015 a 2017 desenvolvi o Mestrado Profissional em Ensino em Saúde na Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA.

Minha atuação profissional como médica Pedriatra iniciou em 2002 onde atuo atualmente nas Santas Casas de Cândido Mota e Assis. No Hospital Regional de Assis atuo em cuidados de recém-nascidos de alto risco.

No ano de 2018 iniciei como docente da Faculdade de Medicina na Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA aonde atuo na recepção de recém-nascido

e conduta de berçário.

Fui apresentada à profa Angélica em 2019 por intermédio do Dr Carlos Sartorão, e conseqüentemente conheci o Projeto Temático Diamter, Como pediatra, dentre as investigações proposta neste Temático, me despertou especial atenção as análises sobre repercussões no neo-nato.

No ano de 2020 iniciei o Doutorado na Faculdade de Medicina de Botucatu, Prorgama de Pós-Graduação em Tocoginecologia, UNESP, no Grupo de Pesquisa “Diabetes e Gravidez: Clínico e Experimental” e *Diamater Study Group*.

Durante os 4 anos de doutorado cursei 8 disciplinas (Anexo 1) e publiquei 11 artigos como membro do *Diamater Study Group* (Anexos 2-12). Em 2022 obtive os Títulos de Especialista em Pediatria (Anexo 13) e Medicina Intensiva Pediátrica (Anexo 14). Participei de 6 eventos científicos (15-20).

Cumprir a etapa até aqui, foi processo de muitos desafios; conciliei as atividades da pós-graduação, consultório, filhos, família e pessoais, contudo foi de extrema gratificação e com valioso amadurecimento.



Seção 3

Contextualização

Os Grupos de Pesquisa “Diabetes e Gravidez: Clínico e Experimental” e *Diamater Study Group* realizam pesquisas multicêntricas nacionais e internacionais relacionadas à gravidez complicada pelo diabetes; e de forma intrincada investiga repercussões e resultados maternos e fetais, perinatais e neonatais dos descendentes destas mulheres (1-8). Nos últimos quase 50 anos, os dois grupos juntos realizaram estudos clínicos e pré-clínicos. Importantes lacunas do conhecimento foram preenchidas ao longo destes anos. Estes resultados interferiram direta e profundamente em diferentes condutas e manejos obstétricos e clínicos com benefício à mulher, ao feto e ao recém-nascido (9-16). A internacionalização das pesquisas se evidencia com estudos pré-clínicos, que tomaram importante proporção com estudos sobre as repercussões a curto e longo prazo do diabetes no desenvolvimento fetal embrionário (17-24).

O *diabetes mellitus* gestacional (DMG) (25,26) está associado ao risco aumentado de complicações para o binômio materno-fetal durante a gravidez, bem como no período após o nascimento (27-29). A literatura tem reforçado que a hiperglicemia gestacional de intensidade variada, independentemente do diagnóstico de DMG, está envolvida na determinação do peso ao nascimento (30,31), macrossomia fetal, hipoglicemia neonatal, hiperinsulinismo fetal (28), aumento dos índices de mortalidade fetal e perinatal (1,13), malformações congênitas (32), prematuridade e síndrome do desconforto respiratório (28).

As evidências revelam que a obesidade pré-gestacional e o excesso de ganho de peso durante a gestação conferem maior resistência insulínica e desequilíbrio hormonal ao longo da gestação. Outro fator de risco é a inatividade física, que se associa a maior resistência insulínica e também aumento do peso corporal [33].

Diversos fatores de risco aumentam a probabilidade de desenvolvimento de diabetes gestacional, dentre estes, destaca-se o consumo alimentar inadequado, caracterizado por maiores fontes de alimentos ricos em carboidratos simples, o que oferece maior produção e disponibilidade de glicose plasmática [33].

Segundo estudos realizados pela Organização Pan-Americana da Saúde OPAS (2016) [34], nas últimas décadas a prevalência variou de 1 a 37,7%, com um percentual médio de 16,2%. Mundialmente são mais de 150.000 casos dessa doença. Porém, no Brasil, estima-se que a prevalência seja de aproximadamente 18%. Sendo que a maior causa de incidência do diabetes gestacional está associada à obesidade [35].

Aumento no índice de massa corporal pré-gravidez (pBMI) foi observado nos últimos anos, o que resultou em um aumento simultâneo na carga associada à obesidade de resultados maternos e infantis, como grandes para idade gestacional (GIG) [36,37].

