



Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde**
Mestrado



CLÁUDIA REGINA SILVA DOS SANTOS CUNHA
**INFLUÊNCIA DA DIABETES GESTACIONAL NA PRODUÇÃO DE
ANTICORPOS ANTI-INSULINA E CITOCINAS NO COLOSTRO E
NA SALIVA**

São Luís

2019



Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde**
Mestrado



**INFLUÊNCIA DA DIABETES GESTACIONAL NA PRODUÇÃO DE
ANTICORPOS ANTI-INSULINA E CITOCINAS NO COLOSTRO E
NA SALIVA**

CLÁUDIA REGINA SILVA DOS SANTOS CUNHA

São Luís

2019



Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde**
Mestrado



CLÁUDIA REGINA SILVA DOS SANTOS CUNHA

**INFLUÊNCIA DA DIABETES GESTACIONAL NA PRODUÇÃO DE
ANTICORPOS ANTI-INSULINA E CITOCINAS NO COLOSTRO E
NA SALIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Rosane Nassar Meireles Guerra

Co-orientadora: Profa. Dra. Mônica Virgínia Viégas Lima-de-Aragão

São Luís

2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Cunha, Cláudia Regina Silva dos Santos.

Influência da diabetes gestacional na produção de anticorpos anti-insulina e citocinas no colostro e na saliva / Cláudia Regina Silva dos Santos Cunha. - 2019.
70 p.

Coorientador(a): Mônica Virgínia Viegas Lima-de-Aragao.

Orientador(a): Rosane Nassar Meireles Guerra.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/cchs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

1. Citocinas. 2. Colostro. 3. Diabetes Gestacional.
4. IgA anti-insulina. 5. Saliva. I. Guerra, Rosane Nassar Meireles. II. Lima-de-Aragao, Mônica Virgínia Viegas. III. Título.

CLÁUDIA REGINA SILVA DOS SANTOS CUNHA

**INFLUÊNCIA DA DIABETES GESTACIONAL NA PRODUÇÃO DE
ANTICORPOS ANTI-INSULINA E CITOCINAS NO COLOSTRO E
NA SALIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

1º Examinador
Instituição

2º Examinador
Instituição

3º Examinador
Instituição

Profa. Dra. Rosane Nassar Meireles Guerra
Orientadora

Profa. Dra. Mônica Virginia Viégas Lima-de-Aragão
Co-orientadora

“Eu segurei muitas coisas em minhas mãos e eu as perdi; mas tudo que eu coloquei
nas mãos de Deus eu ainda possuo”

(Martin Luther King)

Dedico esse trabalho

Aos meus calorosos e amados pais pelo esforço e torcida para meu sucesso;
Ao meu esposo pelo incentivo, paciência, aconchego e amor;
Ao João Paulo filho amado e alegria da família;
À minha orientadora Rosane Guerra pela oportunidade e acolhimento;
As pacientes que foram as fontes da minha pesquisa, sem elas, nada seria possível;
A todos os familiares e amigos.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por tudo, pela saúde, luz, inspiração e força para a minha caminhada.

À minha estimada orientadora, Profa Dra Rosane Nassar Meireles Guerra, por me permitir viver um sonho, ter acreditado no meu potencial, ter me direcionado nos momentos de incertezas e por me ajudar na criação deste trabalho com suas seguras e carinhosas orientações, contribuindo para o meu crescimento pessoal e profissional.

À minha Co-Orientadora, Profa Dra Mônica Virgínia Viégas Lima de Aragão, pela atenção, disposição, orientações, parceria e auxílio nos experimentos para a construção desta pesquisa.

Aos integrantes da Banca Examinadora da Dissertação, que muito contribuíram com seus comentários e orientações para o sucesso deste trabalho.

À amiga Marcela por ter me estimulado a acreditar que seria possível, por todo apoio, incentivo e ajuda em todos os momentos.

À Mayara, Paula, Andrea e Jhonny pelas contribuições nos experimentos e incentivos.

À equipe do LIF, em especial aos ICs Alex, Vítor e Danielle que contribuíram para a construção desta pesquisa e a residente de enfermagem Gyslayne que me auxiliou exaustivamente na coleta de dados.

À Ivanilde pelo tempo dedicado ao meu filho nas minhas ausências, aos meus familiares (irmãos, pais, filho, esposo, comadres, compadres, avó, sogro, cunhados, tios e primos) que tiveram sempre torcendo para que as coisas corressem bem. Aqui abro um agradecimento especial ao meu esposo Anízio, um grande entusiasta, não me deixou desistir e sempre acreditou no meu potencial.

À equipe do Alojamento Conjunto do Hospital Universitário Materno Infantil do Maranhão pela disponibilidade, paciência e boa vontade no fornecimento dos inúmeros prontuários solicitados.

À minha turma de Mestrado pela companhia nas vitórias e angústias, pela colaboração e incentivos nos momentos difíceis durante o caminho percorrido.

A todos sem distinção que me apoiaram e contribuíram, direta ou indiretamente, para que eu concretizasse este sonho, o meu carinho e um agradecimento especial.

RESUMO

A hiperglicemia materna pode interferir na composição e nos mecanismos imunológicos do colostro. Existem poucas evidências sobre os componentes imunológicos do colostro de nutrizes que desenvolverem diabetes gestacional. Esse estudo avaliou a concentração de imunoglobulinas, citocinas, anticorpos IgA, IgA anti-insulina e a bioquímica da saliva e do colostro das mães diabéticas em comparação a mães não diabéticas. O objetivo desse trabalho foi avaliar a concentração de anticorpos IgA anti-insulina e concentração de citocinas no colostro e na saliva de gestantes que desenvolveram diabetes gestacional. O estudo do tipo caso controle, foi realizado no Hospital Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão e cadastrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo CEP-HUUFMA sob o n.º 3.301.629. Foram incluídas 74 mulheres, sendo 37 no grupo com diabetes gestacional e 37 no grupo não diabético. Para a avaliação o colostro foi coletado manualmente, sempre pela manhã, 48 horas após o parto e a da coleta da saliva foi realizada após jejum de 2 horas e higiene oral com água filtrada. A saliva e o colostro foram centrifugados (2.000 rpm) e o sobrenadante utilizado para avaliar a concentração de anticorpos e citocinas por ensaio imunoenzimático (ELISA) e por CBA (*Cytometric Beads Array*). As avaliações bioquímicas da concentração de glicose, colesterol, triglicérides, proteínas totais foram realizadas em sistema automatizado. Para análise estatística empregou-se o teste *t*-Student para amostras com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney na comparação de variáveis ordinais ou contínuas sem distribuição normal. A idade média das mulheres com diabetes gestacional foi de 31 anos. Entre os recém-nascidos de mães diabéticas 27% apresentaram macrossomia fetal e 30% episódios de hipoglicemia, nas primeiras 24 horas de vida. As maiores concentrações de glicose, cálcio, IgA anti-insulina e IL-10 ocorreram no colostro e na saliva das mulheres com diabetes gestacional. Esse grupo também apresentou redução nas concentrações de IFN- γ e TGF- β . A concentração total de proteínas totais, triglicérides, IgA, TNF- α e de IL-17 foram similares entre os dois grupos. O aumento de IgA anti-insulina no colostro se correlacionou ao aumento de TNF- α e a redução de TGF- β . Este parece ser o primeiro relato sobre o aumento de anticorpos anti-insulina de mulheres com diabetes gestacional e a sua correlação com a concentração de citocinas no colostro. Considerando que os anticorpos anti-insulina estão entre os marcadores humorais mais frequentes na perda da auto-tolerância, os nossos resultados indicam que as avaliações imunológicas são importantes para qualificar o leite de mulheres com diabetes gestacional, pois ainda não se sabe a repercussão desse marcador no sistema imune dos lactentes. Assim nossos resultados abrem novas perspectivas voltadas a avaliação e acompanhamento clínico dessas mulheres e seus filhos, por um período maior.

Palavras-chaves: Colostro, Saliva, Diabetes Gestacional, Citocinas; IgA Anti-Insulina.

ABSTRACT

Maternal hyperglycemia may interfere with the composition and with the concentration of immunological mediators in colostrum. However, there is little evidence on the concentration of antibodies and cytokines in colostrum of mothers who developed gestational diabetes. Thus, our aim was to evaluate the concentration of anti-insulin IgA antibodies and the cytokine concentration in colostrum compared to the saliva of pregnant women who developed gestational diabetes. It was a case-control study conducted at the Hospital Materno Infantil of the Federal University of Maranhão. The protocol was registered at Plataforma Brasil and approved by CEP-HUUFMA (No. 3.301.629). The study evaluated 74 women, 37 in the gestational diabetes group and 37 in the non-diabetic group. The colostrum was collected manually, always in the morning, 48 hours after delivery and the saliva collection was performed after 2 hours fasting and oral hygiene with filtered water. Saliva and colostrum were centrifuged (2,000 rpm) and the supernatant used to determine the antibodies and cytokines concentrations by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and Cytometric Beads Array (CBA). The biochemical determination of glucose, cholesterol, triglycerides, urea and amylase concentrations were performed in an automated system. Statistical analysis used the Student's t-test for samples with normal distribution and Mann-Whitney test to compare ordinal or continuous variables without normal distribution. The average age of women with gestational diabetes was 31 years. Among newborns of diabetic mothers, 27% had fetal macrosomia and 30% were hypoglycemic, within the first 24 hours of life. The highest concentrations of glucose, cholesterol, calcium, anti-insulin IgA and IL-10 occurred in colostrum in women with gestational diabetes. This group also showed a reduction in IFN- γ and TGF- β concentrations. The total concentration of triglycerides, total protein, IgA, TNF- α and IL-17 was not different between the two groups. The increase in anti-insulin IgA in colostrum showed a positive correlation with TNF- α . In contrast the increase of anti-insulin antibodies showed a negative correlation with TGF- β . This seems to be the first report concerning the increase of anti-insulin antibodies in colostrum from women with gestational diabetes and their influence on the cytokine concentration. Considering that anti-insulin antibodies are among the most frequent humoral markers in the loss of self-tolerance, our results indicate that immunological evaluations are important to qualify the milk of women with gestational diabetes, since the repercussion of this increase in the immune system of the babies is not known. Those results opens new perspectives for further studies aiming to follow-up of these women and their children during a longer period.

