UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E CÁLCIO SOBRE A RESISTÊNCIA À INSULINA EM GESTANTES COM PERIODONTITE ATENDIDAS NA ATENÇÃO BÁSICA

HELLEN CRISTINE DE SOUZA ATALIBA

Rio de Janeiro
2022

HELLEN CRISTINE DE SOUZA ATALIBA

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E CÁLCIO SOBRE A RESISTÊNCIA À INSULINA EM GESTANTES COM PERIODONTITE ATENDIDAS NA ATENÇÃO BÁSICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição (PPGN), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **mestre em Nutrição Humana**.

Orientadoras: Prof. Maria Beatriz Trindade de Castro
Prof. Paula Guedes Cocate

Rio de Janeiro
2022

Ataliba, Hellen Cristine de Souza.

Efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a resistência à insulina em gestantes com periodontite atendidas na atenção básica. / Hellen Cristine de Souza Ataliba. – Rio de Janeiro: UFRJ / Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2022.

76 f.: il.; 31 cm.

Orientadores: Maria Beatriz Trindade de Castro e Paula Guedes Cocate.

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-graduação em Nutrição, 2022.

Referências: f. 38-52.

1. Nutrição da Gestante. 2. Periodontite. 3. Resistência à Insulina. 4. Vitamina D. 5. Cálcio. 6. Nutrição – Tese. I. Castro, Maria Beatriz Trindade de. II. Cocate., Paula Guedes. III. UFRJ, CCS, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-graduação em Nutrição. IV. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela equipe de Referência da Biblioteca Central do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

HELLEN CRISTINE DE SOUZA ATALIBA

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E CÁLCIO SOBRE A RESISTÊNCIA À INSULINA EM GESTANTES COM PERIODONTITE ATENDIDAS NA ATENÇÃO BÁSICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição (PPGN), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **mestre em Nutrição Humana**.

Aprovada em:

Professora Dra. Maria Beatriz Trindade de Castro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Orientadora

Professora Dra. Dayana Rodrigues Farias
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Revisor

Professora Dra. Patricia de Carvalho Padilha
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professora Dra. Nadya Helena Alves dos Santos
Instituto de Estudos em Saúde e Biológicas
Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, Elias e Vanda, ao meu irmão, Erik, e ao meu avô, Manoel, pelo exemplo e por serem minha base em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, porque sem Ele seria impossível chegar até aqui. *"Porque Dele e por Ele, e para Ele, são todas as coisas."* (Rm 11:36).

Agradeço aos meus pais Elias e Vanda, casal de "guerreiros" que nunca mediram esforços para ver a minha felicidade e sempre estiveram ao meu lado. Ao meu irmão Erik, meu melhor amigo, meu conselheiro e meu ombro nos momentos mais difíceis do mestrado. Ao meu avô Manoel, pelo apoio e carinho sempre.

Agradeço às minhas amigas da graduação Leysimar, Nathália e Geannetti pelo incentivo e pelas experiências compartilhadas. Igualmente agradeço às colegas e pesquisadoras do Projeto de Pesquisa MILQ, que trouxeram alegria aos meus dias mais difíceis e que se colocaram a disposição para me ajudar nessa trajetória. Às colegas do Projeto *Criança Verde é Legal!* pela parceria, pela troca de experiências e por me ajudarem a construir esse trabalho.

À minha orientadora Maria Beatriz e à minha co-orientadora Paula, obrigada pela oportunidade! Agradeço pela dedicação, pelo empenho, pela paciência, pelas longas reuniões em qualquer hora do dia e por dividirem seus conhecimentos comigo.

Quero ainda deixar meu agradecimento à professora Amanda Moura pelas contribuições na construção do projeto. À professora Dayana por aceitar ser a revisora e por contribuir para o amadurecimento desse trabalho, e às professoras da banca examinadora, Patrícia e Nadya.

RESUMO

ATALIBA, Hellen Cristine de Souza. Efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a resistência à insulina em gestantes com periodontite atendidas na Atenção Básica. Rio de Janeiro, 2022. Dissertação (Mestrado em Nutrição) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022

Introdução: A resistência à insulina (RI) durante a gestação é considerada uma condição metabólica fisiológica. Entretanto, patologias inflamatórias como a doença periodontal (DP) podem aumentar RI durante o período gestacional, contribuindo para desfechos indesejáveis como o diabetes *mellitus* gestacional (DMG). Estudos sobre a suplementação de vitamina D e cálcio em gestantes apresentam resultados favoráveis no controle da RI e prevenção do DMG. **Objetivo:** Analisar o efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a variação dos índices de resistência e sensibilidade à insulina em gestantes com periodontite atendidas na Atenção Básica. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado de viabilidade com 69 gestantes realizado no Rio de Janeiro, Brasil. As mulheres foram agrupadas em dois grupos: Grupo intervenção (GI), que receberam sachês fortificados com 1000 UI de vitamina D e 500 mg de cálcio, e Grupo controle (GC), que receberam sachês com placebo. As participantes foram orientadas a consumir os sachês com leite em pó semidesnatado 2 vezes/dia durante toda a gestação e as avaliações ocorreram em dois momentos: no segundo trimestre (linha de base) e no terceiro trimestre gestacional. Foram incluídas gestantes de 18 a 45 anos, com idade gestacional (IG) ≤ 20 semanas e diagnóstico de DP. Foram excluídas as gestantes com diagnóstico de HIV/ AIDS, sífilis, diabetes *mellitus* tipo I e II, DMG, hipertensão arterial sistêmica, doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), doenças da tireoide, hiperparatiroidismo, história pregressa ou história familiar de cálculo renal, intolerância à lactose ou alergia ao leite, cavidade dental extensa ou cárie dental severa. Na linha de base foram coletadas informações sociodemográficas, antropometria, índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional e parâmetros periodontais das participantes. Nos dois momentos do estudo foram coletados dados de consumo alimentar e parâmetros bioquímicos como glicemia, insulina e triglicerídeos em jejum, vitamina D sérica e cálcio sérico. A RI foi avaliada através do índice triglicerídeos-glicose (TyG), do modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), e do índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina (QUICKI). As análises estatísticas incluíram: teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, teste t de *Student,* teste *Wilcoxon-Mann-Whitney,* e modelos lineares de efeito misto. **Resultados:** Os maiores valores do índice TyG associaram-se positivamente com o aumento da IG ao longo do tempo no modelo sem ajuste (ß=0,01; DP=0,003; p-valor<0,01) e ajustado (ß=0,01; DP=0,002; p-valor<0,01). A suplementação de vitamina D e cálcio não teve efeito sobre a variação dos índices TyG, HOMA-IR e QUICKI nos modelos sem ajuste e ajustado (p>0,05). **Conclusão:** Não houve efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a RI nas gestantes com DP.

Palavras-chave: gestante, periodontite, resistência à insulina, suplementação de vitamina D e cálcio.

ABSTRACT

ATALIBA, Hellen Cristine de Souza. Efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a resistência à insulina em gestantes com periodontite atendidas na Atenção Básica. Rio de Janeiro, 2022. Dissertação (Mestrado em Nutrição) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022

Introduction: Insulin resistance (IR) is considered a physiological metabolic condition during pregnancy. However, inflammatory pathologies such as periodontal disease (PD) can increase IR during the gestational period, contributing to undesirable outcomes such as gestational diabetes mellitus (GDM). Studies on vitamin D and calcium supplementation in pregnant women show favorable results in controlling IR and preventing GDM. **Objective:** To analyze the effect of vitamin D and calcium supplementation on the variation of insulin resistance and sensitivity indices in pregnant women with periodontitis treated in Primary Care. **Methodology:** Randomized clinical feasibility trial with 69 pregnant women carried out in Rio de Janeiro, Brazil. It was considered as elebibility criterea women aged 18 to 45 years, with gestational age (GA) ≤ 20 weeks and diagnosed with PD were included. Diagnoses of HIV/AIDS, syphilis, diabetes, hypertension, thyroid disease, hyperparathyroidism, history of kidney stones or family history of kidney stone, lactose intolerance or milk allergy, extensive dental cavity or severe dental caries were considered as exclusion criteria. Pregnant women were grouped into Intervention Group (IG), which received milk sachets fortified with 1000 IU of vitamin D and 500 mg of calcium, and Control Group (CG), which received milk sachets without vitam D and Calcium (placebo). The participants were instructed to consume the sachets with semi-skimmed milk powder twice a day throughout pregnancy and the evaluations took place at two times: in the second trimester (baseline) and in the third trimester of pregnancy. Sociodemographic information, anthropometry, nutritional status and periodontal parameters of the participants were collected at baseline (in the first gestational trimester). Dietary intake, biochemical parameters such as fasting blood glucose, insulin and triglycerides, serum vitamin D and serum calcium were collected at baseline and during the third gestational trimester. The IR was evaluated using the predictors Triglyceride glucose index (TyG), Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and the Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI). Baseline differences among IG and CG were fitted using chi-square test (or Fisher's exact) and Student's t test (or Wilcoxon-Mann-Whitney) test to evaluate proportions, and mean (median) values, respectively. Lastly, linear mixed-effects (LME) models were applied to mesure the effect of terciles of Vitamin D and calcium intake on TyG, HOMA-IR and QUICKI. **Results:** The increase in the TyG index was positively associated with the increase in GA in the unadjusted (ß=0.01; SD=0.003; p-value<0.01) and adjusted (ß=0.01; SD=0.002; p-value<0.01). A linear mixed models showed that Vitamin D and calcium supplementation had not affected effect on the variation of TyG, HOMA-IR and QUICKI indices in the unadjusted and adjusted models (p>0.05). **Conclusion:** There was no effect of vitamin D and calcium supplementation on IR in pregnant women with PD.

Keywords: pregnant woman, periodontitis, insulin resistance, vitamin D and calcium supplementation.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais funções da vitamina D no sistema imunológico humano..... 9
Quadro 2. Recomendações de ingestão diária de vitamina D na gestação..... 12
Quadro 3. Estudos sobre a suplementação de vitamina D e cálcio e seus efeitos no metabolismo glicídico..... 14
Quadro 4. Divisão dos grupos do estudo maior..... 20
Quadro 5. Métodos utilizados nas análises dos parâmetros bioquímicos..... 24
Quadro 6. Equações para cálculo dos índices TyG, HOMA-IR e QUICKI..... 25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Consumo alimentar, parâmetros bioquímicos e periodontais, características socioeconômicas, idade gestacional, estilo de vida e estado nutricional das gestantes na linha de base de acordo com a alocação nos grupos intervenção e controle: Ensaio Clínico de Viabilidade, 2018..... 29

Tabela 2. Variação do consumo de vitamina D e cálcio, dos parâmetros bioquímicos e dos índices de resistência e sensibilidade à insulina na linha de base e no 3º trimestre gestacional entre as gestantes alocadas nos grupos intervenção e controle: Ensaio Clínico de Viabilidade, 2018..... 31

Tabela 3. Estimativas do efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a variação dos índices de resistência à insulina (TyG e HOMA) e sensibilidade à insulina (QUICKI) a partir de modelos lineares mistos..... 33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma adaptado de recrutamento, alocação e acompanhamento das gestantes. Ensaio Clínico de Viabilidade, 2018. 28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1,25(OH)2D - 1α,25-diidroxi-vitamina D
25(OH)D - 25-hidroxivitamina D
AMPK - proteína quinase ativada por AMP
[Ca2 +] i - cálcio intracelular
DBP - proteína ligadora de vitamina D
DM2 - diabetes *mellitus* tipo 2
DMG - Diabetes *mellitus* gestacional
DP - doença periodontal
ECR - ensaios clínicos randomizados
ES - *Endocrine Society*
FAO - *Food and Agriculture Organization of the United Nations*
GC - grupo controle
GI - grupo intervenção
GJ - glicemia em jejum
GLUT4 - transportador de glicose insulino-sensível
HDL - *high density lipoprotein*
HIV/AIDS *Human immunodeficiency virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome*
HOMA-IR - *Homeostases model assessment-insulin resistance*
IgE - imunoglobulina E
IJ - insulina em jejum
IL-12 - interleucina 12
IL-2 - interleucina 2
IMC - índice de massa corporal
INF-γ - interferon gama
IOM - *Institute of medicine*
IRS-1 - receptor de insulina 1
LDL - *low density lipoprotein*
LME - modelos lineares de efeito misto
Ln - logaritmo neperiano ou natura
PB - pronfundidade de bolsa
PI - perda de inserção clínica
QUIKI - *Quantitative insulin sensitivity check index*
RI- resistência à insulina
SS - sangramento à sondagem
TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido
TJ - triglicerídeos em jejum
TNF-α - fator de necrose tumoral alfa
TyG - *Triglyceride glucose index*
WHO- *World Health Organiz*ation

SUMÁRIO

Apresentação..... 1

1. Introdução..... 2

2. Referencial teórico..... 5

2.1 Alterações no metabolismo glicídico durante a gestação, resistência insulínica e suas implicações..... 5

2.2 Aspectos gerais da vitamina D e cálcio..... 7

2.3 Vitamina D, cálcio e a relação com a resistência à insulina..... 9

2.4 Requerimentos nutricionais de micronutrientes na gravidez:

Vitamina D e cálcio..... 11

2.5 Dados sobre a suplementação de vitamina D e cálcio e o metabolismo..... 13

2.6 Periodontite e resistência insulínica..... 15

3. Justificativa..... 18

5. Hipóteses..... 19

4. Objetivos..... 19

6. Métodos..... 20

7. Resultados...... 27

8. Discussão..... 34

9. Conclusão..... 37

Referências..... 38

Apêndices..... 53

APRESENTAÇÃO

O estudo baseou-se nos dados do projeto de pesquisa "*Suplementação de cálcio e vitamina D e terapia periodontal para melhoria do perfil metabólico e inflamatório de gestantes: um ensaio clínico de viabilidade*" que possui financiamento do Programa Especial de Cooperação Internacional - 2014 (parceria CNPq) número do processo 401314/2014-6, e posteriormente recebeu o financiamento internacional da Fundação Dinamarquesa de Pesquisas com Lácteos *"The Danish Dairy Research Foundation* (MFF)" - 2015, e Arla Foods® - 2015.