A obesidade pré-gestacional aumentou o risco de diabetes mellitus gestacional (DMG), cesariana, macrosomia e gigante para idade gestacional (GIG) [38, 39], que foram importantes fatores de risco para morbidade materna e neonatal e mortalidade. Além disso, o DMG pode mediar associações entre pIMC e outras complicações maternas ou infantis. A associação entre obesidade e DMG é biologicamente plausível: um metabolismo intermediário materno anormal causado pela obesidade, em que uma combinação de aumento da resistência à insulina, lipídios séricos mais altos e diminuição dos níveis de adiponectina foi associada ao desenvolvimento de DMG [40]. Existem também explicações biológicas para GHP e macrosomia/GIG devido ao DMG: remodelação vascular e hiperinsulinemia e hiperglicemia induzidas pela resistência à insulina resultam em aumento da resistência arterial periférica e

aumento do volume de fluido corporal, o que pode levar à hipertensão arterial [41]. O aumento da resistência à insulina da mãe resulta em mais glicose sendo passada através da placenta para o feto. Um feto que absorve GIG [42].

No entanto, alguns estudos sugerem que as relações entre IMC e infantes podem variar de acordo com a raça ou etnia da mulher, e se as relações são as mesmas entre as mulheres brasileiras não está claro [43,44].

Impacto da COVID-19 na pesquisa clínica

Os estudos de acompanhamento em longo prazo são desafiadores, particularmente em relação ao custo e ao planejamento em longo prazo. Além disso, ao mesmo tempo em que se esforça para aperfeiçoar continuamente o controle glicêmico antes e durante a gravidez é, sem dúvida, importante melhorar os resultados a curto e longo prazo para as crianças de mães com DMG.

Neste sentido, a proposta inicial desta tese foi a “Quantificação e caracterização de exossomos do sangue periférico e do cordão umbilical de gestantes com diabetes mellitus gestacional como potencial biomarcador para a doença cardíaca congênita dos descendente”.

Inesperadamente a proposta clínica teve importante impacto negativo do Covid-19 no desenvolvimento da pesquisa. O efeito foi devastador para humanidade e refletiu no desenvolvimento das pesquisas e no acesso aos serviços de saúde. Isso afetou substancialmente nossa pesquisa clínica. Embora todo esforço tenha sido realizado pela equipe Diamater não foi possível cumprir com todo objetivo inicial proposto. Cumprimos o compromisso do cronograma com a coleta de dados maternos, contudo, não foi possível avaliar e acompanhar os neonatos. Depois de discussão com a equipe, tomamos a decisão de avaliar os desfechos neonatais sob a

ótica do momento do início do DMG e avaliar a obesidade pré-gestacional e os desfechos neonatais mediados pelo DMG.

A presente Tese, inédita, integra de modo complementar o Projeto Temático Diamater com os objetivos a saber:

1) Analisar a associação entre o início precoce ou tardio do *Diabetes Mellitus Gestacional* com desfechos adversos neonatais

2) Analisar a obesidade pre-gestacional e resultados ddversos neonatais de curto prazo tendo o *Diabetes Mellitus Gestacional* como Mediador

Os resultados obtidos estão apresentados em 2 artigos:

1 - *Association Between the Early or Late Onset of Gestational Diabetes Mellitus with Neonatal Adverse Outcomes: A Retrospective Cohort Study*

2 - *Prepregnancy Obesity and short-term Neonatal Adverse Outcomes with gestational diabetes mellitus as a mediator: A Multicenter Retrospective Cohort Study in a Brazilian Population*

REFERÊNCIAS

1. Rudge M, Calderon I, Ramos M, Peraçoli J. Avaliação da vitalidade dos fetos de gestantes diabéticas - Análise cardiotocográfica. *Rev Ginecol e Obs USP*. 1994;5(4):201–7.
2. Honório-França A, Calderon I, Ramos M, Rudge M. Repercussões fetais da hiperglicemia materna decorrente de lesão pancreática de testes repetidos à glicose na prenhez de ratas. *Rev Ginecol e Obs São Paulo*. 1995;17(691–695).
3. Rudge M, Calderon I, Ramos M, Rodrigues M. Diabetes and experimental pregnancy in rats: course of maternal blood glucose levels and its repercussions on the blood glucose levels and pancreas of newborn pups. *Brazilian J Med Biol Res*. 1995;28:219–25.
4. Berezowski A, Suetake H, Missiato M, Rudge M. Mortalidade materna: análise dos últimos dez anos do Centro Médico-Universitário de Botucatu-UNESP. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 1995;17(10):1001–7.
5. Rudge M, Calderon I, Ramos M, Maestá I, Souza L, Peraçoli J. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabete. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 1995;17(1):26–32.
6. Maestá I, Rudge M, Calderon I, Ramos M, Peraçoli J, Henry M. Effects of insulin therapy on the mother. The newborn and the placenta of diabetic rats. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(167):97.
7. Group E (Estudo C para P da P com AC. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1996 Jan;103(1):39–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09513.x>
8. Rudge MVC, Calderon I de MP, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LMSS. Perinatal Outcome of Pregnancies Complicated by Diabetes and by Maternal Daily Hyperglycemia Not Related to Diabetes. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2000;50(2):108–12. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/10293>
9. Mascaro MS, Calderon I de MP, Costa RA de A, Maestá I, Bossolan G, Rudge MVC. Cardiotocografia Anteparto e Prognóstico Perinatal em Gestações