Key-words: Colostrum, Saliva; anti-insulin; IgA; Cytokines; Gestacional diabetes

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BLH	Banco de Leite Humano
CBA	Cytometry Bead Array
IGA	Imunoglobulina A
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INF- γ	Interferon gama
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> Gestacional
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Out-comes
HbA1c	Hemoglobina glicada
HIV	Human Immunodeficiency Virus
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Solução salina tamponada com fosfato (<i>Phosphate Buffered Salt Solution</i>)
RI	Resistência à Insulina
TGF- β	Fator Estimulador de Crescimento beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral - alfa
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELAS

Tabela 1: Dados sócio-demográficos das mães diabéticas ou não.....	25
Tabela 2: Características obstétricas das mães diabéticas e não diabéticas e de seus bebês.....	26
Tabela 3: Parâmetros bioquímicos no colostro de mães diabéticas ou não.....	27
Tabela 4: Parâmetros bioquímicos no colostro de mães diabéticas ou não.....	28
Tabela 5: Correlação de anticorpo anti-insulina na saliva e no colostro com citocinas e características obstétricas de mulheres com diabetes gestacional.....	31

QUADRO

Quadro 1: Critérios laboratoriais para diagnóstico de diabetes gestacional	14
---	----

FIGURAS

Figura 1: Diagnóstico da diabetes gestacional em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total.....	15
Figura 2: Concentração de IgA e IgA anti-insulina no colostro e saliva de mães que tiveram diabetes gestacional em comparação a mães não diabéticas.....	29
Figura 3: Concentração de TNF- α , IFN- γ , IL-10 e TGF- β no colostro e saliva de mães que tiveram diabetes gestacional em comparação a mães não diabéticas.....	30

SUMÁRIO

1	Introdução.....	11
2	Referencial teórico.....	13
3	Objetivos.....	20
	3.1 Objetivo Geral.....	20
	3.2 Objetivos específicos.....	20
4	Materiais e métodos	21
5	Resultados	25
6	Discussão	32
7	Conclusões	36
8	Perspectivas futuras	37
	Referências Bibliográficas	38
	APÊNDICES	48
	ANEXOS	58

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é diagnosticada durante a gestação e pode, ou não, persistir após o parto (WHO, 1999) provocando distúrbios metabólicos e imunológicos (ICHISATO, 2002). A diabetes gestacional também tem efeitos sobre os bebês durante a gestação, além de aumentar os riscos dessas crianças desenvolverem obesidade, síndrome metabólica e diabetes na vida futura (YESSOUFOU; MOUTAIROU, 2011).

A gestante portadora de DMG, não tratada, tem maior risco de rotura prematura de membranas, parto prematuros, feto com apresentação pélvica e feto macrossômico (YANG, et al., 2002). Estudos de intervenção mostraram que o melhor controle glicêmico pode retardar o aparecimento de complicações crônicas (NATHAN, 1998).

A prevalência de DMG no mundo varia de 1 a 37,7%, estimando-se que um em cada seis nascimentos ocorra em mulheres com alguma forma de hiperglicemia durante a gestação, e que 84% dos casos seriam decorrentes de DMG (HOD et al, 2015). No Brasil as estimativas são conflitantes, no entanto o Sistema Único de Saúde estima que ocorra diabetes gestacional em 18% das mães que apresentam hiperglicemia durante a gestação (NEGRATO et al, 2010; TRUJILLO, 2016).

As pessoas diabéticas possuem maiores concentrações de anticorpos anti-insulina na saliva, quando comparados com pessoas normoglicêmicas além do aumento na concentração salivar de glicose, cálcio e ureia (MONTEIRO et al, 2002; Lima-Aragão et al., 2016). Segundo Silva et al (2008) os anticorpos anti-insulina são considerados marcadores frequentes não só da diabetes, mas também de doenças autoimunes como a artrite reumatoide.

Pouco se sabe sobre a composição do leite das mães diabéticas. O leite humano possui propriedades anti-infecciosas, que, em conjunto, contribuem para o desenvolvimento da imunidade passiva e ativa da criança. Segundo Guerra (1991) os anticorpos maternos presentes no leite podem influenciar a maturação do sistema imunológico da prole, sugerindo que a amamentação tem importante papel na imunidade dos lactentes.

Para Honório-França et al (2015) a cronobiologia interfere na amamentação comprometendo os componentes imunológicos do leite e para Neubauer

et al. (1993) ocorre redução da lactose e aumento na concentração de proteínas no colostro entre o segundo e o terceiro dia pós-parto, entre as diabéticas, indicando que alterações decorrentes da diabetes materna podem afetar o desenvolvimento dos recém-nascidos. Além de que, as puérperas portadoras de diabetes apresentam atraso significativo na transição da fase I da lactogênese para a fase II (OLIVEIRA et al, 2008).

Assim, a nossa hipótese foi de que a diabetes gestacional altera a produção de anticorpos e citocinas maternas e por isso pode interferir na organização e maturação do sistema imune dos bebês.

Nesse sentido, esse trabalho pode promover uma reflexão acerca das ligações materno-fetais, do ponto de vista imunológico, considerando as mulheres que desenvolvem diabetes gestacional, pois sabe-se que crianças que recebem aleitamento materno apresentam menor risco de desenvolver diabetes tipo 2, quando comparados aos que foram alimentados com fórmulas infantis, contudo dados revelam que filhos de mães com diabetes durante a gravidez tem maiores chances de desenvolver diabetes tipo 1 e podem apresentar comprometimento no desenvolvimento (ORNOY, 2011).

Além de que, as triagens e avaliações da qualidade do leite materno nos bancos de leite humano incluem apenas avaliações nos aspectos de microbiologia e infecções virais sem levar em consideração o cenário imunológico (BRASIL, 2013).

Optamos por comparar os dados do colostro com a avaliação salivar, pois os fluidos salivares são utilizados como ferramentas para avaliar a saúde pública, no diagnóstico, prognóstico e monitoramento de vários tipos de doenças, incluindo a diabetes, doenças autoimunes, cardiovasculares, infecções, presença de tumores, cárie e doença periodontal, entre outros (OLIVEIRA JÚNIOR; GUERRA, 2010; GUERRA et al, 2012; BRANCO-DE-ALMEIDA et al, 2011). Ademais, o fluido salivar é de fácil aquisição, manuseio, transporte e acondicionamento e faz parte do sistema de imunidade de mucosas assim como o colostro, sendo um excelente parâmetro de comparação dos resultados.

Com base nessas considerações as perguntas condutoras do presente estudo foram: O colostro de mulheres com diabetes gestacional é igual aos das sem diabetes? A diabetes gestacional pode alterar a produção de anticorpos anti-insulina e citocinas no colostro? De que forma essas alterações podem refletir no peso ao nascer e na glicemia dos neonatos?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Diabetes na gravidez

A Diabetes mellitus é uma doença sistêmica, crônica, de origem endócrina, caracterizada por uma deficiência na síntese de insulina pelas células pancreáticas provocando distúrbios metabólicos e influenciando no sistema imunológico (ICHISATO, 2002). A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (FERREIRA, 2011), assim a principal característica da diabetes consiste na produção insuficiente ou má absorção de insulina, hormônio que regula a glicose no sangue e garante energia para o organismo (BRASIL, 2010).

No Brasil, em 2010, a prevalência geral estimada, incluindo DM tipos 1 (DM1) e 2 (DM2) entre adultos, foi de 6,4%, correspondendo a aproximadamente 12 milhões de pessoas. De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (2013) a prevalência da diabetes autorreportada no Brasil foi de 6,2%, sendo mais frequente nas mulheres (7,0%) do que nos homens (5,4%). Estima-se que, em 2030, cerca de 552 milhões de pessoas terão diabetes. Isto equivale a um diabético a cada 10 adultos, sugerindo que surgirão três novos casos a cada 10 segundos (SBD, 2017).

A diabetes não controlada é o terceiro fator, em importância, relacionado a mortalidade prematura, superada apenas pela hipertensão e pelo uso de tabaco (WHO, 2009). Além disso, a hiperglicemia está associada a uma maior taxa de hospitalização, maior utilização dos serviços de saúde, bem como maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações, não traumáticas, de membros inferiores (SBD, 2017). Os estudos de intervenção mostram que o melhor controle glicêmico pode retardar o aparecimento de complicações crônicas microvasculares, embora não tenha efeito significativo na redução de mortalidade por doença cardiovascular (NATHAN, 1998; SBD, 2017).

Quando identificada na gestação, é considerada como Diabetes mellitus Gestacional (DMG) (ADA, 2012). A gestante portadora de DMG e não tratada tem maior risco de rotura prematura de membranas, parto pré-termo, feto com apresentação pélvica e feto macrossômico (YANG, et al., 2002). Assim, a gravidez com complicações, por diabetes, resulta em um aumento de 30% em relação aos gastos com serviços de saúde (LAW et al, 2015).

A diabetes gestacional é mais prevalente entre as gestantes que apresentam idade superior a 25 anos, índice de massa corporal, (IMC) ≥ 30 , com deposição central excessiva de gordura corporal, história familiar de diabetes, em parente de primeiro grau e baixa estatura. $\leq 1,51$ m, por serem mais propensas ao desenvolvimento da diabetes gestacional devem ser rastreadas, para evitar complicações durante a gestação e o puerpério (BRASIL, 2010; BOLOGNANI; SOUZA; CALDERON, 2011).

Embora a resistência à insulina e a diabetes mellitus gestacional (DMG) sejam geralmente reversíveis após a gravidez, entre 30 e 50% das mulheres com história de GDM desenvolvem diabetes tipo 2, entre cinco a dez anos depois do parto, especialmente se forem obesas (PORTH; MARTIN et al, 2010; VOET et al, 2013; OLIVEIRA et al, 2014). Nesse contexto, a hiperglicemia durante o ciclo gravídico-puerperal constitui um relevante problema da atualidade, não só pelo risco de piores desfechos perinatais e de desenvolvimento de doenças futuras, como também pelo aumento de sua prevalência, em decorrência da epidemia de obesidade que tem sido observada em vários países (OPAS, 2017).