Esta pesquisa foi desenvolvida com mulheres grávidas atendidas em uma unidade de saúde do Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias (CMSDC), localizado na baixada fluminense do estado do Rio de Janeiro, entre março de 2017 e fevereiro de 2019. A referida unidade do Sistema Único de Saúde (SUS) oferece suporte ao atendimento pré-natal de gestantes de baixo risco.

Iniciei minha participação no Projeto em janeiro de 2018, a princípio como apoio técnico. Em agosto do mesmo ano atuei como coordenadora de campo até fevereiro de 2019. Participei das etapas de recrutamento e coleta de dados.

Este documento está de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e encontra-se subdividido das seções: resumo/abstract, introdução, referencial teórico, justificativa, hipóteses, objetivos, métodos, resultados, conclusão, referências e apêndices.

1. Introdução

A insulina é um hormônio secretado do pelo pâncreas que tem como função principal captar a glicose do sangue para armazenamento nos tecidos corporais, principalmente músculo, tecido adiposo e fígado (GUYTON & HALL, 2002). Entende-se por resistência à insulina (RI) como a capacidade diminuída da resposta dos tecidos a uma determinada dose de insulina, elevando assim, os níveis glicêmicos (CATALANO, 2010). Devido às alterações hormonais na gestação, é mais recorrente o desenvolvimento da RI nesse período, sendo considerado um evento fisiológico que ocorre principalmente no terceiro trimestre gestacional, com a finalidade de limitar a utilização de glicose materna e direcionar uma quantidade adequada deste nutriente para o feto (KAMPMANN *et al.*, 2019). Em uma gestação normal, o organismo materno é capaz de estabilizar a situação de RI através do aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, assim, os níveis glicêmicos também se estabilizam dentro de 6 a 12 semanas após o parto (RYAN *et al.*,1985; BAEYNS *et al.*, 2016; AUNE *et al.*, 2016).

Entretanto, quando a secreção de insulina não é suficiente para compensar a situação de RI na gravidez, o organismo materno desenvolve um quadro de intolerância à glicose, que pode resultar em diabetes *mellitus* gestacional (DMG) (CHIEFARI *et al*., 2017). O DMG é considerado um problema de saúde pública (DALL et al., 2019; ZHANG *et al*., 2016; DOS SANTOS *et al*., 2020). Estima-se que para cada 6 nascidos vivos no mundo (20 milhões), um deles é afetado por hiperglicemia na gravidez, e em 84% dos casos a mãe desenvolveu DMG (IDF, 2019). A prevalência de DMG no Brasil varia entre 4,3 e 5,4%, sendo que o percentual é maior entre mulheres atendidas no Sistema Único de Saúde (BUFFARINI *et al.*, 2019; DOS SANTOS *et al*., 2020), no entanto, esses dados são baseados apenas em estudos locais e regionais.

Fatores como a alimentação, o estilo de vida e o excesso de peso materno podem exacerbar a RI na gestação (MIJACTOVIC-VUKAS *et al,* 2018; AUNE *et al.,* 2016; SHEPHERD *et al.,* 2017; DOS SANTOS *et al.,* 2020). Além disso, evidências sugerem que a periodontite ou doença periodontal (DP), uma condição inflamatória na cavidade dental causada por uma infecção bacteriana, pode contribuir para o desenvolvimento de doenças ou condições metabólicas, dentre elas a RI (BUI *et al.,* 2019). Devido às alterações imunológicas e endócrinas da gravidez, somadas a outros fatores como a má higiene bucal, o organismo materno torna-se mais suscetível às infecções na cavidade

oral, resultando no desenvolvimento de doenças bucais como a DP (FIGUEIREDO *et al.,* 2017; ERCHICK *et al.,* 2019). A prevalência de periodontite em gestantes pode chegar a 50% e o risco de desenvolvimento da doença é maior em mulheres economicamente desfavorecidas (KUMAR *et al.,* 2013; ERCHICK *et al.,* 2019). No Brasil, aproximadamente 47% das gestantes de baixo risco apresentam periodontite moderada (VOGT *et al.,* 2012).

A associação entre a DP e a RI pode ser explicada pelo estado inflamatório da periodontite. A situação de inflamação sistêmica subclínica causada pela DP, libera na circulação, citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) que podem promover o aumento da RI por diversos mecanismos, dentre eles: diminuição da expressão à superfície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4), suprimindo a fosforilação específica do receptor da insulina (IRS-1) e ainda, através de sua ação pró-inflamatória que afeta as células beta pancreáticas, levando a apoptose celular (NISHAMURA *et al.,* 2003; GURAV, 2012; HOTAMISLIGIL *et al.,*1994; KERN *et al.;* 2003; POPA *et al*., 2007).

A ingestão de micronutrientes durante a gestação é fundamental para um bom estado de saúde materno, contribui ainda para o adequado crescimento e desenvolvimento fetal, diminui a ocorrência de desfechos obstétricos indesejados e pode ser um fator de proteção contra o desenvolvimento de doenças na fase adulta (MOUSA *et al.,* 2019; DANIELEWICZ *et al.,* 2017). Dentre os micronutrientes que devem ser observados durante a gravidez, destacam-se a vitamina D e o cálcio.

Na literatura são encontrados estudos que associaram a deficiência de vitamina D em gestantes com risco de desenvolvimento do DMG (PARLEA *et al.,* 2012; NIYAZOGLU *et al.,* 2015; WANG *et al.*, 2020a). Esta associação não está totalmente esclarecida, porém, acredita-se que a vitamina D pode influenciar a tolerância à glicose através da regulação da produção de insulina (TRIUNFO *et al.,* 2017). Da mesma maneira, o papel do cálcio no metabolismo glicídico também tem sido estudado ao longo dos anos. A liberação de insulina pelas células beta pancreáticas é um processo dependente de cálcio, sendo assim, o rápido aumento do cálcio intracelular ([Ca2 +] i) desencadeia a liberação de insulina. Acredita-se que alterações no fluxo de cálcio podem interferir nessa sinalização (MILNER & HALES, 1967; PITTAS *et al.,* 2007).

No Brasil, cerca de 40% da população tem insuficiência de vitamina D, enquanto, aproximadamente, 30% apresenta deficiência dessa vitamina (PEREIRA-

SANTOS *et al*., 2019; ELOI *et al.,* 2016). Entre gestantes, o percentual de insuficiência de vitamina D varia de 45 a 70% (PEREIRA-SANTOS *et al.,* 2018; FIGUEIREDO *et al.*, 2018; GOMES *et al.*, 2016). De igual modo, apesar de ser considerado um dos minerais mais abundantes no corpo humano, o percentual de inadequação da ingestão diária de cálcio também é considerado elevado em diferentes populações (SÁNCHEZ-PIMIENTA *et al*., 2016; RAHMANNIA *et al.,* 2019; YU *et al.,* 2012; KOLAHDOOZ *et al*., 2013; KYAMUHANGIRE *et al*., 2013; GOMES *et al.*, 2016). Mulheres brasileiras de 19 a 59 anos apresentam uma média de consumo de cálcio de 398,7 mg, representando um percentual de 96,1% de inadequação em relação às recomendações deste mineral para esse grupo (IBGE, 2020).

Na literatura, a suplementação de vitamina D em gestantes apresenta resultados favoráveis para a prevenção e controle do diabetes (ASEMI *et al*.,2013a; SOHEILYKHAH *et al.*, 2013; ASEMI *et al*., 2013b; BURRIS & CAMARGO JR, 2014; YOON, 2017; OJO *et. al*., 2019; YIM *et al*. 2019; ZHAO *et al*., 2019). Alguns autores concordam que o efeito da suplementação da vitamina D sobre a RI no organismo materno é maior quando essa intervenção é associada ao cálcio (ASEMI *et al*., 2014; KARAMALI *et al.,* 2015).

Mediante as informações constatadas, este trabalho pretende avaliar o efeito da suplementação de vitamina D e cálcio na RI de mulheres grávidas com DP.

2. Referencial teórico

2.1 Alterações no metabolismo glicídico, resistência à insulina e suas implicações na gestação

De uma maneira geral, durante a gestação ocorrem alterações no organismo materno que visam suprir a demanda energética da mãe e contribuir para o adequado desenvolvimento fetal (SAUNDERS *et al*., 2009). São observadas a mobilização de glicose para o feto, a utilização da gordura corporal para produção de energia para o corpo da mãe, e ainda a estimulação da síntese proteica, indispensável para a formação tecidual fetal. Todas essas modificações interferem no gasto energético e a taxa metabólica basal materna aumenta cerca de 20% por volta do terceiro mês gestacional (SAUNDERS *et al*., 2009). No que tange ao metabolismo glicídico, os ajustes metabólicos promovem um quadro de RI.

A literatura aponta a condição de RI na gestação como uma alteração metabólica fisiológica, que decorre principalmente em função dos hormônios progesterona, estrogênio, hormônio lactogênio placentário, hormônio do crescimento da placenta humana, glucagon, cortisona e a própria insulina (SAUNDERS *et al*., 2009; CATALANO *et al*., 1991). Durante o primeiro trimestre gestacional a sensibilidade dos tecidos à ação da insulina pode permanecer inalterada, diminuir ou até mesmo aumentar (POWE *et al.*, 2019). A partir do início do terceiro trimestre, observa-se a diminuição da utilização periférica de glicose, bem como a redução acentuada da sensibilidade à insulina (SAUNDERS *et al*., 2009). Conforme o avanço da gravidez a capacidade de resposta à ação da insulina pelos tecidos diminui cerca de 50-60%, causando a elevação da glicemia materna, instaurando a RI na gravidez (CATALANO, 2014).

Ainda que a RI durante o período gestacional seja considerada uma condição fisiológica da gravidez, o monitoramento da glicemia materna é recomendado, pois algumas gestantes podem desenvolver a intolerância a glicose, ou mesmo DMG (SAUNDERS *et al*., 2009; SBD, 2019). A *American Diabetes Association* (ADA, 2019) define DMG como uma hiperglicemia acentuada observada durante a gestação, em mulheres sem diagnóstico prévio de diabetes mellitus. O diagnóstico de DMG se dá quando a glicemia em jejum for ≥ 92 mg/ dL ou quando à realização do teste oral de

tolerância à glicose (TOTG) entre 24 e 28 semanas gestacionais, os resultados apresentarem níveis de glicemia ≥ 92 mg/dL, ≥ 180 mg/dL e ≥ 153 mg/dL, para avaliações realizadas em jejum, em 1 e 2 horas, respectivamente, após uma sobrecarga de 75 g de glicose via oral (OPAS, 2017; SBD, 2019). De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019), todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* devem realizar o rastreamento de DMG. Estima-se que a ocorrência desse problema metabólico varie entre 9% e 25% nas gestações (SACKS *et al.*, 2012), porém a prevalência de DMG pode variar entre países e até mesmo entre regiões dentro de um país e isso depende de alguns fatores, tais como cor da pele, etnia e situação socioeconômica (HUGHES *et al.*, 2014).