- Complicadas pelo Diabete: Influência do Controle Metabólico Materno. Rev Bras Ginecol e Obs [Internet]. 2002 Oct;24(9):593–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032002000900005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
10. Mascaro MS, Calderon I de MP, Rudge MVC. Análise dos Métodos Biofísicos de Avaliação Fetal Anteparto, em Gestações Complicadas pelo Diabete. Fem (Federação Bras das Soc Ginecol e Obs. 2003;31(3):259–63.
 11. Rudge MVC, Nero U, Calderon I, Lima R. Prospective study of the influence of the placental weight, volume and density of pregnant women with high blood pressure or diabete in the perinatal outcome. Hypertens Pregnancy. 2004;23:47.
 12. Volpato GT, Damasceno DC, Miranda MRF, Sabbag Filho D, Calderon I de MP, Rudge MVC. Mixture of vitamin C, hesperidin and piperidol exposure in pregnancy: maternal-fetal repercussions. Rev Bras Ciências Farm [Internet]. 2006 Mar;42(1):77–82. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 13. Basso NA de S, Costa RAA, Magalhães CG, Rudge MVC, Calderon I de MP. Insulinoterapia, controle glicêmico materno e prognóstico perinatal: diferença entre o diabetes gestacional e o clínico. Rev Bras Ginecol e Obs [Internet]. 2007 May;29(5):253–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007000500006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 14. Rudge MVC, Maestá I, Rudge CVC, Campanini F, Gomes M, Moraes V, et al. Dois níveis hierarquizados de atenção ao parto no modelo de maternidade segura: resultado materno e do recém-nascido. Rev La Div Ciencias la Salud la Univ del Norte. 2007;22:56–7.
 15. Rudge MVC, Lima CAB, Paulette TAL, Jovanovic L, Negrato CA, Rudge CVC, et al. Influence of Lower Cutoff Values for 100-G Oral Glucose Tolerance Test and Glycemic Profile for Identification of Pregnant Women at Excessive Fetal Growth Risk. Endocr Pract [Internet]. 2008 Sep;14(6):678–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X20412790>
 16. Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LRG, Consonni M, Rudge MVC, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for

- gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 Mar;112(3):568–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825808009359>
17. Iessi IL, Bueno A, Sinzato YK, Taylor KN, Rudge MV, Damasceno DC. Evaluation of neonatally-induced mild diabetes in rats: Maternal and fetal repercussions. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2010 Dec 8;2(1):37. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-2-37>.
 18. Saito FH, Damasceno DC, Kempinas WG, Morceli G, Sinzato YK, Taylor KN, et al. Repercussions of mild diabetes on pregnancy in Wistar rats and on the fetal development. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2010 Dec 23;2(1):26. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-2-26>
 19. Moreli JB, Morceli G, De Luca AKC, Magalhães CG, Costa RAA, Damasceno DC, et al. Influence of Maternal Hyperglycemia on IL-10 and TNF- α Production: The Relationship with Perinatal Outcomes. *J Clin Immunol* [Internet]. 2012 Jun 30;32(3):604–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-011-9634-3>
 20. Sinzato YK, Volpato GT, Iessi IL, Bueno A, Calderon I de MP, Rudge MVC, et al. Neonatally Induced Mild Diabetes in Rats and Its Effect on Maternal, Placental, and Fetal Parameters. *Exp Diabetes Res* [Internet]. 2012;2012:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/108163/>
 21. Damasceno DC, Sinzato YK, Bueno A, Netto AO, Dallaqua B, Gallego FQ, et al. Mild Diabetes Models and Their Maternal-Fetal Repercussions. *J Diabetes Res* [Internet]. 2013;2013:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2013/473575/>
 22. Bueno A, Sinzato YK, Sudano MJ, Alvarenga F da CL e, Calderon I de MP, Rudge MVC, et al. Short and long-term repercussions of the experimental diabetes in embryofetal development. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2014 Oct;30(7):575–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.2521>
 23. Moura PMSS, Maestá I, Rugolo LMSS, Angulski LFRB, Caldeira AP, Peraçoli JC, et al. Risk factors for perinatal death in two different levels of care: a case–control study. *Reprod Health* [Internet]. 2014 Dec 30;11(1):11. Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742->