Para diagnóstico e monitoramento da hiperglicemia na gestação um dos protocolos utilizados é pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) considerado com maior sensibilidade e especificidade (SBD, 2017). O quadro 1 destaca as principais dosagens glicêmicas utilizadas no diagnóstico da diabetes gestacional.

QUADRO 1: Critérios laboratoriais para diagnóstico da Diabetes Gestacional

	Glicose 1 ^a (mg/dL)	Glicose 2 ^b (mg/dL)	Glicose ao acaso	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia para população	<100	<140	-	<5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para glicose em jejum.
Normoglicemia para gestantes	<92	<126	>200 mg/dL	-	
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 < 126	≥ 140 < 200	-	$\geq 5,7$ < 6,5	Positividade para qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido para população	≥ 126	≥ 200	≥ 200	$\geq 6,5$	Positividade para qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, confirma pela repetição dos testes.
Diabetes gestacional	≥ 92	≥ 180	≥ 200	-	sem necessidade de apresentar de sintomas

a) Glicose 1: glicemia em jejum; **b) Glicose 2:** glicemia após sobrecarga com 75 g de glicose; OMS – Organização Mundial da Saúde; HbA1c: Hemoglobina glicada; DM: diabetes *mellitus* (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

As concentrações glicêmicas para detecção da diabetes gestacional são diferentes das utilizadas para o restante da população, pois pode afetar o desenvolvimento fetal e os desfechos perinatais, como mostrou o estudo sobre os Resultados Adversos da Hiperglicemia na Gravidez - HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*). Esse estudo observacional, prospectivo, incluiu cerca de 25.000 gestantes e mostrou que há correlação positiva e linear entre os valores de glicemia materna e o aumento na frequência de desfechos maternos e neonatais adversos, como pré-eclâmpsia, cesariana, macrosomia, hipoglicemia neonatal, entre outros (IADPSG, 2010).

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) recomendam que todas as mulheres devem realizar testes de glicemia de jejum, até 20 semanas de idade gestacional, para diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. Todas as gestantes com glicemia de jejum superior a 92 mg/dL devem realizar o teste de tolerância oral a glicose (TOTG), com 75g de glicose entre a 24 a 28 semanas de gestação. Se o início do pré-natal for tardio, após 20 semanas de idade gestacional, deve-se realizar o TOTG com a maior brevidade possível. Estima-se que assim sejam detectados 100% dos casos (Figura 1).

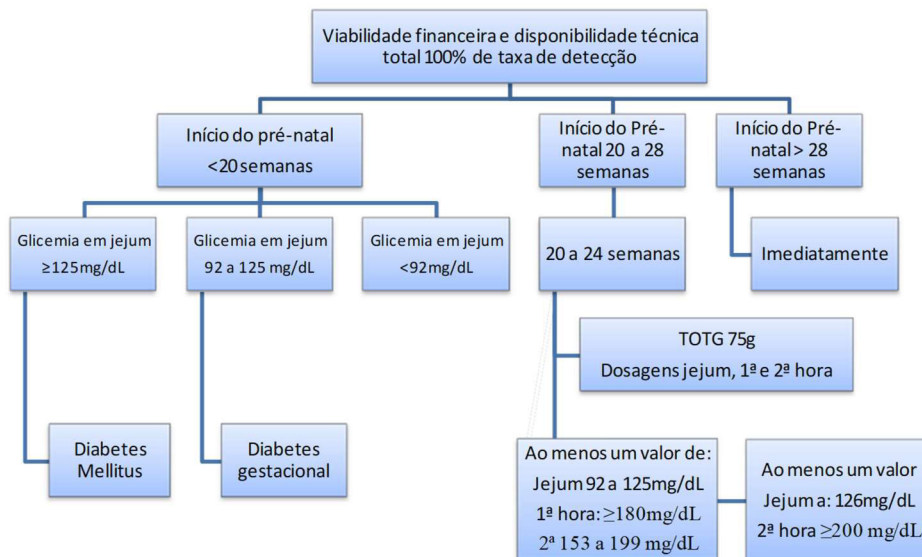


Figura 1. Diagnóstico da Diabetes mellitus gestacional em relação a situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total (SBD, 2017).

2.2 Fisiopatologia da Diabetes Gestacional

As alterações no metabolismo materno são importantes para suprir as demandas do feto. O desenvolvimento de resistência à insulina, durante a segunda metade da gestação, é resultado de adaptação fisiológica, mediada pelos hormônios placentários anti-insulínicos, para garantir o aporte adequado de glicose ao feto (IDF, 2002). Entretanto, algumas mulheres, que apresentam algum grau de resistência a insulina ao engravidar, como ocorre entre as mulheres com sobrepeso, obesidade e síndrome dos ovários policísticos, esse estado fisiológico pode ser potencializado nos tecidos periféricos. Paralelamente, impõem-se a necessidade fisiológica de maior produção de insulina e a incapacidade do pâncreas em responder à essa nova condição, favorecendo o quadro de hiperglicemia de intensidade variada, que é caracterizado como diabetes mellitus gestacional - DMG (IDF, 2017).

2.3 Tratamento da Diabetes Gestacional

A opção inicial de tratamento consiste na orientação alimentar, restringindo a dietas de alto valor calórico, com a redução de carboidratos entre 40 e 45% e aumento na proporção de proteínas. Recomenda-se também o uso moderado de adoçantes e associação do controle dietético a uma atividade física (ADA, 2012). Entretanto, quando a hiperglicemia se mantém é recomendado o início imediato do tratamento farmacológico, sendo a opção pela insulino terapia a mais frequente. Esse tratamento é baseado na medida da circunferência abdominal fetal, e será introduzida quando os valores forem iguais ou superiores ao percentil de 75, na ecografia realizada entre 29 a 33ª semana de gestação (BUCHANAN et al, 1994).

Quanto aos hipoglicemiantes orais, um número crescente de estudos mostra que não há efeitos deletérios quanto ao uso da metformina na gestação. Já em relação à glibenclamida os resultados são conflitantes, tanto em relação à eficácia quanto à segurança. Entretanto, como os dois medicamentos atravessam a barreira placentária, recomenda-se o uso desses hipoglicemiantes orais apenas quando o controle adequado da glicemia não foi possível com medidas não farmacológicas e nas pacientes nas quais não é possível usar insulina (LANGER et al, 2000; HAGUE et al, 2003).

2.4 Lactação: Fisiologia e principais fases

A maturação mamária ocorre por estímulos hormonais, decorrentes da produção de progesterona, lactogênio placentário, gonadotrofina, corticoides placentários, hormônios tireoidianos, paratireoidianos, corticoides suprarrenais, insulina, prolactina e possivelmente o hormônio de crescimento hipofisário (NOMMSEN-RIVERS et al, 2012).

No fim do segundo trimestre da gestação, o tecido alveolar mamário cessa sua proliferação e inicia sua atividade secretora basal, que aumenta gradativamente até o fim da gravidez. Logo, a glândula mamária estará apta a produção de leite, devido as elevadas concentrações de prolactina. No entanto, só no fim do terceiro trimestre, observa-se o colostro no interior dos lóbulos glandulares, contudo o estrogênio e progesterona placentários não permitem a ação produtora da prolactina, ação que só será desencadeada com o nascimento e a expulsão da placenta, devido à queda acentuada desses hormônios inibidores da prolactina (CARVALHO; TAVARES, 2014).

A lactação é constituída por 3 fases. O primeiro fluido produzido pelas mulheres após o parto é o colostro, que é diferente em volume, aparência e composição. O colostro, produzido em pequenas quantidades nos primeiros cinco dias após o parto, é rico em componentes imunológicos, lactoferrina, leucócitos, fatores de crescimento (CASTELLOTE et al, 2011). Apresenta concentrações relativamente baixas de lactose, cálcio e potássio, enquanto as concentrações de sódio, cloro, magnésio são mais elevadas, em comparação ao leite maduro (PANG; HORTMAMM, 2007).

A segunda fase da lactação, designada fase de transição, ocorre a partir do sexto dia até 14º após o parto. A partir da segunda quinzena após o parto o leite materno é classificado como maduro e constitui-se de 87,5% de água, o que promove a adequada hidratação do lactente durante os 6 meses de vida, não necessitando ofertar água ao lactente (NOMMSEN-RIVERS et al, 2012). Esse leite também oferece a quantidade adequada de carboidratos, proteínas, lipídios, vitaminas e minerais para garantir adequado crescimento e desenvolvimento da criança (FAVARETTO et al, 2016).

2.5 Colostro e avaliação imunológica e bioquímica

O colostro é o primeiro leite produzido no período pós-parto. Começa a ser produzido por volta do quarto mês de gestação. É um fluido amarelado, muito gorduroso, que é produzido em pouca quantidade, entre o 1º e 3º dia do pós-parto. As principais funções do colostro incluem a maturação do trato gastrointestinal do bebê, devido a presença de citocinas e substâncias anti-inflamatórias, antimicrobianas e anticorpos, majoritariamente da classe IgA (Agarwal et al., 2011).

O colostro é considerado como um potente reforço imunológico nos primeiros dias de vida dos bebês. Assim, o aleitamento materno protege o lactente de infecções principalmente devido à elevada concentração de anticorpos IgA secretores (IgAs) e de vários outros fatores bioativos, incluindo citocinas anti-inflamatórias e componentes antimicrobianos (LIAO et al, 2012; GAO et al, 2012; PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016). Adicionalmente, o colostro, assim como o leite produzido nas outras fases da lactação, não apenas fornece nutrição (FRANÇA et al., 2013) e proteção imunológica passiva ao bebê no início da vida (GAROFALO, 2010), mas também apresenta uma variedade de componentes bioativos que moldam ativamente a microbiota, o metabolismo e o sistema imunológico da criança em desenvolvimento (GUERRA, 1991; GUDIÉL-URBANO, 2001; KLEIN et al, 2013; SMILOWITZ et al, 2013).