De acordo com a literatura, são considerados desfechos desfavoráveis do DMG mais prevalentes: risco da mulher desenvolver diabetes *mellitus* após o parto (METZGER *et al.*, 2007; BELLAMY *et al.,* 2009; ZHU & ZHANG, 2016), macrossomia fetal (PEDERSEN *et al.* 2018; BAWAH *et al.*, 2019) e risco aumentado para obesidade, resistência à insulina e tolerância à glicose diminuída na idade adulta (METZGER, 2007; TAM *et al.*, 2008). Um estudo com cerca de 25 mil mulheres não diabéticas, no terceiro trimestre de gestação, submetidas ao TOTG, evidenciou que o aumento nos níveis de glicemia materna pode aumentar de maneira progressiva e contínua, os riscos de desenvolvimento de complicações materno-fetais, entre elas o aumento de risco de parto cesáreo, recém-nascido com peso acima do percentil 90 e hipoglicemia neonatal, dentre outras (HAPO, 2008). Os resultados de uma revisão sistemática evidenciaram a associação entre a indução do parto precoce, macrossomia fetal e a presença de hiperglicemia na gestação (FARRAR *et al*., 2016). Dessa forma, é interessante atentar para as condições que podem agravar a RI durante o período gestacional.

Estudos afirmam que fatores relacionados à gravidez e à saúde da mulher antes e durante a gestação podem exacerbar a RI (CATALANO, 2014; CHIEFARI, 2017; KAMPMANN *et al*., 2019). A obesidade é uma condição que deve ser observada, pois o teor de massa de gordura materna relaciona-se com as alterações na sensibilidade à insulina ao longo da gravidez (KAMPMANN *et al*., 2019). Um aumento na concentração de massa gorda é observado tanto em gestantes eutróficas quanto obesas (CATALANO, 2014). Segundo JARVIE *et al*. (2010), gestantes obesas tendem a acumular mais gordura na região central, aumentando ácidos graxos livres, levando à inflamação. Sendo a obesidade um quadro inflamatório do organismo, o tecido adiposo

é uma fonte de marcadores inflamatórios, como o TNF-α produzido por monócitos e macrófagos, células imunocompetentes (ŚWIRSKA *et al*., 2018; KARCZEWSKI *et al.*, 2018; Gao *et al.*, 2016).

Como relatado anteriormente, de maneira geral o TNF-α é uma citocina pró-inflamatória que pode atuar na fisiopatologia da RI por diferentes mecanismos. Pensava-se que a RI e a tolerância a glicose diminuída durante a gestação eram causadas especialmente pela ação dos hormônios placentários (CATALANO *et al*., 1991). Porém, Kirwan *et al.* (2002) descobriram que essa situação no metabolismo glicídico é causada principalmente pela ação do TNF-α (KIRWAN *et al.* (2002). Na gestação, além do tecido adiposo, o TNF-α é secretado pela placenta (KIRWAN *et al.,* 2002). Essa citocina pode contribuir para a RI durante o curso normal da gravidez, ou seja, em gestações saudáveis, apesar de serem observadas maiores concentrações de TNF-α em gestantes com DMG (MELCZER *et al.,* 2007; XU *et al*., 2014).

2.2 Aspectos gerais vitamina D e cálcio

A vitamina D pertence ao grupo das vitaminas lipossolúveis e no organismo humano a vitamina D é sintetizada a partir do seu precursor, o 7-dehidrocolesterol que está armazenado na pele e sofre alterações quando, durante a exposição solar, entra em contato com a radiação UVB, originando a pré-vitamina D3 (CASTRO, 2011). Posteriormente, pré-vitamina D3 será transformada na sua forma mais estável, a vitamina D3, porém ainda sem função biológica ativa. A vitamina D3 por sua vez, é transportada pela corrente sanguínea até o fígado, através da proteína ligadora de vitamina D, do inglês *vitamin D binding protein* (DBP), onde sofrerá sua primeira hidroxilação no carbono 25, transformando-se em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Novamente carreada pela DBP na corrente sanguínea, a 25(OH)D chega aos rins, onde também sofrerá uma hidroxilação, porém no carbono 1, sendo enfim convertida em 1α,25-diidroxi-vitamina D [1,25(OH)2D], forma metabolicamente ativa da vitamina D. O paratormônio (PTH), que é sintetizado na glândula tireoide, regula a concentração de vitamina D. Qualquer alteração na concentração de PTH, pode alterar a expressão de 1α-hidrolixase, enzima responsável por converter 25(OH)D em 1,25(OH)2D (HOLICK, 2008; CASTRO, 2011; WAGNER *et al*., 2012).

Além da síntese endógena, a vitamina D também pode ser obtida na dieta, nas formas D3 (origem animal) e D2 (origem vegetal) (CASTRO, 2011). Peixes oleosos como o salmão, costumam ser uma excelente fonte de vitamina D3 (HOLICK, 2008),

apesar desses alimentos serem considerados pouco acessíveis para a maior parte da população devido ao seu custo elevado. Também foram encontrados níveis de 25(OH)D no músculo bovino, fígado, ovos e leite, apesar de em menor quantidade (MOURÃO *et al*., 2005). Alguns países, como os Estados Unidos, fortificam alimentos como leite, margarinas, queijos, iogurtes com vitamina D, porém a maioria dos países europeus proíbe a fortificação em laticínios (HOLICK, 2008). A maior fonte de vitamina D para humanos é, portanto, a exposição solar. A deficiência de calcitriol está relacionada a fatores como idade avançada, cor de pele clara, peso corporal elevado e o tempo de exposição ao sol (MOURÃO *et al.*, 2005; BOUILLON, 2017).

Na gestação, um dos papéis fundamentais da vitamina D é o de auxiliar na preparação do organismo materno para o recebimento do feto através de sua participação no sistema imunológico (SHIN *et al.,* 2010). Além de mediar a transferência de nutrientes, a placenta pode ativar a 25-hidroxivitamina D, pois também contém a enzima 1-α-hidroxilase, embora essa ação seja majoritariamente realizada pelos rins. Essa função placentária facilita a regulação de vitamina D no órgão e dessa forma melhora o ambiente imunológico intrauterino no desenvolvimento da gravidez (SHIN *et al.,* 2010; LIU & HEWISON, 2012)

A função clássica da vitamina D é garantir a homeostase do cálcio no organismo humano auxiliando na absorção intestinal desse mineral (LIEBEN *et al*., 2012). Ademais, a vitamina D é capaz de regular a deposição de cálcio nos ossos aumentando a atividade dos osteoplastos e de osteoclastos, funções que ocorrem simultaneamente (GOLTZMAN, 2018). Os metabolismos desses dois micronutrientes interagem por *feedback*. De maneira indireta, a diminuição da concentração extracelular de cálcio leva ao aumento de vitamina D sérica, que por sua vez, eleva as concentrações de cálcio no sangue. A elevação de cálcio, indiretamente, diminui a concentração de PTH, inibindo assim a 1α-hidrolixase, diminuindo a produção da forma ativa da vitamina D (EMKEY *et al*., 2012; KHUNDMIRI *et al*., 2016). Horst *et al*. (1982) evidenciaram que a ingestão adequada de cálcio pode levar indiretamente a uma melhora no status da vitamina D, uma vez que diminuiria a necessidade de conversão de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] em 1,25-di-hidroxivitamina D (HORST *et al*., 1982)

O cálcio é considerado o quinto elemento mais abundante no corpo humano, estima-se que 99% desse mineral esteja armazenado no esqueleto (WEAVER *et al*., 2019). Portanto, sua principal função no organismo é a manutenção da saúde óssea, atuando no processo conhecido como *turnover* ósseo, no qual células como

os osteoplastos (que sintetizam a matriz óssea) e os osteoclastos (que removem o tecido ósseo) são responsáveis pela remodulação do tecido (SZULC, 2018). Entretanto, além de sua atuação no metabolismo ósseo, o cálcio também está envolvido no processo de contração muscular, controla os canais de sódio nas células, modula a secreção de neurotransmissores, entre outras funções (DE VICTORIA, 2016).

A deficiência de cálcio na gestação está associada a quadros clínicos como osteopenia, cãibras musculares e retardo no crescimento (MOUSA *et al.,* 2019). Recentes revisões sistemáticas apontaram que o cálcio parece exercer um efeito protetor contra a pré-eclâmpsia (KHAING *et al*., 2017; SUN *et al*., 2019) e LASSI *et al.* (2014) sugerem que a suplementação de cálcio na gestação diminui significativamente (55 a 64%) o risco do desenvolvimento da doença.

O cálcio é absorvido no intestino através de um processo dependente da vitamina D e é regulado por hormônios (CASTRO, 2011). Fatores como baixa ingestão de cálcio, por exemplo em uma dieta sem consumo de produtos lácteos, ou a presença de ferro no lúmen intestinal podem contribuir para a má absorção desse mineral (WONDEE *et al.*, 2019). O cálcio pode ser encontrado nos seus alimentos fonte, tais como sardinha, ostras, salmão, vegetais folhosos verde escuro, porém, os maiores fornecedores de cálcio na dieta continuam sendo o leite e seus derivados (SAUNDERS *et a*l., 2009b; SCHMEIL *et al.*, 2015).

2.3 Vitamina D, cálcio e a relação com a resistência à insulina

Estudos relacionam a importância da vitamina D no sistema de defesa do organismo pelo seu papel fisiológico no fortalecimento da imunidade inata através de sua atuação nas células como macrófagos, linfócitos e *natural killer* (NK), além de interferir na produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF-α (BRUM *et a.l*, 2014; SOUSA *et al*., 2017; MARQUES *et al*, 2010). As principais funções da vitamina D no sistema de defesa humano estão resumidas no **Quadro 1** apresentado abaixo.

Quadro 1. Principais funções da vitamina D no sistema imunológico humano.

Células alvo	Efeito da forma ativa da vitamina D [1,25(OH)2D]
Linfócitos T	Inibição de IL-12, INF-γ e IL-2; Inibição da ativação de linfócitos T antígeno-específicos.

Monócitos e Macrófagos	Inibição de citocinas pró-inflamatórias IL-1 e TNF -α por monócitos e macrófagos.
Células B	Aumento da expressão de receptores de vitamina D; Supressão da secreção de IgE.
Células NK	Inibição INF-γ.

Adaptado de Marques e colaboradores, 2010. (Marques *et al.* (2010).
Nota: IL-12 - interleucina; INF-γ - interferon gama; IL-2 - interleucina2; IL-1 - interleucina1
IgE - imunoglobulina E.

Devido sua atuação imunoregulatória, a manutenção das concentrações de vitamina D no organismo tem se tornado uma importante aliada na prevenção e tratamento de doenças inflamatórias como, por exemplo, a periodontite (GUBATAN & MOSS, 2018; ZUK *et al.*, 2018). Em um estudo multicêntrico, níveis séricos de vitamina D (25 (OH) D) aumentados foram associados a uma menor prevalência de DP (DIETRICH *et al.,* 2004). ZUK *et al*. (2018) avaliaram a possível associação entre a insuficiência de vitamina D e doença periodontal com a RI e o DM2. Os resultados a partir do modelo ajustado, mostraram a associação da insuficiência de vitamina D com a periodontite e o risco aumentado de DM2 (OR=1,90; IC95% 1,46- 3,16).

Mediante as possíveis complicações associadas a RI na população em geral, pesquisadores iniciaram uma série de estudos para identificar o papel da vitamina D no metabolismo glicídico. Achados evidenciam que a vitamina D pode interferir na RI por meio de ações genômicas e não genômicas (SZYMCZAK-PAJOR *et al*., 2019). Em relação às ações genômicas, a vitamina D parece estimular a secreção de insulina através do seu receptor que promove não só a expressão do gene de insulina, como também induz genes envolvidos no crescimento das células pancreáticas, entre outros mecanismo (WOLDEN-KIRK *et al*., 2012).