4755-11-11

24. Gelaleti RB, Damasceno DC, Santos DP, Calderon IMP, Rudge MVC. Increased DNA Damage is Related to Maternal Blood Glucose Levels in the Offspring of Women With Diabetes and Mild Gestational Hyperglycemia. *Reprod Sci* [Internet]. 2016 Mar 2;23(3):318–23. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719115602766>
25. de Sousa Basso NA, Morceli G, Costa R, Dias A, Rudge MVC, Calderon IMP. Validation of a symphysis-fundal height chart developed for pregnancy complicated by diabetes and hyperglycemia: an observational study. *Reprod Health* [Internet]. 2016 Dec 3;13(1):89. Available from: <http://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-016-0202-4>
26. Vernini JM, Moreli JB, Magalhães CG, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. *Reprod Health* [Internet]. 2016 Dec 27;13(1):100. Available from: <http://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-016-0206-0>
27. Sirimarco MP, Guerra HM, Lisboa EG, Vernini JM, Cassetari BN, de Araujo Costa RA, et al. Diagnostic protocol for gestational diabetes mellitus (GDM) (IADPSG/ADA, 2011): influence on the occurrence of GDM and mild gestational hyperglycemia (MGH) and on the perinatal outcomes. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2017 Dec 3;9(1):2. Available from: <http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-016-0200-2>
28. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan 1;35(Supplement_1):S64–71. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/35/Supplement_1/S64/26301/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus
29. Weinert LS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jul 1;33(7):e97–e97. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/33/7/e97/39395/International-Association-of-Diabetes-and>
30. Katz L, Amorim M, Coutinho I, Santos LC. Análise Comparativa de Testes

- Diagnósticos para Diabetes Gestacional. Rev Bras Ginecol e Obs [Internet]. 2002 Sep;24(8). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032002000800005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
31. Rudge M, Calderon I, Ramos M, Suetake H, Peraçoli J. Diabetes investigation during pregnancy. Rev Bras Ginecol e Obs. 1996;18(1):21–8.
 32. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med [Internet]. 2008 May 8;358(19):1991–2002. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0707943>
 33. OPAS. *Diabetes Mellitus Rastreamento E Diagnóstico*. Vol 1.; 2016. <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-gestacional-relatorio.pdf>0A<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34278/9788579671180-por.pdf?sequence=1>
 34. Wang MC, Freaney PM, Perak AM, Greenland P, Lloyd-Jones DM, Grobman WA, et al. Trends in prepregnancy obesity and association with adverse pregnancy outcomes in the United States, 2013 to 2018. J Am Heart Assoc. 2021; 10 (Epub 2021/08/26): e020717 Available from: <https://doi.org/10.1161/jaha.120.020717>
 35. Wang L, Zhou B, Zhao Z, Yang L, Zhang, Jiang Y, et al. Body-mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004–18. Lancet. 2021; 398 (Epub 2021/07/05): 53-63. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00798-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00798-4)
 36. Lewandowska M. Maternal obesity and risk of low birth weight, fetal growth restriction, and macrosomia: multiple analyses. Nutrients. 2021; 13 (Epub 2021/05/01). Available from: <https://doi.org/10.3390/nu13041213>
 37. Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, Walia GK, Gupta V. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis. Obes Res Clin Pract. 2021; 15 (Epub 2021/11/17): 536-545. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.10.005>
 38. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-

- analyses. *Int J Epidemiol*. 2011; 40 (Epub 2010/11/26): 65-101. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyq195>
39. Li Z, Kim R, Vollmer S, Subramanian SV. Factors associated with child stunting, wasting, and underweight in 35 low- and middle-income countries. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (Epub 2020/04/23): e203386. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3386>
 40. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese Biomed Pharmacother. 2021; 137 (Epub 2021/02/10) <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
 41. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertens Res*. 2018; 41 (Epub 2018/03/21): 389-393. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0034-4>
 42. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66 (Epub 2015/06/06): 14-20. Available from: <https://doi.org/10.1159/000371628>
 43. Lin X, Aris IM, Tint MT, Soh SE, Godfrey KM, Yeo GS, et al. Ethnic differences in effects of maternal pre-pregnancy and pregnancy adiposity on offspring size and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (Epub 2015/07/23): 3641-3650. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1728>
 44. Read SH, Rosella LC, Berger H, Feig DS, Fleming K, Ray JG, et al. BMI and risk of gestational diabetes among women of South Asian and Chinese ethnicity: a population-based study. *Diabetologia*. 2021; 64 (Epub 2021/01/25): 805-813. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05356-5>