Alterações fisiológicas vividas pelas mães durante a lactação podem afetar o desenvolvimento dos lactentes. Por exemplo, a diabetes mellitus gestacional ocasiona aumento na concentração de ácidos graxos e citocinas inflamatórias no colostro, o que tem sido relacionado a propensão a desenvolver resistência a insulina, e aumento no risco de diabetes tipo 2 e obesidade nos bebês (FATIMA et al, 2018).

A produção de leite está associada ao sistema imune das mucosas, responsável também pela produção de saliva e outros fluídos corporais. No sistema imune das mucosas o anticorpo majoritário é a IgA secretora (IgAs). Essa imunoglobulina tem importante papel na colonização da microbiota pois pode controlar a aderência de bactérias, fungos e outros microrganismos (MCGHEE et al., 1992, RUSSELL et al., 1999).

2.6 Saliva como parâmetro de avaliação imunológica e bioquímica

A saliva é um fluido biológico, ligeiramente ácido, decorrente de secreção exócrina de três pares de glândulas salivares maiores e as acessórias (LIMA-ARAGÃO et al, 2016; MOURA et al, 2007; LIMA et al, 2010). É o líquido que umedece a cavidade bucal e possui funções relacionadas a proteção da mucosa e dos dentes; formação do bolo alimentar; autolimpeza da cavidade bucal; regulação do pH do meio bucal (pH 6,8). Nesse ponto, participam, ativamente, os tampões salivares mucina, bicarbonato e monofosfato, evitando as lesões produzidas pelo excesso de ácidos e bases (BRETAS et al, 2008; LEAL et al, 2013).

No entanto, algumas situações como mudanças hormonais e metabólicas durante a gravidez comprometem o fluxo e a composição salivar (LEAL et al, 2013), com diminuição de sódio, aumento de potássio, proteínas e estrógeno (SALVOLINI et al, 1998). Já foi demonstrado que a xerostomia e a parageusia ocorrem entre 50 e 63% das gestantes, além de muitas delas apresentarem hipossalivação (PIRES, 2008), situação que dificulta a coleta de volume necessário para avaliação dos parâmetros biológicos nesse fluido. Assim também, enfatiza-se que mulheres com diabetes durante a gravidez apresentam maior concentração de PCR, citocinas pró-inflamatórias e antioxidantes na saliva (ZAMANI-AHARI et al, 2017; GOGENENI et al, 2015; BUBLITZ et al, 2017).

Nesse contexto, as análises de componentes salivares são utilizadas para auxiliar no diagnóstico de doenças sistêmicas, tais como: doenças autoimunes (STRECKFUS et al, 2001); doenças infecciosas virais associadas ao citomegalovírus, vírus *Herpes* tipos 6, 7 e 8, vírus *Epstein-Barr* ((MARTINEZ et al, 1999, LADUCA et al, 1998; LUCHT et al, 1998); doenças infecciosas bacterianas como a úlcera péptica causada pelo *H. pylori* (REILLYA et al, 1997); monitoramento de consumo de drogas (KAUFMAN, LAMSTER 2002); doenças renais (LLOYD et al, 1996), disfunções endócrinas ou monitoramento de hormônios (LIPSON, ELLISON 1996; GOLDENBERG 2005), câncer (GUERRA et al, 2012) e verificação de perfil imunológico e bioquímico (LIMA-ARAGÃO et al, 2016) além de ser um componente facilmente coletado, transportado e armazenado.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a influência da diabetes gestacional na detecção de anticorpos anti-insulina e citocinas no colostro e na saliva das mães.

3.2 Específicos

- Quantificar a concentração total de anticorpos IgA e anticorpos IgA anti-insulina, no colostro e na saliva de mulheres com diabetes gestacional;
- Determinar a concentração de citocinas no colostro e na saliva de mulheres com diabetes gestacional;
- Avaliar parâmetros bioquímicos no colostro e na saliva de mulheres com diabetes gestacional;
- Correlacionar os dados imunológicos e bioquímicos do colostro e saliva, nas mulheres com diabetes gestacional;
- Correlacionar as concentrações de citocinas e anticorpos-com parâmetros dos recém-natos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abi-Abib RC, Cabizuca CA, Carneiro JRI, Braga FO, Cobas RA, Gomes MB, Jesús GR, Miranda FRD. Diabetes na Gestação. Revista HUPE, Rio de Janeiro;13:40-47, 2014.

ADA – American Diabetes Association (ADA). Gestational Diabetes Mellitus: Position Statements. Diabetes Care, v. 35, p. S11-S63, 2012.

Agarwal S, Karmaus W, Davis S, Gangur V. Immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations. Journal Human Lactation; 27: 171–86, 2011.

Ballard O; Morrow A. L. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. Pediatric Clinics of North America, v. 60, p. 49-74, 2013.

Bolognani CV; Souza SS; Calderon IMP. Diabetes Mellitus gestacional- enfoque nos novos critérios diagnóstico. Comunicação em Ciências da Saúde, Brasília, v. 22 Sup 1, S31-S42, 2011.

Branco-de-Almeida LS; Alves CMC; Lopes FF; Pereira AFV; Guerra RNM, Pereira ALA. Salivary IgA and periodontal treatment needs in diabetic patients. Brazilian Oral Research; 25:550–5, 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Brasil. Portaria nº 1.920, de 05 de setembro de 2013. Institui a Estratégia Nacional para Promoção do Aleitamento Materno e Alimentação Complementar Saudável no Sistema Único de Saúde (SUS) -Estratégia Amamenta e Alimenta Brasil. Diário Oficial da União (DOU); Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.

Brasil. Portaria nº 2.068, de 16 de outubro de 2016. Institui diretrizes para a organização da atenção integral e humanizada à mulher e ao recém-nascido no

Alojamento Conjunto. Diário Oficial da União (DOU); Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016.

Bretas LP, Rocha ME, Vieira MSA, Rodrigues ACP. Fluxo Salivar e Capacidade Tamponante da Saliva. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, Joao Pessoa; 8:289-93, 2008.

Bublitz M, De La Monte S, Martin S, Larson L, Bourjeily G. Childhood maltreatment and inflammation among pregnant women with gestational diabetes mellitus: A pilot study. *Obstet Med*;10(3):120–4, 2017.

Buchanan T, Kjos SL, Montaro MN et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild diabetes. *Diabetes care*, 17: 272-83, 1994.

Carvalho MR, Tavares LAM. Amamentação: bases científicas. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.

Castellote C, Casillas R, Ramirez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG, et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *Journal of Nutrition*; 141 :1181-7, 2011.

Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 75:235-40, 2007.

Dahlgren J, Boguszewski M, Rosberg S, Albertson-wikland K. Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 49:353–61, 1998.

Fatima SS, Khalid E, Ladak AA, Ali SA. Colostrum and mature breast milk analysis of serum irisin and sterol regulatory element-binding proteins-1c in gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, 1-7, 2018.

Favaretto M, Vieczorek AL, Silva CM, Peder LD, Teixeira JJV. Composição lipídica e proteica do leite humano pré e pós-pasteurização. *Visão Acadêmica*, v. 17, n.4, 2016.

- Ferreira TF, Salvioli IH, Valenti VE, Abreu LC. Diabetes melito: hiperglicêmica crônica e suas complicações. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, v.36, n. 3, p. 182-8, 2011.
- França EL, Silva VA, Volpato RMJ, Silva PA, Brune MFSS, Honorio-França AC. Maternal anemia induces changes in immunological and nutritional components of breast milk. *Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*; 26:1223–1227, 2013.
- Frankie B, Stentz, Guillermo E, Umpierrez, Ruben Cuervo, and Abbas E. Kitabchi Proinflammatory Cytokines, Markers of Cardiovascular Risks, Oxidative Stress, and Lipid Peroxidation in Patients With Hyperglycemic Crises. *Diabetes* 53:2079-2086, 2004.
- Gao, X. et al. Temporal Changes in Milk Proteomes Reveal Developing Milk Functions. *Journal of Proteome Research*, v. 11, p. 3897–3907, 2012.
- Garofalo R. Cytokines in Human Milk. *The Journal of Pediatrics*, v. 156, p. S36-40, 2010.
- Geerlings SE, Brouwer EC, Van Kessel KC, Gaastra W, Stolk RP, Hoepelman AI. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *European Society for Clinical Investigation*; 30: 995-1001, 2000.
- Gogeneni, Himabindu, Nurcan Buduneli, Banu Ceyhan-Öztürk, Pınar Gümüş², Aliye Akcali², Iris Zeller, Diane E. Renaud, David A. Scott and ÖÖ. Increased infection with key periodontal pathogens during gestational diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*; 33(8):839–41, 2015.
- Goldenberg R, Goepfert A, Ramsey P. Biochemical markers for prediction of preterm birth. *American Journal of Obstetric Gynecology*; 192: S36-46, 2005.
- Gomes BF, Accardo C de M. Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes mellitus. *Revista Einstein*, São Paulo, 17 (1): 1-5, 2019.
- Gudiel-Urbano M, Goni I. Oligosacaridos de la leche humana: papel en la salud y en el desarrollo del lactante. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*; 51:332-9, 2001.
- Guerra R. Specific antibodies in mouse milk after ovalbumin ingestion. *Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas*, v. 24, p. 107-109, 1991.

Guerra RNM, Oliveira-Junior JJ, Moucherek-Filho JCE, Liberio AS, Lima MVV, Paim DB, Brito CX, Mendonça C, Nascimento FR, Pereira AL. Salivary evaluation of pediatric patients with cancer, before and after antineoplastic treatment. *Journal of Oral Pathology & Medicine.*; 41:527–53, 2012.

Hanson LA. Feeding and infant development breast-feeding and immune function. *Proceedings of the Nutrition Society*; 66: 384–396, 2007.

Hague WM, Davoran PH, McIntyre D, et al. Metformin crosses the placenta: a modulator for fetal insulin resistance. *BMJ*; 327: 880-881, 2003.

Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International Journal Gynaecology Obstetrics*;131 Suppl 3:S173-211, 2015.

Honório-França AC, Neto LS, Bobrzyk PD, Silva NA, França EL. Aspectos Cronobiológicos e Citocinas do Diabetes Gestacional e do Leite Materno. *Revista Panorâmica On line. Barra do Garças – MT, v. 19, p. 23-45, 2015.*

IADPSG - International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*; 33(3):676-82, 2010.