Enquanto isso, nas ações não genômicas, a vitamina D atua nos tecidos responsivos à ação da insulina, induzindo a expressão dos seus receptores (WRIGHT *et al*., 2004). Acredita-se ainda que, a vitamina D é capaz de interferir na captação de glicose nesses tecidos, através de um mecanismo bastante conhecido, a regulação da concentração de cálcio intracelular ([Ca2 +] i). À medida que a concentração de [Ca2 +] i aumenta, a translocação dos receptores de glicose GLUT4 também aumenta (WRIGHT *et al*., 2004). A perturbação da homeostase de [Ca2 +] i está associada a disfunção das células beta pancreáticas no diabetes mellitus (IDEVALL-HAGREN & TENGHOLM, 2020). O cálcio também é capaz de regular os processos

intracelulares que são mediados pela ação da insulina em tecidos específicos como músculo esquelético e adiposo, e as alterações na [Ca2 +] i nesses tecidos responsivos à insulina, pode contribuir para a RI a nível periférico (ZEMEL, 1998; MUÑOZ-GARACH, 2019, ESPINOSA *et al*., 2016).

Indiretamente, a vitamina D também pode interferir na RI através da regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α, já relacionado ao mecanismo de RI (BRUM *et al*., 2014; SOUSA *et al*., 2017; MARQUES *et al*, 2010). Um grupo de pesquisadores sugeriu ainda que, a deficiência de vitamina D pode causar RI possivelmente pelo estresse oxidativo nos hepatócitos, por mecanismos ainda não elucidados (TAO *et al.,* 2017). De fato, foi comprovado que o aumento de espécies reativas de oxigênio pode contribuir com a RI e que a vitamina D pode exercer efeito sobre algumas funções hepáticas através da regulação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que inibe a atividade de um gene hepático, levando a redução do estresse hepático, atenuando a RI (RAINS *et al.*, 2011; BARTHEL *et al*., 2002; KAMAGATE *et al*., 2010).

2.4 Requerimentos nutricionais de micronutrientes na gravidez: vitamina D e cálcio.

Na gestação, quantidades insuficientes de micronutrientes na dieta materna podem produzir deficiências e, consequentemente, resultados adversos, tais como cegueira noturna, osteopenia, DMG, pré-eclâmpsia, risco de partos prematuros entre outros (MOUSA *et al*., 2019). Dentre os micronutrientes que se destacam devido a sua importância na gravidez, encontram-se os minerais ferro, iodo, zinco, cálcio, selênio, as vitaminas A, D, ácido fólico e outras vitaminas do complexo B (MOUSA *et al*., 2019; DANIELEWICZ *et al*., 2017). O ácido fólico e o ferro são suplementados rotineiramente na Atenção Básica (BRASIL, 2005; BRASIL, 2013a; BRASIL, 2013b). Darnton-Hill e Mkparu (2015) destacam, entre outros micronutrientes, a importância da adequação de ingestão de vitamina D e cálcio entre mulheres em idade reprodutiva de países de baixa e média renda e que são necessárias intervenções de saúde pública que visem atender os requerimentos desses micronutrientes para essa população (DARNTON-HILL & MKPARU, 2015)

Segundo o *Institute of Medicine* (IOM) (2011), na gestação, a mulher necessita de um aporte diário de 600UI/dia de vitamina D para manter estáveis tanto o organismo materno, quanto do feto. Bouillon (2017) concluiu após uma revisão com diretrizes de

vitamina D de mais de 40 países, que as recomendações de calcitriol para gestantes não se diferem muito das recomendações para adultos em geral, mas é necessária uma atenção especial com as mulheres em idade reprodutiva (BOUILLON, 2017). Alguns estudos verificaram que no terceiro trimestre gestacional a concentração de 1,25(OH)2D tende a ser maior que os demais trimestres, embora não exista um consenso sobre o assunto (CROSS *et al*., 1995; RITCHIE *et al.*, 1998). Laqué *et al*. (2018), acreditam que essa diferença de resultados está relacionada ao fato da sazonalidade que pode interferir na concentração circulante da vitamina (LAQUÉ *et al*., 2018). De fato, Figueiredo *et al*. (2018), em estudo que buscava avaliar as mudanças na concentração plasmática de vitamina D durante a gestação, verificaram que as mulheres que iniciaram sua participação no estudo nos meses do ano correspondentes ao verão, tinham as concentrações de 25(OH)D aumentadas (FIGUEIREDO *et al*., 2018). Nessas mulheres, as concentrações de vitamina D mantiveram-se elevadas ao longo da gravidez. As recomendações de ingestão de vitamina D durante a gestação da *Endocrine Society* (ES), da *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) - *World Health Organiz*ation (WHO) e da IOM (2011) estão descritas no Quadro 2.

A concentração sérica de cálcio materna tende a diminuir com o decorrer da gestação, acredita-se que o maior requerimento desse mineral ocorra a partir do terceiro trimestre gestacional, período que ocorre a maior transferência de cálcio para o feto (DAHLMAN *et al.,* 1994; NAYLOR *et al*., 2000; KOVACS, 2016). As recomendações de ingestão diária de cálcio para gestantes podem variar entre países, porém a WHO recomenda uma ingestão alimentar de 1200 mg/dia de cálcio para mulheres grávidas e 1000 mg/dia para não grávidas na faixa etária de 19 - 50 anos (WHO, 2014). Recentemente, a mesma instituição recomendou a suplementação de 1,5 a 2,0 g/dia de cálcio para mulheres com baixa ingestão do mineral (WHO, 2020).

Quadro 2. Recomendações de ingestão diária de vitamina D na gestação.

Autoridade / ano	Recomendações Vitamina D na gestação (UI/dia)
WHO–FAO (2003/2012)	200
IOM (2011)	600
ES (2011)	600-2000

Adaptado de BOUILLON, 2017 (BOUILLON, 2017).

2.5 Dados sobre a suplementação de vitamina D e cálcio e o metabolismo glicídico

A suplementação de micronutrientes, bem como a fortificação de alimentos tem sido abordadas como potentes estratégias de prevenção e tratamento de doenças em diversos grupos populacionais (VISSER *et al*., 2011; TAM *et al*., 2020; MARQUES *et al.,* 2012). De maneira geral, alguns autores estudaram a utilização da suplementação de vitamina D para prevenção e controle do diabetes. He *et al*. (2018) após meta-análise com 23 estudos realizados com diferentes populações, constataram que a suplementação de vitamina D teve efeitos diferenciais no controle da glicemia em jejum, melhora da sensibilidade à insulina e prevenção do DM2 em indivíduos (HE *et al*., 2018). Uma recente revisão reuniu 12 artigos e avaliou os efeitos da co-suplementação de vitamina D e cálcio na insulina e glicemia. Como resultados os pesquisadores constataram que esse tipo de intervenção reduziu significativamente os efeitos sobre a glicemia de jejum, a insulina e o *homeostases model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR) (ASBAGHI *et al*., 2019).

Na literatura, a suplementação de vitamina D em gestantes, com e sem DMG, também apresenta resultados favoráveis (ASEMI *et al*.,2013a; SOHEILYKHAH *et al.*, 2013; ASEMI *et al*., 2013b). Wang *et al.* (2020b) reuniu 19 ensaios clínicos randomizados (ECRs) em uma revisão sistemática que avaliava o efeito da suplementação de vitamina D em gestantes com DMG (WANG *et al.*, 2020b). Os autores concluíram que essa intervenção não só pode levar a uma melhora no controle glicêmico da mulher, como também influenciar positivamente os desfechos neonatais. Entretanto, ainda existem controvérsias sobre a eficácia dessa intervenção nos resultados perinatais adversos que necessitam de outras análises (BURRIS & CAMARGO JR, 2014; YOON, 2017; OJO *et. al*., 2019). Outrossim, em mulheres grávidas com níveis glicêmicos normais, concentrações adequadas de vitamina D ajustadas pela suplementação, parecem exercer efeito protetor, diminuindo o risco do desenvolvimento de DMG (YIM *et al*. 2019; ZHAO *et al*., 2019).

O efeito suplementação da vitamina D no organismo materno parece ser maior quando essa intervenção é associada ao cálcio (ASEMI *et al*., 2014; KARAMALI *et al.,* 2015). Em ECR, a co-suplementação de vitamina D e cálcio em gestantes diabéticas por 6 semanas, promoveu a melhora do *status* de glicemia, assim como a diminuição

significativa no colesterol LDL sérico e um aumento significativo no colesterol HDL (ASEMI *et al*., 2014).

O Quadro 3 apresenta um resumo dos estudos envolvendo a suplementação de vitamina D e cálcio e o metabolismo glicídico em diferentes populações.

Quadro 3. Estudos sobre a suplementação de vitamina D e cálcio e seus efeitos no metabolismo glicídico**.**

Desenho, população de estudo e autoria	Objetivo	Método de avaliação	Principais resultados
- Metanálise sistemática - Diferentes populações. Indivíduos saudáveis e diabéticos - He *et al.*, 2018	Identificar a associação entre deficiência de vitamina D e risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) considerando a variação individual e a estratégia de intervenção.	- Metanálise agrupada com 23 artigos.	- A suplementação de vitamina D teve efeitos diferenciais no controle da glicemia, melhora da sensibilidade à insulina e prevenção do DM2 em indivíduos com diferentes estados basais. - Em indivíduos suplementados, a RI foi melhorada para aqueles com 25(OH)D ≥30 ng/ml.
- Revisão sistemática e metanálise - Indivíduos diabéticos e não diabéticos - Asbaghi *et al.*, 2019	- Avaliar o efeito da co-suplementação de cálcio e vitamina D na insulina, sensibilidade à insulina e glicemia.	- Revisão sistemática e meta-análise de 12 ECRs.	- Altas doses de vitamina D e cálcio (vitamina D ≥ 2.000 mg/dia e cálcio ≥ 1.000 mg/dia) tiveram efeitos significativamente redutores na glicemia, HOMA-IR.
- ECR - 120 gestantes iranianas - Soheilykhah *et al*., 2013	- Avaliar os efeitos de diferentes doses de vitamina D na RI durante a gravidez.	- As gestantes foram divididas em 3 grupos: O grupo A recebeu 200 UI de vitamina D diariamente, o grupo B 50.000 UI de vitamina D mensalmente e o grupo C 50.000 UI de vitamina D a cada 2 semanas a partir de 12 semanas de gestação até o parto.	- As médias de vitamina D dos 3 grupos melhoraram ao longo do tempo. - A suplementação com 50.000 UI de vitamina D a cada 2 semanas melhorou significativamente a RI.
- ECR - 56 gestantes iranianas com diagnóstico de DMG - Asemi *et al*., 2013a	- Avaliar os efeitos da suplementação de cálcio e vitamina D sobre o estado metabólico de gestantes com	- As gestantes foram divididas em 2 grupos: o grupo cálcio-vitamina D (n=28) recebeu 1.000 mg de cálcio por dia e 50.000	- Redução significativa de glicemia em jejum, insulina, HOMA-IR e QUICKI no grupo suplementado.

	diabetes mellitus gestacional (DMG)	U de vitamina D3 duas vezes durante o estudo (6 semanas de intervenção). O grupo placebo (n=28) recebeu dois placebos.	
- Metanálise sistemática - Gestantes chinesas com diagnóstico de DMG - Wang *et al*., 2020b	- Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D no controle glicêmico e resultados materno-neonatais em mulheres com DMG.	- Metanálise de 19 ECRs.	- A suplementação de vitamina D reduz significativamente as concentrações de glicemia, insulina e HOMA-IR das gestantes dos estudos analisados.
- ECR - 101 mulheres grávidas não diabéticas - Zhao *et al*., 2019	- Investigar o efeito da suplementação de vitamina D no início da gravidez sobre o nível sérico de 25-OH-D e o risco de DMG.	- O grupo intervenção foi suplementado com 700 UI de vitamina D e 100 mg de cálcio no início da gestação, e o grupo controle foi suplementado com 100 UI de vitamina D e 100 mg de cálcio simultaneamente, e o tempo de intervenção foi até o parto.	- As gestantes do grupo intervenção aumentaram significativamente os níveis séricos de vitamina D em comparação com o grupo controle. - A incidência de DMG no grupo intervenção foi significativamente menor quando comparado ao grupo controle.

Nota: ECR - ensaios clínicos randomizados; DMG - Diabetes *mellitus* gestacional; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina,; QUIKI: índice de sensibilidade quantitativa insulina; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D.