Ichisato MS. Diabetes Mellitus como fator de risco à doença periodontal: Mecanismo de ação. Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Periodontia da Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Florianópolis, 2002.

IDF - International Diabetes Federation. International Diabetes Federation Managing Older People With Type 2 Diabetes Global Guideline. *Diabetes Atlas*. 2002.

IDF - International Diabetes Federation. Diabetes atlas update: Regional & Country Facctsheets. *Diabetes Global Guideline*, 2017.

Johnstone A, Thorpe R. Immunoassays. In: *Immunochemistry in Practice*, 2nd edn, Blackwell Scientific Pub, London, Great Britain, 1988: 859– 61.

Kaufman E, Lamster I. The diagnostic applications of saliva- a review. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*; 13: 197-212, 2002.

Klein K, Bancher-Todesca D, Graf T, Garo F, Roth E, Kautzky-Willer A, et al. Concentration of free amino acids in human milk of women with gestational diabetes mellitus and healthy women. *Breastfeed Med*, ;8(1):111–5, 2013.

Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G. A new and improved population-based reference for birthweight for gestational age. *Pediatrics*;108 (2):E35, 2001.

Lacerda MS, Malheiros GC, Abreu AOW. Tecido Adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. *Revista Científica da FMC*, vol. 11. n. 2. 2016.

LaDuca J, Love J, Abbott L, Dube S, Freidman-Kien A, Poiesz B. Detection of human herpesvirus 8 DNA sequences in tissues and bodily fluids. *Journal Infection Diseases*; 178: 1610-15, 1998.

Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenaks EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 343: 1134-8, 2000.

Law A, McCoy M, Lynen R, et al. The prevalence of complications and healthcare costs during pregnancy. *Journal of Medical Economics*; 18: 533–41; doi:10.3111/13696998.2015.101622, 2015.

Leal AO, Rolim JIA, Muniz IAF, Farias IAP. Estudo dos Parâmetros Salivares de Gestantes. *Odontologia Clínico-Científico*, Recife, 12: 39-42, 2013.

Liao Y, Jiang R, Lönnerdal B. Biochemical and molecular impacts of lactoferrin on small intestinal growth and development during early life. *Biochemistry and Cell Biology*; 90: 476–84, 2012.

Lima-Aragão MV, de Oliveira-Junior J de J, Maciel MC, Silva LA, do Nascimento FR, Guerra RN. Salivary profile in diabetic patients: Biochemical and immunological evaluation. *BMC Research Notes*, 9:103, 2016.

Lima DP, Diniz DG, Moimaz SAS, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva relection of the body. *International Journal of Infections Diseases*; 14: 184-188, 2010.

Lipson SF, Ellison PT. Comparasion of salivary steroid profiles in naturally occurring conception and non-conception cycles. *Human Reproduction*; 11: 2090-96, 1996.

Lloyd JE, Broughton A, Selby C. Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease. *Annals of Clinical Biochemistry*; 33: 428-31, 1996.

Lucht E, Brytting M, Bjerreggard L, Julander I, Linde A. Shedding of cytomegalovirus and herpes virus 6, 7 and 8 in saliva of human immunodeficiency virus type 1-infected patients and healthy controls. *Clinical Infectious Diseases*; 27: 137-141, 1998.

Martin U, Davies C, Hayavi S, Hartland A, Dunne F. Is normal pregnancy atherogenic? *Clinical Science.*;96:421-25, 1999.

Martinez PM, Torres AR, Ortiz De Lejarazu R, Montoya A, Eiros JM. Human immunodeficiency virus antibody testing by enzyme-linked fluorescent and western blot assays using serum, gingival crevicular transudate, and urine samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 37: 1100-1106; 1999.

McGhee JR, Mestecky J, Dertzbaugh MT, Eldridge JH, Hirasawa M, Kiyono H. The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine* 10: 75-88, 1992.

Mitanchez D, Zydorczyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestationl diabetes? *World Journal of Diabetes*, 6: 734-743, 2015.

Monteiro AMD, Araújo RPC, Gomes Filho IS. Diabetes Mellitus tipo 2 e Doença Periodontal. *Revista Gaúcha de Odontologia*; 50:50–4, 2002.

Moura SAB, Medeiros AMC, Costa FRH, Moraes PH, Oliveira Filho SA. Valor diagnóstico da saliva em doenças orais e sistêmicas: uma revisão da literatura. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*; 7: 187-194, 2007.

Nathan DM. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*;352:837-53, 1998.

Negrato CA, Montenegro RM, Jr., Mattar R, Zajdenverg L, Francisco RP, Pereira BG, et al. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetology & Metabolic Syndrome*; 24;2:27. 12, 2010.

Neubauer SH, Ferris AM, Chase CG, Fanelli J, Thompson CA, Lammi-Keefe CJ, Clark RM, Jensen RG, Bendel RB, Green KW. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal Clinical Nutrition*; 58: 54-60, 1993.

Nommsen-Rivers LA, Dolan LM, Huang B. O tempo do estágio II da lactogênese é previsto pela saúde metabólica pré-natal em uma coorte de primíparas. *Amamentar Medicina*; 7: 43-49, 2012.

Nunes José Wellington Cunha (Org). POP: Manual de Procedimento Operacional Padrão do Serviço de Enfermagem – HUMAP/EBSERH. Comissão de Revisão dos POPs versão 1.1 - 2016-2017. Campo Grande: MS. 2016: p:480.

Oliveira AMM, Cunha CC, Penha-Silva N, Abdallah VVS, Jorge PT. Interferência do controle glicêmico na transição entre as fases I e II da lactogênese em pacientes com diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 52. n.3. São Paulo, 2008.

Oliveira Junior JJ, Guerra RNM. Biomarcadores imunológicos da saliva. *Revista Ciências da Saúde (São Luís)*.;12:136–45, 2010.

Oliveira CCG, Melo SBF, Paiva I, Wanderley AMPS. Diabetes Gestacional Revisitada: Aspectos Bioquímicos e Fisiopatológicos. *Revista Humano Ser. UNIFACEX, Natal – RN, v.1, p.60-73, 2014.*

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2017.

Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reproductive toxicology*. n.32.p.205-212, 2011.

Palmeira P, CARNEIRO-SAMPAIO M. Immunology of breast milk. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online], vol.62, n.6, pp.584-593, 2016.

Pang WW, Hartmann PE. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*; 12: 211–21, 2007.

Pihoker C, Gilliam LK, Hampe C, Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes*. V.54. suppl. 2. 2005.

Pires AL. Estudo do perfil salivar e sérico em gestantes e não gestantes. 76 f. Dissertação de mestrado. Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

Polin RA, Yoder MC. Tradução: Nogueira C. *Neonatologia Prática*. 5.ed. Rio de Janeiro. Elsevier. p.392. 2016.

Porth CM, Martin G. *Fisiopatologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2.v. 2010.

Reillya TG, Poxon V, Sanders DS, Elliott TS, Walt RP. Comparison of serum, salivary and rapid whole blood diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and their validation against endoscopy based tests. *Gut*; 40: 454-8, 1997.

Ribeiro MC, Nakamura MU, Abdo CHN, Torloni MR, Scanavino MT, Mattar R. Gravidez e diabetes gestacional: Uma combinação prejudicial à função sexual feminina? *Revista Brasileira em Ginecologia e Obstetícia*. vol.33, Rio de Janeiro, 2011.

Russell ID, *et al.* (1999) The unstable F-box protein p58-Ctf13 forms the structural core of the CBF3 kinetochore complex. *J Cell Biol* 145(5):933-50.

Salvolini, E. et al. Biochemical Modifications of Human Whole Saliva Induced by Pregnancy. *Br. Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Oxford, v.105, p.656-660, 1998.

SBD - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo: Clannad, 2017.

Silva MER, Mory D, Davini E. Marcadores Genéticos e Auto-Imunes do Diabetes Mellito Tipo 1: da Teoria para a Prática. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.52. n.2. p.166-180, 2008.

Smilowitz JT, Totten SM, Huang J, Grapov D, Durham HA, Lammi-Keefe CJ, et al. Human Milk Secretory Immunoglobulin A and Lactoferrin N-Glycans Are Altered in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *J Nutr*. 143(12):1906–12, 2013.

Streckfus CF, Bigler LR, Navazesh M, Al-Hashimi I. Cytokine concentrations in stimulated whole saliva among patients with primary Sjögren's, secondary Sjögren's syndrome, and primary Sjögren's syndrome receiving varying doses of interferon for symptomatic treatment of the condition: a preliminary study. *Clinical Oral Investigations*; 5: 133-5, 2001.

Trujillo J, Vigo A, Reichelt A, Duncan BB, Schmidt MI. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 105:322-6, 2016.

Voet D, Voet J, Pratt CW. *Fundamentos de Bioquímica: a vida em nível molecular*. 4. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.

World Health Organization (WHO). *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.

Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang H, Zhang C, Zhang Y. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, v. 25, p. 1619-1624, Set. 2002.

Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: Early and long-term outcomes on the offspring and the concept of “metabolic memory”. *Experimental Diabetes Research*, 10.: 218598, 2011.

Yilmaz O, L Yao, et al. ATP scavenging by the intracellular pathogen *Porphyromonas gingivalis* inhibits P2X7-mediated host-cell apoptosis. *Cellular Microbiology*; 10(4): 863-75, 2007.

Zamani-Ahari U, Zamani-Ahari S, Fardi-Azar Z, Falsafi P, Ghanizadeh M. Comparison of total antioxidant capacity of saliva in women with gestational diabetes mellitus and non-diabetic pregnant women. *J Clin Exp Dent*; 9(11):e1282–6, 2017.

Zizka, J., Hrdy, J., Zádňíková, R. L., Kocourková, I., Novotná, O., Sterzl, I., Prokesová, L. Effect of breast milk of healthy and allergic mothers on in vitro stimulation of cord blood lymphocytes. *Pediatric Allergy and Immunology*. 18, 486 – 494, 2007.

APÊNDICES

Apêndice A: Parâmetros Bioquímicos na saliva de mães diabéticas ou não

Parâmetros	Não diabéticas n (37)	Diabéticas n (37)	valor de p
Glicose (mg/dL)	115 ± 1,3	115 ± 1,8	0,1306
Cálcio (mg/dL)	3 ± 0,3	4 ± 0,4	0,6103
Proteínas totais (g/dL)	3 ± 0,1	3 ± 0,1	0,2212
Triglicerídeos (mg/dL)	12 ± 0,4	13 ± 0,3	0,6819
Colesterol total (mg/dL)	9 ± 0,1	9 ± 0,2	0,8066
Amilase (UI/dL)	124 ± 12	98 ± 9	0,3818

Valores expressos em média ± desvio padrão de amostras individuais testadas (*)
 $p < 0,05$.

Apêndice B: Comorbidades associadas ao diagnóstico de diabetes gestacional em mulheres diabéticas ou não

Comorbidade	Não diabéticas n (37)	Diabéticas n (37)
Hipertensão	9	12
Pré-eclampsia	4	1
Obesidade	-	3
DHEG	3	1
Outra	2	2
Nenhuma	19	18

APÊNDICE C - FORMULÁRIO DE ENTREVISTA

Data: _____

Nome da mãe: _____ Idade (anos):

Dados socioeconômicos e demográficos da mãe

1) Qual é seu estado civil?

1- Solteira () 2- Casada () 3- União consensual () 4- Outros ()

2) Raça/Cor

1- Branca () 2- Negra () 3- Parda () 4- Amarela ()

3) Nível de escolaridade:

- 1- Nunca frequentou escola ()
- 2- Ensino Fundamental incompleto ()
- 3- Ensino Fundamental completo ()
- 4- Ensino Médio incompleto ()
- 5- Ensino Médio completo ()
- 6- Superior incompleto ()
- 7- Superior completo ()
- 8- Pós-graduação ()
- 9- Não sabe ()

4) Alfabetização:

- 1- Lê e escreve ()
- 2- Lê ()
- 3- Não lê e nem escreve ()
- 4- Assina o nome / só escreve ()
- 5- Não sabe ()

5) A senhora atualmente:

1- Trabalha fora de casa () 2- Do lar ()

Informações da gestação e parto:

6) A senhora realizou pré-natal?

1-Sim () 2- Não ()

7) Quantas consultas de pré-natal foram realizadas? _____

8) Quantas gestações a senhora já teve?

1- Uma () 2- Duas () 3- Três () 4- Quatro () 5- Cinco ou mais ()

9) A senhora usa ou usou alguma planta medicinal para tratar diabetes?

1- Sim, usa () Qual _____ 2- Sim, usou () Qual _____ 3- Não ()

10) Como a senhora obteve informações para o uso de plantas medicinais para o tratamento de diabetes?

1- Vizinho () 2- Familiar () 3- Profissional da saúde () 4- Outros ()

Informações sobre a criança (Obtidos através do prontuário)

11) Peso da criança ao nascer: _____

12) Sexo do recém-nascido:

1- Masculino () 2- Feminino ()

13) Tipo de parto:

1- Normal () 2- Cesário ()

14) Apgar no 1º minuto _____

1- 0 a 7 () 2- 8 a 10 ()

15) Apgar no 5º minuto _____

1- 0 a 7 () 2- 8 a 10 ()

APÊNDICE D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da pesquisa “Análise imunológica e bioquímica do colostro e saliva de mães diabéticas gestacional”.

Prezada Sra _____, Meu nome é _____, e estou realizando uma pesquisa sobre aleitamento materno com mães diabéticas.

O objetivo do nosso estudo é conhecer os fatores bioquímicos (nutrientes) e os fatores imunológicos (defesa do organismo) do colostro e saliva de mães diabéticas e compará-los com os de mães não diabéticas. Com a sua permissão, gostaríamos de convidá-la a participar desse estudo. Para isso, será preciso responder um formulário de entrevista com perguntas sobre a senhora, sua gestação e amamentação, permitir a consulta do seu prontuário e da sua criança, bem como permitir a coleta de no máximo 5 ml de colostro e 2 ml da saliva da senhora. Para que possamos, assim, analisar os nutrientes e componentes imunológicos, como anticorpos, contidos tanto no colostro quanto na saliva e compará-los com os resultados das mães não-diabéticas.

Para não haver risco de constrangimento (vergonha), a senhora poderá deixar de responder qualquer pergunta, se assim desejar. Além disso, a entrevista e as coletas do colostro e saliva poderão ser realizadas em sala reservada no próprio alojamento conjunto do hospital. Os riscos físicos mais comuns associados com a coleta do colostro incluem: dor ou desconforto na mama. Em relação a coleta de saliva poderá acontecer dificuldade na produção, que será amenizada com consumo de água, se necessário, antes da coleta. Para evitar ou minimizar os riscos, a coleta tanto do colostro quanto da saliva será realizada por membro da pesquisa treinado e capacitado profissionalmente, através de protocolos de boas práticas clínicas. A senhora poderá ser beneficiada com a verificação da amamentação do seu filho, pois havendo qualquer dúvida poderemos orientá-los para atendimento no Banco de Leite do Hospital Materno Infantil-UFMA. Além disso, os conhecimentos dessa pesquisa podem contribuir com informações sobre as principais características do colostro e saliva das mães diabéticas.

A senhora não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional. Este estudo não tem relação com o seguimento ou tratamento que a senhora ou seu (sua) filho (a) receberão nesse hospital. A senhora está completamente livre para não participar do estudo, como também poderá deixar de participar a qualquer momento, retirando o consentimento, sem que isso cause qualquer restrição ou prejuízo ao seu seguimento neste hospital.

Nós garantimos que sua identidade (nome ou qualquer informação que permita identificação) será mantida em sigilo (não será divulgada).

Em caso de danos diretos/indiretos e/ou imediatos/tardios decorrentes da sua participação no estudo a senhora terá direito a assistência integral gratuita pelo tempo que for necessário.

A senhora poderá fazer perguntas sobre o estudo em qualquer tempo, entrando em contato com os responsáveis pela pesquisa durante 24h por dia incluindo finais de semana e feriados através dos seguintes telefones:

Rosane Nassar Meireles Guerra: (98) 98119-4435

Cláudia Regina Silva dos Santos Cunha (98) 98407-3939

A senhora também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão para esclarecer qualquer dúvida ética relacionada a esta pesquisa. Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Telefone para contato: (98) 2109-1250. Horário de atendimento: segunda a sexta-feira das 8:30h às 16:30h. Endereço: Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís-MA. CEP-65.020-070.

A senhora tem alguma pergunta para fazer neste momento?

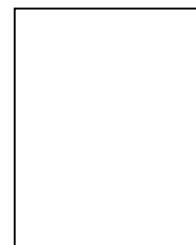
Termo de consentimento livre esclarecido deverá ser rubricado em todas as suas vias e assinado ao seu término tanto pelo convidado a participar da pesquisa quanto pelo pesquisador responsável ou membro da equipe. O Termo de consentimento livre esclarecido foi elaborado em duas vias, sendo uma via ficará retida com o pesquisador responsável e outra com o participante da pesquisa.

Eu concordo em participar desta pesquisa. Eu tive chances de fazer perguntas e me considero satisfeita com as respostas que me foram dadas. Eu estou ciente de que a participação é de minha livre escolha, de que não recebi nenhuma pressão de qualquer profissional da unidade de saúde e de que posso retirar a minha autorização, se assim desejar, em qualquer momento do estudo.

Eu recebi uma via desse termo.

Assinatura do responsável legal (ou polegar direito)

Assinatura do pesquisador



APÊNDICE E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da pesquisa “Análise imunológica e bioquímica do colostro e saliva de mães diabéticas com diabetes gestacional”.

No caso das mães em idade de 16 a 18 anos incompletos, poderá ser assinado pela menor se:

a) tiver recebido dos responsáveis legais emancipação (); b) for casada (); c) exercer emprego público efetivo (); d) tiver colado grau em curso superior (); e) pelo estabelecimento civil ou comercial, ou pela existência de relação de emprego, desde que, em função deles, a menor tenha economia própria ().

Prezado (a) Sr. (a) representante Legal de

Meu nome é _____, e estou realizando uma pesquisa sobre aleitamento materno com mães diabéticas.

O objetivo do nosso estudo é conhecer os fatores bioquímicos (nutrientes) e os fatores imunológicos (defesa do organismo) do colostro e saliva de mães diabéticas e compará-los com os de mães não diabéticas. Com a sua permissão, gostaríamos de convidar sua filha a participar desse estudo. Para isso, ela precisará responder um formulário de entrevista com perguntas sobre ela, sobre a gestação e amamentação, permitir a consulta do prontuário de sua filha e da criança, bem como permitir a coleta de no máximo 5 ml de colostro e 2 ml da saliva da sua filha. Para que possamos, assim, analisar os nutrientes e componentes imunológicos, como anticorpos, contidos tanto no colostro quanto no sangue e compará-los com os resultados das mães não-diabéticas.

Para não haver risco de constrangimento (vergonha), sua filha poderá deixar de responder qualquer pergunta, se assim desejar. Além disso, a entrevista e as coletas do colostro e saliva poderão ser realizadas em sala reservada no próprio alojamento conjunto do hospital. Os riscos físicos mais comuns associados com a coleta do colostro incluem: dor ou desconforto na mama. Em relação a coleta de saliva poderá acontecer dificuldade na produção, que será amenizada com consumo de água, se necessário, antes da coleta. Para evitar ou minimizar os riscos, a coleta tanto do colostro quanto da saliva será realizada por membro da pesquisa treinado e capacitado profissionalmente, através de protocolos de boas práticas clínicas. Sua filha poderá ser beneficiada com a verificação da amamentação do bebê, pois havendo qualquer dúvida poderemos orientá-los para atendimento no Banco de Leite do Hospital Materno Infantil-UFMA. Além disso, os conhecimentos dessa pesquisa podem contribuir com informações sobre as principais características do colostro e saliva das mães diabéticas.

Sua filha não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional. Este estudo não tem relação com o seguimento ou tratamento que sua filha e/ou o bebê receberão nesse hospital. Sua filha está completamente livre para não participar do estudo, como também poderá deixar de participar a qualquer momento, retirando o consentimento, sem que isso cause qualquer restrição ou prejuízo ao seu seguimento neste hospital.