2.6 Periodontite e a resistência à insulina

A periodontite é doença oral é frequentemente associada a diversas condições patológicas, como a inflamação da gengiva (gengivite), degeneração do ligamento periodontal, cemento dental e perda de osso alveolar (TARIQ *et al.*, 2012). A gengivite é a manifestação mais suave da DP, causando uma inflamação restrita a gengiva, sem causar a separação do epitélio e o dente. A progressão das alterações patológicas da gengivite pode culminar nas periodontites moderada e grave, levando ao afastamento do epitélio juncional do dente e a formação das chamadas bolsas periodontais (BRANDÃO *et al*., 2011). Quando não tratada, a periodontite pode reduzir a capacidade de consumo de alimentos, provocar distúrbios na fala e/ou mastigação, causar perda de dentes e, consequentemente, perda da autoestima (MOYNHAN *et al*., 2001).

A prevalência da DP na maioria da população é considerada alta, podendo chegar a 50% em países desenvolvidos (NAZIR, 2017). Na América Latina, a prevalência da periodontite varia entre 15 e 60% (VETTORE *et al.*, 2013; SANDERS *et al.*, 2014; CELESTE *et al.*, 2019). Porém, acredita-se que mulheres grávidas são mais suscetíveis a inflamação periodontal devido aos níveis mais elevados de estrogênio e progesterona que podem agravar a resposta dos tecidos à presença da placa bacteriana e promoverem uma mudança no biofilme subgengival (CARRILLO-DE-ALBORNOZ *et al.*, 2010), ou ainda devido a ansiedade e ao estresse da gestação que podem levar a um descuido com a higiene oral, contribuindo assim para o agravamento da inflamação no tecido periodontal (TAANI *et al.*, 2003).

Estudos indicam a existência de uma forte relação entre a progressão da periodontite e o tempo de gestação, ou seja, as alterações no tecido periodontal como edema, hiperemia e sangramento gengival tendem a aumentar de maneira progressiva até o terceiro trimestre gestacional (LOE & SILNESS, 1963; HUGOSON, 1971; O'NEIL, 1979, TAANI *et al.*, 2003). Se não tratada adequadamente, a DP pode contribuir com aumento do risco de ruptura prematura de membranas ovulares, partos prematuros ou de recém-nascidos com baixo peso ao nascer (VOGT *et al*,. 2010; CHAMBRONE *et al.* 2011a; CHAMBRONE *et al.* 2011b; MATEVOSYAN, 2011).

Além dos prejuízos supracitados, os achados na literatura científica evidenciam que a periodontite pode favorecer a RI (BUI *et al.*, 2019; NISHAMURA *et al.,* 2003; GURAV, 2012). Acredita-se que o mecanismo pela qual esse processo ocorra esteja ligado à resposta da imunidade inata mediante o desenvolvimento da DP (DEMMER *et al.,* 2017). Segundo Tunes *et al.* (2010), a periodontite pode iniciar ou propagar a RI da mesma maneira que a obesidade, através do aumento da resposta imune iniciada por citocinas (TUNES, *et al.*, 2010). As bolsas periodontais formadas pela corrosão do epitélio subgengival de pacientes com periodontite grave não tratada são extensas, além disso, nesses pacientes, a própria mastigação pode induzir ainda mais a bacteremia, aumentando os níveis dos marcadores do processo inflamatório, como interleucina-1, interleucina-6, prostaglandina E2 e TNF-α. Estas citocinas seguem para circulação sistêmica causando efeitos em outros tecidos (TUNES, *et al.*, 2010; WAHAID, 2011), podendo, inclusive, interferir no metabolismo glicídico. Engebretson *et al.* (2007) encontraram forte relação entre o aumento dos níveis plasmáticos de TNF-α com a gravidade da DP (ENGEBRETSON *et al.,* 2007).

Observa-se que, de maneira geral, a periodontite é um fator de risco para exacerbar a RI, que por sua vez, associa-se ao agravamento da doença periodontal. Um aumento significativo dos níveis plasmáticos de glicose, causados pela RI, pode contribuir com a gravidade da periodontite (TUNES *et al.*, 2010). A hiperglicemia em longo prazo pode promover alterações nos tecidos vasculares, diminuindo o fluxo de oxigênio e nutrientes, aumentando ainda mais a susceptibilidade desses tecidos a infecções (ALVES *et al.* 2007).

3. Justificativa

Sabe-se que a RI pode promover uma série de alterações no metabolismo glicídico que por consequência, levam a desfechos gestacionais indesejados como a intolerância a glicose, e em casos mais graves o DMG, e que mulheres diagnosticadas com DP podem ter o quadro fisiológico da RI agravado na gravidez. Sabe-se ainda que, a vitamina D e o cálcio têm recebido destaque na melhora da RI e para a prevenção do DMG, entretanto, os recentes achados evidenciam um aumento da inadequação de ingestão desses micronutrientes entre gestantes, principalmente em populações economicamente vulneráveis.

A maioria dos estudos encontrados na literatura científica atual sugere uma associação entre a suplementação de vitamina D e cálcio e o controle glicêmico de mulheres diagnosticadas com DMG, mas ainda são escassos estudos que associem essa intervenção com o perfil glicêmico de gestantes de baixo risco. Ademais, ainda não foram encontradas pesquisas nacionais que avaliem o efeito da suplementação de vitamina D e cálcio e a RI de mulheres diagnosticadas com DP. Assim, esta proposta prevê, portanto, métodos que asseguram o ineditismo do projeto. Os achados desse estudo, poderão nortear novos ensaios clínicos de larga escala e favorecer a triagem precoce de gestantes em risco. Espera-se contudo, prevenir desfechos obstétricos indesejáveis.

4. Hipótese

Gestantes com periodontite suplementadas com vitamina D e cálcio apresentam menor alteração nos índices de resistência à insulina ao longo da gestação quando comparadas àquelas não suplementadas.

5. Objetivos

5.1. Objetivo geral

Analisar o efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a variação dos índices de resistência e sensibilidade à insulina em gestantes com periodontite atendidas na Atenção Básica.

5.2. Objetivos específicos

- ✓ Descrever as características socioeconômicas, antropométricas, estilo de vida, consumo alimentar, parâmetros bioquímicos e parâmetros periodontais das gestantes entre os grupos intervenção e controle na linha de base;

- ✓ Comparar o consumo de vitamina D e cálcio, parâmetros bioquímicos (glicemia, insulina e concentrações de triglicerídeos séricos), índices de resistência e sensibilidade à insulina entre a linha de base e o terceiro trimestre gestacional.

- ✓ Comparar o consumo de vitamina D e cálcio, parâmetros bioquímicos (glicemia, insulina e concentrações de triglicerídeos séricos), índices de resistência e sensibilidade à insulina entre o grupo controle e grupo intervenção no terceiro trimestre gestacional.

- ✓ Analisar o efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a variação dos índices de resistência e sensibilidade à insulina em gestantes.

6. Métodos

6.1. Delineamento do estudo, população-alvo e intervenção

A presente dissertação faz parte de um estudo maior denominado "Suplementação de cálcio e vitamina D e terapia periodontal para melhoria do perfil metabólico e inflamatório de gestantes: um ensaio clínico de viabilidade", do tipo ensaio clínico de viabilidade, randomizado, controlado, com desenho fatorial 2x2. A pesquisa em questão é composta por dois tipos de intervenção: Terapia Periodontal (TP) e suplementação de vitamina D e cálcio, sendo formados quatro grupos, descritos no Quadro 4. O estudo maior contém 3 ondas de seguimento: T0 (13ª – 20ª semana gestacional - linha de base); T1 (30ª – 36ª semana gestacional - 3º trimestre gestacional) e T2 (6 – 8 semanas pós-parto).

Quadro 4. Divisão dos grupos do estudo maior

Grupo 1: TP durante a gravidez + Sache Fortificado com vitamina D e cálcio durante a gravidez.	**Grupo 3: TP após o parto + Sache Fortificado com vitamina D e cálcio durante a gravidez.**
Grupo 2: TP durante a gravidez + Sache Placebo durante a gravidez.	**Grupo 4: TP após o parto + Sache Placebo durante a gravidez.**

Para essa dissertação, foram analisados apenas os dados dos grupos entre a ocasião da linha de base e a segunda ocasião no 3º trimestre gestacional. Ressalta-se que para a análise do presente estudo considerou-se apenas a intervenção da suplementação de cálcio e vitamina D, assim, agrupou-se o Grupo 1 com o Grupo 3, considerado aqui como Grupo de intervenção (GI) (pois receberam sachês fortificados); e os Grupos 2 e 4, denominados como Grupo controle (GC) (pois receberam sachês sem fortificação). Tanto no GI como no GC, parte das gestantes receberam TP durante a gravidez e a outra parte no pós-parto. Portanto, a TP será considerada como variável de ajuste dos modelos.

Ensaios clínicos de viabilidade são estudos realizados em menor escala com o objetivo de avaliar a exequibilidade de um estudo futuro, considerando suas falhas e pontos de modificação, propondo novas metodologias (ELDRIDGE *et al.*, 2016). Não

existe, portanto, um valor de referência para o cálculo amostral. Para a análise do efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a RI das gestantes com periodontite foi encontrado um poder de estudo de 98%.

A amostra do estudo foi constituída por mulheres grávidas atendidas no CMSDC, a maioria residente no município de Duque de Caxias (RJ). O ensaio clínico teve cegamento simples, ou seja, somente as participantes desconheciam o grupo em que foram inseridas. Sendo assim, após a randomização, as participantes recebiam mensalmente um kit contendo 1 lata de 300g de leite em pó semidesnatado + 56 sachês fortificados contendo cálcio (500 mg de cálcio) e vitamina D (1000 UI) ou, 56 sachês sem fortificação (placebo). As participantes foram orientadas a consumir 20g de leite em pó (equivalente à 1 colher de medida fornecida para a gestante) + 1 sachê fortificado/placebo (2g) diluídos em 200ml de água duas vezes ao dia.

As gestantes também poderiam optar por consumir o leite sozinho ou misturado em outras preparações (por exemplo, frutas amassadas, *smoothies* de frutas, iogurte ou mingau). Porém, foram orientadas a evitar o consumo do leite concomitante à ingestão de suplementos pré-natais de ferro, geralmente, consumidos próximo às refeições principais (almoço e jantar). O consumo dos sachês deveria ser realizado até o final da gestação.

6.2. Critérios de elegibilidade

Foram considerados como critérios de inclusão para participar da pesquisa as gestantes que apresentassem idade entre 18 e 45 anos; idade gestacional ≤ 20 semanas na primeira reunião de pré-natal e diagnóstico de periodontite. Os critérios de exclusão adotados foram diagnósticos de HIV/ AIDS, sífilis, diabetes *mellitus* (tipo I e II) e hipertensão arterial sistêmica antes da gravidez. Casos de DMG e doença hipertensiva específica da gravidez, doenças da tireoide, hiperparatiroidismo, história pregressa ou familiar de cálculos renais, assim como intolerância à lactose ou alergia ao leite, cavidade dental extensa ou cárie dental severa em uso de antibióticos também foram considerados como critérios de exclusão.

6.3. Recrutamento

O recrutamento foi realizado entre março de 2017 e julho de 2018. Um pesquisador da equipe acompanhava a primeira reunião de pré-natal (rotina da unidade

de saúde) que era realizada por uma enfermeira. Nesse primeiro momento era aplicado um questionário de triagem segundo os critérios de elegibilidade para identificar as gestantes pré-elegíveis. Posteriormente, verificava-se o resultado dos testes rápidos para HIV/AIDS (*Human immunodeficiency virus*/ *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) e sífilis das mulheres pré-selecionadas, os quais são realizados na unidade de saúde. As gestantes com resultado negativo para ambos os exames eram agendadas para a avaliação periodontal para verificar a existência de periodontite. O exame diagnóstico de periodontite foi realizado no Centro de Especialidades Odontológicas situado próximo ao CMSDC, o qual apresenta infraestrutura adequada e profissionais capacitados para a realização dos procedimentos na área de periodontia.

Se o diagnóstico de periodontite fosse positivo, a proposta do estudo era explicada e as mulheres eram convidadas a participar da pesquisa. As gestantes que concordavam em participar assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE A**). As participantes eram agendadas para realização do exame de sangue na primeira onda, e então eram randomizadas. A randomização ocorreu de modo remoto, através de um sistema online desenvolvido pela Sealed Envelope Ltd. (Londres, Reino Unido), que considerou na divisão dos grupos, as participantes com ou sem hábito de fumar atual (sim *vs*. não).