Nós garantimos que a identidade de sua filha (nome ou qualquer informação que permita identificação) será mantida em sigilo (não será divulgada).

Em caso de danos diretos/indiretos e/ou imediatos/tardios decorrentes da participação de sua filha no estudo o senhor (a) terá direito a assistência integral gratuita pelo tempo que for necessário. O senhor (a) e sua filha poderão fazer perguntas sobre o estudo em qualquer tempo, entrando em contato com os responsáveis pela pesquisa durante 24h por dia incluindo finais de semana e feriados através dos seguintes telefones:

Rosane Nassar Meireles Guerra: (98) 98119-4435

Cláudia Regina Silva dos Santos Cunha: (98) 98407-3939

O senhor (a) e sua filha também poderão entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão para esclarecer qualquer dúvida ética relacionada a esta pesquisa. Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Telefone para contato: (98) 2109-1250. Horário de atendimento: segunda a sexta-feira das 8:30h às 16:30h. Endereço: Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís-MA. CEP-65.020-070.

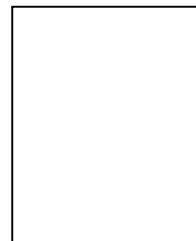
O senhor (a) tem alguma pergunta para fazer neste momento?

Termo de consentimento livre esclarecido deverá ser rubricado em todas as suas vias e assinado ao seu término tanto pelo convidado a participar da pesquisa quanto pelo pesquisador responsável ou membro da equipe. O Termo de consentimento livre esclarecido foi elaborado em duas vias, sendo uma via ficará retida com o pesquisador responsável e outra com o participante da pesquisa.

Eu concordo que minha filha participe desta pesquisa. Eu tive chances de fazer perguntas e me considero satisfeita com as respostas que me foram dadas. Eu estou ciente de que a participação de minha filha é de minha livre escolha, como também em concordância com ela, e de que não recebi nenhuma pressão de qualquer profissional da unidade de saúde e de que posso retirar esta autorização em qualquer momento do estudo, se assim desejar.

Eu recebi uma via desse termo.

Assinatura do responsável legal (ou polegar direito)



Assinatura do pesquisador

APÊNDICE F - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Adolescentes com 12 anos completos e menores de 18 anos)

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Prezada Sra _____

Meu nome é _____, e estou realizando uma pesquisa sobre aleitamento materno com mães diabéticas.

O objetivo do nosso estudo é conhecer os nutrientes e os fatores imunológicos (defesa do organismo) do colostro e saliva de mães diabéticas e compará-los com os de mães não diabéticas. Com a sua permissão, gostaríamos de convidá-la a participar desse estudo. Para isso, será preciso responder um formulário de entrevista com perguntas sobre você, sua gestação e amamentação, permitir a consulta do seu prontuário e da sua criança, bem como permitir a coleta de no máximo 5 ml de colostro e 2 ml da saliva para que possamos analisar os nutrientes e componentes relacionados com a defesa do corpo humano contidos tanto no colostro quanto na saliva e compará-los com os resultados das mães que não possuem diabetes.

Para não haver risco de constrangimento (vergonha), você poderá deixar de responder qualquer pergunta, se assim desejar. Além disso, a entrevista e as coletas do colostro e saliva poderão ser realizadas em sala reservada no próprio alojamento conjunto do hospital. Os riscos físicos mais comuns associados com a coleta do colostro incluem: dor ou desconforto na mama. Em relação a coleta de saliva poderá acontecer dificuldade na produção, que será amenizada com consumo de água, se necessário, antes da coleta. Para evitar ou minimizar os riscos, as coletas tanto do colostro quanto da saliva serão realizadas por membro da pesquisa treinado e capacitado profissionalmente, através de protocolos de boas práticas clínicas. Você poderá ser beneficiada com a verificação da amamentação do seu filho, pois havendo qualquer dúvida poderemos orientá-los para atendimento no Banco de Leite do Hospital Materno Infantil-UFMA. Além disso, os conhecimentos dessa pesquisa podem contribuir com informações sobre as principais características do colostro e saliva das mães diabéticas.

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional. Este estudo não tem relação com o seguimento ou tratamento que você ou seu (sua) filho (a) receberão nesse hospital.

Você está completamente livre para não participar do estudo, como também poderá deixar de participar a qualquer momento, retirando sua permissão, sem que isso cause qualquer restrição ou prejuízo ao seu seguimento neste hospital. Nós garantimos que sua identidade (nome ou qualquer informação que permita identificação) não será divulgada.

Em caso de danos diretos/indiretos e/ou imediatos/tardios decorrentes da sua participação no estudo você terá direito a assistência integral gratuita pelo tempo que for necessário. Você poderá fazer perguntas sobre o estudo em qualquer tempo, entrando em contato com os responsáveis pela pesquisa durante 24h por dia incluindo finais de semana e feriados através dos seguintes telefones:

Rosane Nassar Meireles Guerra: (98) 98119-4435

Cláudia Regina Silva dos Santos Cunha: (98) 98407-3939

Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão para esclarecer qualquer dúvida ética relacionada a esta pesquisa. Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Telefone para contato: (98) 2109-1250. Horário de atendimento: segunda a sexta-feira das 8:30h às 16:30h. Endereço: Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís-MA. CEP- 65.020-070.

Você tem alguma pergunta para fazer neste momento?

O Termo de assentimento livre e esclarecido deverá ser rubricado em todas as suas vias e assinado ao seu término tanto pelo convidado a participar da pesquisa quanto pelo pesquisador responsável ou membro da equipe. O Termo de assentimento livre e esclarecido foi elaborado em duas vias, sendo uma via ficará guardada com o pesquisador responsável e outra com o participante da pesquisa.

Eu concordo em participar desta pesquisa. Eu tive chances de fazer perguntas e me considero satisfeita com as respostas que me foram dadas.

Eu estou ciente de que a participação é de minha livre escolha, de que não recebi nenhuma pressão de qualquer profissional da unidade de saúde e de que posso retirar a minha autorização, se assim desejar, em qualquer momento do estudo.

Eu recebi uma via desse termo de assentimento.



Assinatura do sujeito convidado (ou polegar direito)

Assinatura do pesquisador

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética



DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise Imunológica do leite, Sangue e Saliva de Mães Diabéticas

Pesquisador: Rosane Nassar Meireles Guerra

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11563719.0.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO MARANHÃO - FAPEMA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.301.629

Apresentação do Projeto:

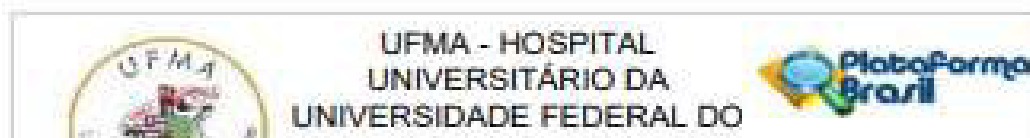
As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1330391.pdf. Datado de 05/04/2019)

Diabetes mellitus é uma doença sistêmica, crônica, de origem endócrina, caracterizada por uma deficiência na síntese de insulina pelas células pancreáticas provocando distúrbios metabólicos e influenciando no sistema imunológico. A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Estudos de intervenção demonstraram que a obtenção do melhor controle glicêmico possível retardou o aparecimento de complicações crônicas microvasculares, embora não tenha tido um efeito significativo na redução de mortalidade por doença cardiovascular (NATHAN, 1998).

Quando identificada na gestação, é considerada como Diabetes mellitus Gestacional (DMG) (ADA, 2012). A gestante portadora de DMG e não tratada tem maior risco de rotura prematura de membranas, parto pré-termo, feto com apresentação pélvica e feto macrosômico (YANG, et al., 2002).

No Brasil, em 2010, a prevalência geral estimada, incluindo DM tipos 1 (DM1) e 2 (DM2) entre adultos, foi de 6,4% (aproximadamente 12 milhões). De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (2013) a prevalência da diabetes auto reportada no Brasil foi de 6,2%, maior nas mulheres (7,0%)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SÃO LUIS
Telefone: (98)2109-1230	E-mail: cep@ufma.br



Continuação do Formulário: 3.201.628

do que nos homens (5,4%). O aumento da prevalência da doença é verificado no nível global, havia 371 milhões de diabéticos no mundo em 2012. Estima-se que, em 2030, cerca de 562 milhões de pessoas terão diabetes. Isto equivale a um diabético a cada 10 adultos, significando que, para se chegar a esse número, surgirão três novos casos a cada 10 segundos (IBER, 2015).

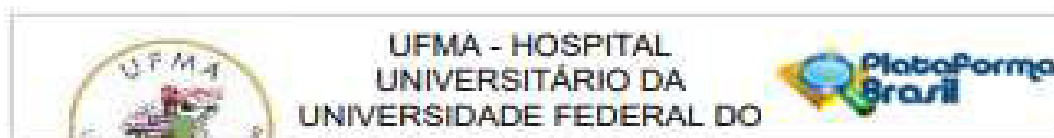
Segundo estudo de Lima-Aragão et al. (2016), pacientes diabéticos possuem níveis de anticorpo anti-insulina IgA na saliva significativamente mais elevados quando comparados com normoglicêmicos. Sabe-se que há um aumento significativo da concentração salivar de glicose, cálcio e uréia em diabéticos (MONTEIRO, 2002). Os biomarcadores encontrados na saliva tem grande variabilidade, podem ser usados como ferramentas para avaliar a saúde pública, com uso para o diagnóstico, prognóstico e monitorização das doenças humanas, tais como doenças hereditárias ou congênitas, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, infecções, câncer, diabetes, cárie e doença periodontal, entre outros (OLIVEIRA JÚNIOR; GUERRA, 2010; GUERRA et al. 2012; BRANCO-DE-ALMEIDA et al. 2011).

O aleitamento materno mantém a ligação imunológica materno-fetal após o nascimento, favorece a transmissão da competência imunológica da mãe para seu bebê e é considerado um importante fator de contribuição para o desenvolvimento do sistema imunológico infantil ainda imaturo. (CHIRICO et al., 2008). Até sete dias após o parto, o produto da secreção láctea da nutriz é chamado de colostro. O colostro é um fluido amarelado, viscoso, rico em imunoglobulinas, proteínas, vitaminas lipossolúveis e minerais. De quatro a seis semanas pós-parto, o leite é considerado totalmente maduro (BRASIL, 2009).