6.4. Coleta de dados

A coleta dos dados ocorreu entre março de 2017 e fevereiro de 2019 por meio de entrevistas. Os entrevistadores receberam um treinamento específico para aplicação dos questionários do estudo (**APÊNDICE B**). Os dados coletados foram registrados diretamente na plataforma digital para coleta, gerenciamento e disseminação de dados *Research Eletronic Data Capture* (REDcap) através do uso de um *tablet* e salvos em um armazenamento em nuvem. Os questionários foram revisados semanalmente para garantir a qualidade dos dados e após o registro, foram exportados para leitura em formato de banco de dados.

6.5. Variáveis do estudo

6.5.1. Covariáveis

Características gerais, dados sociodemográficos e estilo de vida

Na linha de base, foram coletados dados sociodemográficos e outras informações por meio de questionários estruturados previamente padronizados e/ou validados. Entre os dados coletados: a idade materna (anos), escolaridade (anos de estudo), renda *per capta* (1º e 2º quartis; 3º e 4º quartis), cor da pele autodeclarada (branca *vs* preta ou parda) e moradia (alugada; própria). Também foram coletadas informações sobre estilo de vida, como prática de atividade física regular (sim; não) e hábito de exposição solar (sim; não). A idade gestacional (IG) em semanas foi calculada pela IG da participante na data da primeira ultrassonografia ou pela data da última menstruação (DUM) auto-referida.

Consumo alimentar

As mulheres responderam um questionário de frequência alimentar (QFA) validado e específico para gestantes (BARBIERI *et al*., 2012) nos dois momentos do estudo (linha de base e terceiro trimestre gestacional). Através do QFA foi possível obter dados de consumo dietético como calorias totais (kcal/dia), carboidratos (g/dia), fibras (g/dia), proteínas (g/dia), lipídeos (g/dia), vitamina D (mcg/dia) e cálcio (mg/dia). A ingestão dos nutrientes foi analisada com base em um banco de dados de alimentos no Brasil (NEPA-UNICAMP, 2006) com o uso do software Avanutri (Versão 4.0; Avanutri & Nutricao Servicos e Informatica Ltda ME). A ingestão de vitamina D foi avaliada por meio da base de dados disponibilizados pelo *United States Department of Agriculture* (USDA, 2011).

Antropometria

A coleta de dados antropométricos ocorreu na linha de base, ainda no primeiro trimestre gestacional (> 20 semanas gestacionais). O peso pré-gestacional materno (kg) foi coletado da caderneta de acompanhamento do pré-natal ou foi referido pela participante. A estatura materna (m) foi medida em duplicata através de estadiômetro portátil (Seca Ltd., Hamburgo, Alemanha) fixado à parede, tipo trena, com limite de 220 cm e escala de 0,1 cm, a média das aferições foi considerada. O Índice de massa corporal (IMC) [peso (kg)/altura (m^2)] foi calculado a partir do peso coletado e da altura mensurada, sendo classificado de acordo com os pontos de corte da WHO (1995). Para as análises desse estudo, optou-se por categorizar o IMC pré-gestacional em adequado (<25,0 kg/m^2) ou excesso de peso (≥ 25,0kg/m^2).

Parâmetros bioquímicos

Foram realizadas coletas de sangue em todas as ondas de seguimento para a coleta dos parâmetros bioquímicos. As gestantes eram orientadas a realizar jejum noturno de 12 horas e a coleta das amostras de sangue foi realizada pela manhã, no CMSDC, por um profissional habilitado. As amostras eram transportadas para a unidade do laboratório SEPAC®, localizada no mesmo município, onde as análises foram realizadas. Uma série de parâmetros bioquímicos foram avaliados, entre eles: glicose em jejum (mg/dl), insulina em jejum (µUI/ml), triglicerídeos em jejum (mg/dl), cálcio (mg/dl) e vitamina D (ng/dl). O Quadro 6 apresenta os métodos utilizados laboratório responsável para a análises de cada parâmetro bioquímico avaliado.

Quadro 5. Métodos utilizados nas análises dos parâmetros bioquímicos.

Parâmetros bioquímicos	Unidade	Método*
Glicose em jejum	mg/dl	Enzimático-Colorimétrico
Insulina em jejum	µUI/mL	Enzimático-Colorimétrico
Triglicerídeos em jejum	mg/dl	Enzimático-Colorimétrico
Vitamina D sérica	ng/ml	Quimioluminescência
Cálcio Sérico	mg/dl	Colorimétrico de Ponto Final

*Nota: métodos utilizados pelo laboratório responsável pelas análises bioquímicas.

Parâmetros periodontais

Para confirmação do diagnóstico de periodontite, a mulher deveria apresentar: um ou mais dentes com, pelo menos, um sítio com profundidade de sondagem ou pronfundidade de bolsa (PB) ≥ 4 mm, perda de inserção clínica (PI) ≥ 3mm e presença de pelo menos 1 sítio de sangramento à sondagem (SS) (LÓPEZ *et al.*, 2002; MARINHO *et al*., 2012; GOMES-FILHO *et al.,* 2005).

Adesão à intervenção

Ao final de cada mês, as gestantes devolviam aos pesquisadores, o total de sachês não consumidos. A adesão ao consumo de sachês foi calculada pela proporção do número autoreferido de sachês consumidos em relação ao número total de sachês oferecidos às participantes. Esse valor pode variar entre 0 e 1, e quanto mais próximo de 1 (100%), maior a aderência ao sachê fortificado ou placebo. Considerou-se boa adesão, valores ≥ 0,8 (80%), de acordo com ADEGBOYE *et al.* (2020).

6.5.2. Variável desfecho

A resistência à insulina foi considerada como a variável de desfecho de interesse e foi estimada pelos índices de RI triglicerídeos e glicose, do inglês *triglyceride glucose index* (TyG), modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina, do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), e pelo índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina, do inglês *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI).

O TyG tem como base para seus resultados os níveis de triglicerídeos e glicose em jejum (SIMENTAL-MENDÍA *et al.*, 2008) e para esse estudo, valores de Tyg ≥ 4,52 foram considerados para determinar a RI (FERREIRA *et al*., 2021). Os índices HOMA-IR e QUICKI utilizam glicemia e insulina em jejum para gerar seus resultados (TUNER *et al*., 1979; MATTHEWS *et al.*, 1985; KATZ *et al*., 2000). Para a população brasileira, valores de HOMA-IR ≥ 2,71 indicam resistência à insulina (GELONEZE *et al*., 2006; GELONEZE *et al*., 2009) e valores de QUICKI < 0,33 indicam menor sensibilidade à insulina (KATZ *et al*., 2000).

Os índices são determinados através das equações descritas no Quadro 6**.**

Quadro 6. Equações para cálculo dos índices TyG, HOMA-IR e QUICKI.

Índice	Equação
TyG	Ln [TJ (mg/dL) x GJ (mg/dL)/2]
HOMA-IR	(IJ) x (GJ)/22,5
QUICKI	1 ÷ [Log IJ + Log GJ]

Nota: Ln: logaritmo neperiano ou natural; TJ: triglicerídeos em jejum; IJ: insulina em jejum; GJ: glicemia em jejum.

6.5.3. Intervenção

A suplementação (sim ou não) de vitamina D e cálcio (GI *vs* GC) foi empregada na análise como variável preditora do efeito desses micronutrientes sobre a variação da resistência à insulina das gestantes a partir dos índices TyG, HOMA-IR e QUICKI.

6.6 Análises estatísticas

As análises do ensaio clínico foram realizadas por protocolo. Para a avaliação da normalidade das variáveis foram utilizados histogramas, gráficos de dispersão e teste

Shapiro-Wilk. Na linha de base, a descrição dos dados foi realizada por meio do cálculo das medidas de tendência central (mediana e intervalo interquartil) para variáveis contínuas, e frequência e proporção para variáveis categóricas e/ou binárias. A comparação das variáveis categóricas foi realizada por meio do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, e das variáveis contínuas por meio do teste t de *Student* ou teste *Wilcoxon-Mann-Whitney*. Para comparar o consumo de vitamina D e cálcio, os valores séricos dos parâmetros bioquímicos (glicemia, insulina e triglicerídeos) e os índices de RI (TyG, HOMA-IR e QUICKI) da amostra total entre a linha de base e o terceiro trimestre gestacional, foram utilizados os testes t de *Student* e *Wilcoxon* pareados.

Posteriormente, para analisar o efeito da suplementação (sim ou não) de vitamina D e cálcio sobre os índices de resistência (TyG e HOMA-IR) e sensibilidade (QUICKI) à insulina, foram utilizados modelos lineares de efeito misto. As interações entre a suplementação e a idade gestacional foram consideradas para explorar o comportamento longitudinal dos desfechos avaliados. A terapia periodontal e aderência ao consumo de sachês foram consideradas para ajustes dos modelos. O nível de significância adotado foi p-valor < 0,05. As análises foram realizadas no *software* Stata versão 15.

6.8 Aspectos éticos

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) em 27 de abril de 2016 (certificado número 1.516.656) e conduzida de acordo com os princípios da Boa Prática Clínica e da Declaração de Helsinque. A participação na pesquisa se ocorreu de forma voluntária, mediante assinatura de duas vias do TCLE.

7. Resultados

No total, 70 gestantes foram randomizadas na primeira consulta e houve uma (1,42%) gestante que desistiu da pesquisa e retirou o consentimento do estudo, conforme observado na **Figura 1.** Dessa forma, 69 mulheres entraram nas análises descritas a seguir.

A mediana do tempo de intervenção do estudo da linha de base até o terceiro trimestre gestacional foi 18 (16-20) semanas. Com relação à adesão ao ensaio clínico de viabilidade não houve diferença entre os GI e GC (p=0,519). Sendo que 82,4% das gestantes do GI e 85,4% das gestantes do GC consumiram acima de 80% dos sachês fortificados com vitamina D e cálcio ou sem fortificação, fornecidos ao longo da pesquisa, respectivamente.

Com relação às características das gestantes na linha de base, observa-se na **Tabela 1** uma mediana da idade materna de 28 (24-31) anos, idade gestacional de 15 (12-17) semanas e tempo de escolaridade correspondente a 12 (9-12) anos de estudo. A mediana de IMC pré-gestacional foi 26,3 (26,1-31,9) kg/m^2 e 36 (52,2%) mulheres apresentavam excesso de peso antes da gestação. Do total de gestantes, 59 (85,5%) relataram a cor da pele preta ou parda e 43 (62,2%) encontravam-se nos 1º e 2º quartis de renda *per capta*. Verificou-se, ainda, que 60 (87,0%) gestantes tinham o hábito de exposição solar e uma mediana de vitamina D sérica de 27,8 (23,8-33,3) ng/mL (**Tabela 1**).

Em relação ao consumo alimentar, a mediana do consumo de vitamina D das gestantes foi de 5,4 (3,5-7,7) mcg/dia e a de cálcio, 1.046 (734-1.321) mg/dia. As medianas dos índices de predição de resistência à insulina, TyG e HOMA-IR, e de sensibilidade insulínica QUICKI, foram 4,52 (4,41-4,65), 1,46 (0,83-2,04) e 0,23 (0,22-0,23), respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa (p>0,05) entre o GI e GC segundo o consumo alimentar, parâmetros bioquímicos e periodontais, bem como características socioeconômicas, idade gestacional, estilo de vida e estado nutricional na linha de base (**Tabela 1**).

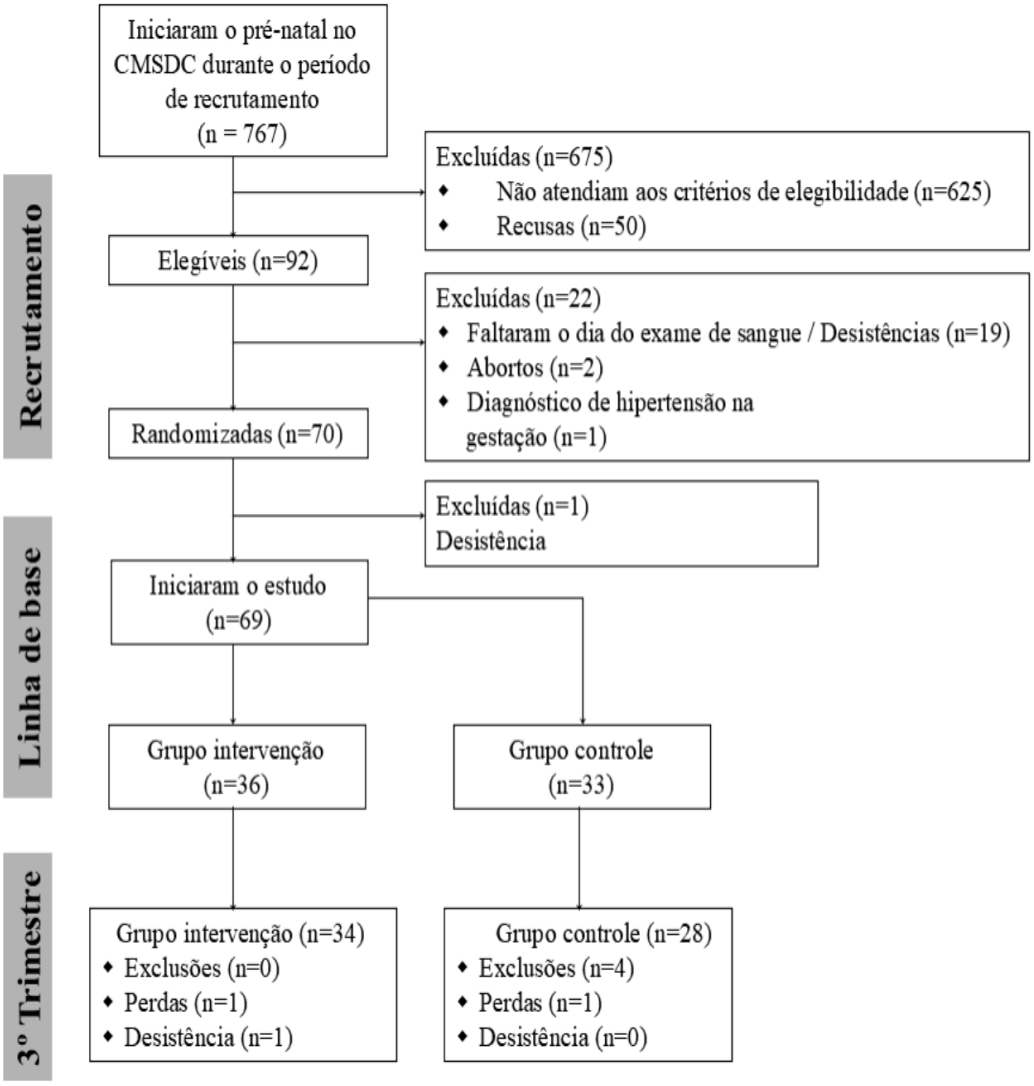

Figura 1. Fluxograma adaptado de recrutamento, alocação e acompanhamento das gestantes. Ensaio Clínico de Viabilidade, 2018.

Tabela 1. Consumo alimentar, parâmetros bioquímicos e periodontais, características socioeconômicas, idade gestacional, estilo de vida e estado nutricional das gestantes na linha de base de acordo com a alocação nos grupos intervenção e controle: Ensaio Clínico de Viabilidade, 2018.

Variáveis contínuas	Amostra Total (n=69)	Grupo intervenção (n=36)	Grupo controle (n=33)	p-valor
	Mediana (p25-p75)			
Idade materna (anos)	28,0 (24,0-31,0)	29,0 (23,5-31,5)	28, (24,0-31,0)	0,785[2]
Escolaridade (anos de estudo)	12,0 (9,0-12,0)	11,5 (9,0-12,0)	12 (10,0-12,0)	0,686[1]
Idade gestacional (semanas)	15,0 (12,0-17,0)	16 (13,5-17,0)	13 (11,0-16,0)	0,098[2]
IMC pré-gestacional (kg/m²)†	26,3 (23,1-31,9)	27,9 (21,6-30,3)	25,4 (21,5-32,0)	0,749[2]
Calorias totais (kcal/dia)	4.064 (3.298-5.479)	4141 (3.344-5.396)	4064 (3.075-5.982)	0,683[1]
Carboidratos totais (g/dia)	534,0 (412,4-704,8)	558,0 (453,3-712,5)	532,2 (396,8-698,4)	0,718[1]
Fibras totais (g/dia)	39,4 (26,5-48,5)	38,0 (26,8-47,2)	41,0 (26,0-51,1)	0,657[1]
Proteínas totais (g/dia)	166,3 (136,9-240,4)	163,0 (135,6-240,2)	174,0 (138,8-247,8)	0,895[1]
Lipídeos totais (g/dia)	133,3 (100,2-182,1)	132,0 (98,7-189,0)	134,0 (105,7-182,1)	0,952[1]
Cálcio dietético (mg/dia)	1.046 (734-1.321)	1.048 (719,3-1.357)	1.029 (826,4-1.243)	0,923[1]
Vitamina D dietética (mcg/dia)	5,4 (3,5-7,7)	5,7 (3,2-7,6)	5,0 (3,9-7,9)	0,866[1]
Cálcio sérico (mg/dl)	9,1 (8,7-9,5)	9,1 (8,7-9,7)	9,1 (8,7-9,5)	0,709[1]
Vitamina D sérica (ng/ml)	27,8 (23,8-33,3)	27,9 (23,9-33,2)	27,8 (21,5-33,3)	0,962[1]
Triglicerídeos em jejum (mg/dl)	114,0 (90,0-151,0)	126,5 (100,5-159,5)	102,0 (87,0-148,0)	0,151[1]
Glicemia em jejum (mg/dl)	73,0 (68,0-77,0)	72,0 (67,5-77,0)	74,0 (68,0-77,0)	0,819[1]
Insulina em jejum (µUI/mL)	7,7 (5,2-10,4)	7,8 (5,2-10,4)	7,6 (5,2-10,4)	0,937[1]
TyG	4,52 (4,41-4,65)	4,53 (4,44-4,68)	4,51 (4,39-4,62)	0,190[1]
Homa-IR	1,46 (0,83-2,04)	1,47 (0,82-1,96)	1,42 (0,83-2,08)	0,990[1]
Quiki	0,23 (0,22-0,23)	0,23 (0,22-0,23)	0,23 (0,22-0,23)	0,758[2]
Profundidade de bolsa	4,2 (4,08-4,44)	4,2 (4,0-4,3)	4,2 (4,1-4,5)	0,140[1]
Sangramento à sondagem	0,16 (0,09-0,30)	0,14 (0,06-0,28)	0,17 (0,11-0,32)	0,106[1]
Perda de inserção	4,3 (4,1-4,5)	4,2 (4,1-4,4)	4,3 (4,2-4,5)	0,165[1]

[1]Teste *Wilcoxon-Mann-Whitney*; [2]Teste t de *Student*; [3]Teste chi-quadrado de Person; [4]Teste exato de Fisher; † apenas 2 gestantes apresentaram baixo peso (<18,5 kg/m²); *1 não respondente. GI: grupo intervenção. GC: grupo controle. IMC: índice de massa corporal. TyG: índice triglicerídeos-glicose. HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina. QUIKI: índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina.

Tabela 1. Continuação.

Variáveis categóricas	Amostra Total (n=69)	Grupo intervenção (n=36)	Grupo controle (n=33)	p-valor
		N(%)		
IMC categórico				
Adequado	33 (47,83)	19 (47,5)	14 (48,3)	0,571[3]
Excesso de peso	36 (52,2)	21 (52,5)	15 (51,7)	
Cor da pele				
Branca	10 (14,5)	5 (13,9)	5 (15,2)	0,514[4]
Parda ou parda	59 (85,5)	31(86,1)	28 (84,8)	
Renda total domicílio (quartis)				
1º e 2º quartis	43 (62,3)	24 (55.8)	19 (44,2)	0,436[3]
3º e 4º quartis	26 (37,7)	12 (46,2)	14 (53,9)	
Moradia				
Própria	53 (76,8)	26 (49,1)	27 (50,9)	0,345[3]
Alugada	16 (23,2)	10 (62,5)	6 (37,5)	
Hábitos de exposição solar				
Sim	60 (87,0)	31 (51,7)	29 (48,3)	0,577[4]
Não	9 (13,0)	5 (55,6)	4 (44,4)	
AF regular*				
Sim	37 (54,4)	18 (58,1)	13 (41,9)	0,438[3]
Não	31 (45,6)	18 (48,7)	19 (51,4)	

[1]Teste *Wilcoxon-Mann-Whitney*; [2]Teste t de *Student*; [3]Teste chi-quadrado de Person; [4]Teste exato de Fisher; † apenas 2 gestantes apresentaram baixo peso (<18,5 kg/m²); *1 não respondente. GI: grupo intervenção. GC: grupo controle. IMC: índice de massa corporal. TyG: índice triglicerídeos-glicose. HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina. QUIKI: índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina.

Com relação aos parâmetros bioquímicos da amostra total de gestantes no terceiro trimestre gestacional, observou-se uma mediana de glicemia de 72 (65-79) mg/dL, de insulina 9,2 (6,9-11,3) µUI/mL e de triglicerídeos 183 (140-243) mg/dL. Em relação aos parâmetros de resistência e sensiblidade à insulina, o índice TyG apresentou mediana de 4,75 (4,60-4,91), o índice HOMA-IR 1,64 (1,20-2,22) e o índice QUICKI 0,23 (0,22-0,23). Ressalta-se que houve um aumento significativo para as concentrações sanguíneas de triglicerídeos [114,0 (90-151) *vs* 183 (140-243) mg/dL)] e do índice TyG [4,52 (4,41-4,65) *vs.* 4,75 (4,60-4,91)] entre a linha de base e o terceiro trimestre gestacional (**Tabela 2**). No terceiro trimestre gestacional, a média do consumo dietético de cálcio foi superior no grupo de intervenção (1.837 mg/dia) em relação ao grupo controle (1.256 mg/dia), assim como o consumo de vitamina D (39,9 mg/dia *vs.*7,6 mg/dia), respectivamente (**Tabela 2**).

Tabela 2. Comparação do consumo de vitamina D e cálcio, parâmetros bioquímicos e índices de resistência e sensibilidade à insulina entre a linha de base e o 3º trimestre gestacional, e entre grupos intervenção e controle no 3º trimestre. Ensaio Clínico de Viabilidade, 2018.

Variáveis contínuas	Linha de base	3º Trimestre		3º Trimestre		
	Amostra Total			Grupo intervenção	Grupo controle	
	(n=69)	(n=62)		(n=34)	(n=28)	
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p-75)	p- valor	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	p-valor
Cálcio dietético (mg/dia)	1.046 (734-1.321)	1.472 (1.180-1.933)	<0,010[1]	1.837 (1.444-2.214)	1.256 (984-1.503)	0,010[3]
Vitamina D dietética (mcg/dia)	5,3 (3,5-7,7)	15,6 (7,6-42,9)	<0,010[1]	39,9 (29,4-49,4)	7,6 (5,9-8,8)	<0,001[3]
Triglicerídeos em jejum (mg/dl)	114,0 (90-151)	183,5 (140-243)	<0,010[2]	197,5 (153-269)	164,0 (139-215)	0,159[4]
Glicemia em jejum (mg/dl)	73,0 (68-77)	72,0 (65-79)	0,715[2]	73,0 (65-79)	71,5 (64,5-80,5)	0,610[4]
Insulina em jejum (µUI/mL)	7,7 (5,2-10,4)	9,2 (6,9-11,3)	0,051[2]	9,5 (6,7-12)	9,2 (7-11)	0,778[4]
TyG	4,52 (4,41-4,65)	4,75 (4,60-4,91)	<0,010[2]	4,81 (4,62-4,95)	4,72 (4,60-4,82)	0,143[4]
Homa-IR	1,46 (0,83-2,04)	1,64 (1,20-2,22)	0,080[2]	1,64 (1,11-2,24)	1,68 (1,20-2,20)	0,789[4]
Quiki	0,23 (0,22-0,23)	0,23 (0,22-0,23)	0,568[2]	0,23 (0,22-0,23)	0,23 (0,22-0,23)	0,919[4]

[1]Teste t de *Student* pareado; [2]Teste *Wilcoxon* pareado;[3]Teste t de *Student* para amostras independentes;[4]Teste *Wilcoxon-Mann-Whitney;* GI: grupo intervenção. GC: grupo controle. IMC: índice de massa corporal. TyG: índice triglicerídeos-glicose. HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina. QUIKI: índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina.