As propriedades anti-infecciosas do leite humano são determinadas pela presença de vários componentes solúveis e celulares, que, em conjunto, contribuem para o desenvolvimento da imunidade passiva e ativa da criança. Os elementos solúveis incluem as imunoglobulinas das classes IgA, IgM, IgG, IgD e IgE, lisozima, lactoferrina, fator bíldo, lactoperoxidase, interferon, proteínas do sistema complemento e outras substâncias imunoreguladoras. Os componentes celulares são constituídos por macrófagos, linfócitos T e B, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, granulócitos e células epiteliais (PASSANHA et al., 2010).

As citocinas são polipeptídeos produzidos em resposta aos micro-organismos e a outros antígenos e atuam em conjunto mediando o desenvolvimento e a função do sistema imune. O fator de crescimento transformador beta (TGF- β) está entre as citocinas mais abundantes no leite humano, e consiste em três isoformas, das quais a TGF- β 2 é predominante. O TGF- β regula a inflamação e reparação de feridas e ajuda a prevenir doenças alérgicas, além de estimular a produção de IgA nos lactentes. (BALLARD et al., 2013; GAROFALO, 2016).

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS E-mail: cnp@ufma.br
 Telefone: (66)3103-1250



Continuação do Protocolo: 1.001-028

Ditrossem, os efeitos benéficos da amamentação se prolongam por todo ciclo vital, reduzindo o risco e a gravidade da ocorrência de problemas que surgem na vida adulta como as doenças crônicas não transmissíveis. Crianças que receberam aleitamento materno apresentaram risco significativamente menor em desenvolver diabetes tipo 2 quando comparados aos que foram alimentados com fórmulas infantis (OWEN et al., 2005). Adicionalmente, Guerra (1991) demonstrou que os anticorpos maternos presentes no leite podem influenciar a maturação do sistema imunológico da prole, sugerindo que a amamentação tem importante papel na imunidade dos lactentes.

A Organização Mundial de Saúde recomenda a amamentação exclusiva até os 6 meses de vida e complementada até 2 anos ou mais (WHO, 1991). Apesar de diversos estudos abordarem o aleitamento materno e componentes salivares, ainda pouco se sabe sobre os componentes imunológicos no colostro, soro e saliva de puérperas que tiveram distúrbios hiperglicêmicos durante a gestação.

Objetivo Primário:

Avaliar os componentes imunológicos do colostro, sangue e da saliva de mães diabéticas.

Objetivo Secundário:

Quantificar a concentração de imunoglobulinas e citocinas de saliva, sangue e do leite de mães diabéticas e comparar os resultados com o de mães sem nenhuma doença;

Avaliar os macronutrientes do leite, sangue e da saliva das mães diabéticas ou não;

Avaliar no leite, saliva e sangue a concentração de IgA e de anticorpos anti-insulina;

Correlacionar os dados imunológicos e bioquímicos do leite, sangue e saliva, considerando o estado geral e glicêmico das mães diabéticas ou não.

Metodologia Proposta:

Os dados sociodemográficos e relativos a saúde geral das mães, incluindo informações obstétricas e endocrinológicas serão obtidos a partir de entrevista semiestruturada e consulta aos prontuários, visando compor o perfil materno e do bebê, conforme mostra o quadro 1.

O colostro será coletado manualmente, com técnica adequada, sempre no período da manhã e no intervalo entre duas mamadas, entre 48 a 72 horas após o parto. A quantidade máxima de colostro coletada será de 5 ml. A coleta de saliva será realizada após 2 horas em jejum. A própria mãe irá depositar a saliva no coletor universal, logo após ter feito higiene oral apenas com água.

Endereço: Rua Santos de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: osp@ufma.br



Contribuição do Pesquisador: 2.081.629

filtrada ou mineral. O volume máximo da saliva coletada será de 2 ml. Essas técnicas seguindo as orientações protocolares de boas práticas clínicas. A coleta de sangue materno será realizada logo após a coleta do leite. O volume máximo de sangue coletado será de 10 ml.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os componentes imunológicos do colostro, sangue e da saliva de mães diabéticas

Objetivo Secundário:

Quantificar a concentração de imunoglobulinas e citocinas da saliva, sangue e do leite de mães diabéticas e comparar os resultados com o de mães sem nenhuma doença;

Avaliar os macronutrientes do leite, sangue e da saliva das mães diabéticas ou não;

Avaliar no leite, saliva e sangue a concentração de IgA e de anticorpos anti-insulina;

Correlacionar os dados imunológicos e bioquímicos do leite, sangue e saliva, considerando o estado geral e glicêmico das mães diabéticas ou não.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como relatado no PB online:

Riscos:

Os riscos mais comuns associados com a coleta do colostro incluem: dor ou desconforto na mama.

Os riscos com relação à coleta do sangue: Dor e desconforto no local de aspiração.

Os riscos mais comuns associados com a coleta da saliva: dificuldade na produção da saliva. Para evitar ou minimizar os riscos, a coleta tanto do colostro, sangue quanto da saliva será realizada por membro da equipe da pesquisa treinado e capacitado profissionalmente.

Benefícios:

As mães serão orientadas para acompanhamento no Banco de Leite/HUUFMA, caracterizando benefício imediato aos sujeitos dessa pesquisa. Quanto aos benefícios comunitários, salientamos que este estudo poderá contribuir com o direcionamento de ações no controle glicêmico de mães diabéticas durante a gestação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apesar de diversos estudos abordarem o aleitamento materno e componentes salivares, ainda pouco se sabe sobre os componentes imunológicos no colostro, soro e saliva de puérperas que

Endereço: Rua Bento de Figueira nº 227

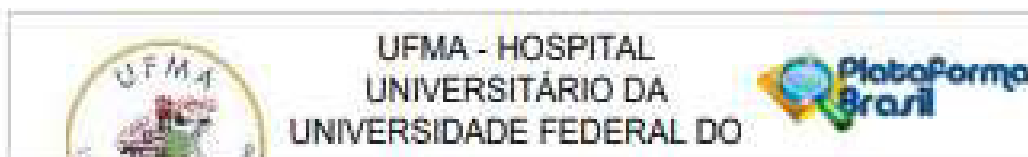
Bairro: CENTRO

CNP: 05.030-070

UF: MA Município: SÃO LUIS

Telefone: (99) 3133-1250

E-mail: cep@ma.ufma.br



Continuação do Protocolo: 2.011.428

tiveram distúrbios hiperglicêmicos durante a gestação, por isso, torna-se relevante o presente estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil (garantindo o sigilo), Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participante e para os responsáveis pelas adolescentes e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na Íntegra em Word. Atende à Norma Operacional nº 001/2013 (item 3/ 3.3). O protocolo apresenta ainda as declarações de anuência, declaração de responsabilidade financeira e termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade.

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

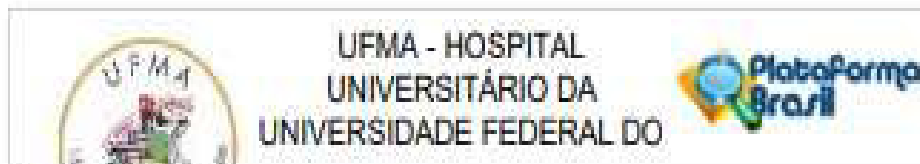
O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares.

Considerações Finais e critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa-CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações do protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 257
 Bairro: CENTRO CEP: 65.026-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2103-1250 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 0.001.019

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1330391.pdf	05/04/2019 18:42:24		Acerto
Brochura Pesquisa	ProjetoClaudiaRegina.pdf	05/04/2019 18:41:58	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeassentimento.docx	05/04/2019 18:40:53	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimento2.docx	05/04/2019 18:40:45	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimento_1.odt	05/04/2019 18:40:38	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Outros	termo_de_compromisso_de_sigilo.pdf	05/04/2019 18:40:08	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Outros	Termo_de_compromisso_de_credito.pdf	05/04/2019 18:39:52	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Outros	responsabilidadefinanceira.pdf	05/04/2019 18:39:12	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Outros	TermoAusencia.pdf	05/04/2019 18:38:48	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Parecer Anterior	ParecerOrientNovaSubm.pdf	05/04/2019 18:38:01	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Declaração do Financiador	FinanciamentoFapema.pdf	05/04/2019 18:36:29	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Parecer Anterior	ParecerAprovadoProjGuardaChuva.pdf	05/04/2019 18:34:32	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Parecer Anterior	Parecer_COMIC.pdf	05/04/2019 18:33:34	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Cronograma	cronograma.docx	05/04/2019 18:32:00	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_assentimento.pdf	05/04/2019 18:31:44	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_1.pdf	05/04/2019 18:31:35	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
TCLE / Termos de Assentimento /	Termo_de_consentimento_2.pdf	05/04/2019 18:31:20	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

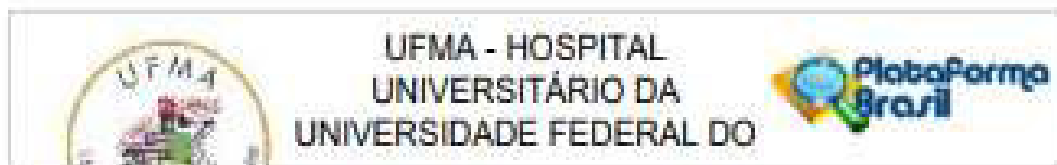
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)3102-1233

E-mail: cep@ufma.br



Continuação do Parecer: A 001/2019

Justificativa de Ausência	Termo_da_consentimento_2.pdf	05/04/2019 18:31:30	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoUFMAClaudiaReginaFinal.docx	05/04/2019 18:09:10	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/04/2019 17:58:18	Rosane Nassar Meireles Guerra	Acerto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 03 de Maio de 2019

Assinado por:
Rita da Graça Carvalho Frazão Cordeiro
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Barão de Raposo nº 207

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@ufma.br