Os resultados dos modelos lineares mistos não ajustados (Modelo 1) apresentados na **Tabela 3** mostram que não houve diferença do efeito da suplementação de vitamina D e cálcio para o GI ($p > 0,05$) em relação ao GC para os índices de resistência (TyG e HOMA) e sensibilidade à insulina (QUICKI). Os resultados em relação sobre a variação dos índices de resistência e sensibilidade à insulina se mantém inalterados ($p > 0,05$) para o Modelo 2 que foi ajustado para terapia periodontal e adesão à intervenção: TyG (ß =0,001; DP=0,003; p-valor=0,840); HOMA-IR (ß =0,01; DP=0,01; p-valor=0,561) e, QUICKI (ß= -0,0001; DP=0,0001; p-valor=0,645). No entanto, foi possível observar um efeito da idade gestacional sobre o índice TyG nos Modelos 1 (ß=0,01; DP=0,003; p-valor<0,010) e Modelo 2 (ß=0,01; DP=0,002; p-valor<0,010).

Tabela 3. Estimativas do efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a variação dos índices de resistência (TyG e HOMA) e sensibilidade (QUICKI) à insulina a partir de modelos lineares mistos.

	TyG		**HOMA**		**QUICKI**	
			†Modelo I (n=69)			
Parâmetros						
Intercepto	¢ß (IC%)	#p-valor	¢ß (IC%)	#p-valor	¢ß (IC%)	#p-valor
Controle/Intervenção	0,06 (-0,11; 0,18)	0,459	-0,22 (-0,92; 0,47)	0,531	0,001 (-0,004; 0,006)	0,662
IG	0,01 (0,008; 0,02)	<0,01	0,01 (-0,01; 0,03)	0,440	-0,00002 (-0,0002; 0,0001)	0,837
Variação						
Intervenção *IG	-0,002 (-0,005; 0,006)	0,586	0,007 (-0,02; 0,03)	0,572	-0,0001 (-0,0003; 0,0002)	0,656
			††Modelo 2 (n=69)			
Intervenção/Controle	0,02 (-0,13; 0,17)	0,765	-0,24 (-0,95; 0,47)	0,514	0,001 (-0,004; 0,007)	0,626
IG	0,01 (0,008; 0,02)	<0,01	0,01 (-0,01; 0,03)	0,460	-0,00001 (-0,0002; 0,0001)	0,878
TP durante a gestação	0,06 (-0,03; 0,15)	0,208	-0,09 (-0,49; 0,31)	0,646	0,001 (-0,001; 0,004)	0,379
£Adesão ≥ 80%	-0,04 (-0,07; 0,16)	0,445	-0,05 (-0,46; 0,56)	0,849	0,001 (-0,004; 0,003)	0,638
Variação						
Intervenção*IG	0,001 (-0,005; 0,006)	0,840	0,01 (-0,02; 0,03)	0,561	-0,0001 (-0,0003; 0,0002)	0,645

†O Modelo 1 sem ajuste. ††Modelo 2 ajustado pela TP (terapia periodontal) (sim ou não) e £adesão à intervenção (≥ 80% *vs* <80%). ¢ß: coeficiente de variação. IC% : intervalo de confiança. #modelos lineares de efeitos mistos (LME). IG: idade gestacional. TyG: índice triglicerídeos-glicose. HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina. QUIKI: índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina.

8. Discussão

O presente estudo, conduzido a partir de um ensaio clínico de viabilidade foi a primeira pesquisa realizada no Brasil, encontrada até o momento em bases de dados científicas, com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre os índices de resistência e sensibilidade à insulina de gestantes com periodontite. A partir dos modelos lineares mistos verificou-se que não houve diferença estatística ($p>0,05$) do efeito da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a variação dos índices TyG, HOMA-IR e QUICKI, quando comparados aos valores desses parâmetros nos GI e GC entre a linha de base e o terceiro trimestre gestacional.

Resultados parecidos foram encontrados por Asemi *et al.* (2016) em estudo que avaliou o efeito a suplementação concomitante de cálcio e vitamina D sobre perfil metabólico e desfechos gestacionais (ASEMI *et al*., 2016). Após nove semanas de acompanhamento, os pesquisadores observaram que não houve diferença nos valores de HOMA-IR ($p>0,05$) e QUICKI ($p>0,05$) entre as gestantes que receberam suplementação de 200 UI/dia de vitamina D e 500 mg/dia de cálcio comparadas ao grupo que recebeu comprimido placebo. Os autores desse estudo acreditam que esses resultados podem ser explicados pela baixa dosagem de vitamina D aplicada, bem como a duração da intervenção (ASEMI *et al*., 2016).

Outros autores acreditam que a altas doses de vitamina D são mais eficientes para reduzir a RI de gestantes saudáveis. Em um ensaio clínico, Soheilykhah *et al.* (2013) reuniram 120 gestantes que foram alocadas em três grupos com diferentes doses de vitamina D ao longo da gestação. O grupo A recebeu 200 UI de vitamina D diariamente, o grupo B recebeu 50.000 UI de vitamina D mensalmente e o grupo C 50.000 UI de vitamina D a cada 2 semanas a partir de 12 semanas de gestação até o parto. Ao final do seguimento, a média de HOMA-IR do grupo C (suplementação de 50.000 UI/dia de vitamina D) foi estatisticamente menor ($p=0,02$) quando comparada à média do grupo A (suplementação de 200 UI/dia de vitamina D), mostrando eficiência na alta dosagem de vitamina D para a RI (SOHEILYKHAH *et al.*, 2013). Da mesma forma, Samimi *et al.* (2016) encontraram resultados semelhantes com um intervalo menor de acompanhamento. Eles investigaram os efeitos benéficos da suplementação combinada de vitamina D e cálcio sobre o estado metabólico de mulheres com risco de pré-eclâmpsia. Os pesquisadores randomizaram 60 gestantes em dois grupos: grupo de intervenção ($n=30$) com a suplementação de 50.000 UI/dia vitamina D e 1.000 mg/dia

de cálcio e o grupo placebo (n=30). Os resultados obtidos identificaram uma redução significativa da insulina sérica [-2.8 (6.0) *vs* +7.7 (9.8)µUI/mL, p<0.001], do índice HOMA-IR [-0.8 (1.3) *vs* +1.6 (2.2), p<0.001] e aumento do índice QUICKI [+0.02 (0.02) *vs* -0.02 (0.02, p<0.001] no grupo suplementado quando comparados, respectivamente, aos valores do grupo placebo após 12 semanas de acompanhamento (SAMIMI *et al.,* 2016). A partir dos estudos apresentados, sugere-se que a ausência de efeito da suplementação nos índices aqui investigados possa estar atrelada em algum grau à menor dosagem da suplementação da vitamina D em relação às demais pesquisas aqui descritas.

No presente estudo, após a comparação dos dados dos índices TyG e HOMA-IR para a avaliação de resistência à insulina das gestantes na linha de base verificou-se que a mediana do índice HOMA-IR para a amostra do estudo foi menor do que o valor de referência para diagnóstico de RI na população brasileira de 2,71 (GELONEZE *et al*., 2006; GELONEZE *et al*., 2009), com prevalência de 11,6% de gestantes com RI pelo HOMA-IR. Enquanto para o índice TyG, a mediana encontrada coincide com o valor de referência para diagnóstico de RI assumido para esse preditor, ou seja, TyG ≥ 4,52 (FERREIRA *et al*., 2021), assim a prevalência de gestantes com RI na linha de base, segundo esse último índice, foi de 49,3%. Nesse sentido, esses resultados indicam que a RI na linha de base (segundo trimestre de gestação) foi mais evidente no índice TyG. É importante destacar que alguns pesquisadores têm apontado que o índice TyG é eficiente em detectar RI e o risco de DMG já no início da gestação (PAZHOHAN *et al.*; 2019).

De maneira geral, os achados dessa pesquisa sugerem que os valores de TyG, HOMA-IR aumentaram ao longo da gestação, enquanto os valores do índice QUICKI diminuíram na amostra da linha de base para o terceiro trimestre gestacional. Esses resultados assemelham-se aos descritos por Poveda *et al.* (2018) em pesquisa que tinha como objetivo avaliar os índices de RI durante as gestações de mulheres colombianas. Os pesquisadores analisaram dados de TyG, HOMA-IR e QUICKI nos três trimestres gestacionais e observaram que todos os parâmetros variaram significativamente ao longo da gestação, houve um aumento da RI (p<0,01) (POVEDA *et al.*, 2018). Outros estudos, também, descrevem a redução da sensibilidade à insulina ao longo da gravidez, principalmente no último trimestre gestacional (CATALANO *et al*., 1998; SONAGRA *et al*., 2014; VALSAMAKIS *et al*., 2018).

O aumento dos índices de RI ao longo da gravidez reflete o "estado diabetogênico" fisiológico da gestação conforme descrito por Mouzon e Lassance (2015). De acordo com a literatura científica, a RI na gestação é comumente observada a partir do terceiro trimestre, onde a capacidade de resposta à insulina dos tecidos diminui e decorre do direcionamento de glicose em quantidade adequada para o feto (KAMPMANN *et al.*, 2019; CATALANO, 2014). Entretanto, na atual pesquisa, após análise longitudinal, observou-se que apenas a variação do índice TyG associou-se positiva e significativamente com idade gestacional. Esses resultados podem estar associados ao estado nutricional das participantes no período pré-gestacional, em que, aproximadamente, 52,2% apresentavam excesso de peso. De fato, pesquisas têm apontado que indivíduos com excesso de adiposidade corporal tem mais chances de ter altos valores de TyG comparados aos eutróficos e de baixo peso (FERREIRA *et al.*, 2022). Ressalta-se que o índice TyG é baseado em um produto de níveis de glicemia e triglicerídeos em jejum e tem sido utilizado em pesquisas que avaliam a síndrome metabólica em diferentes populações (FERREIRA *et al.*, 2022; RAIMI *et al.* 2021; KANG *et al.*, 2022).

De uma maneira geral, ensaios clínicos com gestantes que promovam como intervenção a suplementação de algum nutriente, encontram como barreira a adesão ao tratamento (HAMILTON *et al.*, 2018; AMAEFULE *et al.*, 2018). Importante mencionar que a adesão ao consumo de sachês nesse estudo, utilizada como ajuste nas análises estatísticas, foi considerado aceitável, ou seja, 84,2% e 85,4% do GI e GC consumiram igual ou acima de 80% dos sachês oferecidos ao longo do estudo.

Além da aderência à suplementação, outro fator importante considerado no ajuste das análises longitudinais foi à terapia periodontal. Embora a gravidade da doença periodontal entre as gestantes do GI e do GC não tenha divergido, achados na literatura científica evidenciam a relação entre a doença e a resistência à insulina (SERAPHIM *et al*., 2016; BULLON *et al.*, 2014). Estudo conduzido por Seraphim *et al*. (2016) realizado com 96 gestantes brasileiras teve como objetivo avaliar o risco da periodontite com a RI. Os resultados obtidos indicaram que a média de HOMA-IR em gestantes com doença periodontal (2.66±0.29) foi maior do que em gestantes saudáveis (1.40±0.10) (SERAPHIM *et al*., 2016). Pulido-Moran *et al.* (2017) em estudo que avaliou a relação entre a RI e a periodontite na população espanhola verificaram que indivíduos com periodontite possuem menor sensibilidade à insulina avaliada pelo índice QUICKI, se comparados com indivíduos saudáveis ($p<0,05$) (PULIDO-MORAN

et al., 2017). Ainda, os resultados do estudo realizado por Li *et al.* (2021) com 4.813 pessoas nos Estados Unidos, sugerem que indivíduos com valores elevados de TyG, possuem mais chances de desenvolver a doença periodontal (OR =1.153; IC95% 1.006-1.322, p=0.034) (LI *et al.*, 2021).

Nessa pesquisa, nota-se que na linha de base não havia diferença no consumo de vitamina D e cálcio da dieta entre os GI e GC, e, posteriormente, um aumento significativo no consumo de ambos os micronutrientes para GI no terceiro trimestre gestacional quando comparado com o GC. O consumo de cálcio do GI foi 46% maior que o consumo do GC no terceiro trimestre, enquanto o consumo de vitamina D foi cinco vezes maior no GI, quando comparado com o GC, reforçando que de fato a suplementação impactou no consumo total dos micronutrientes aqui descritos. Outros ensaios também mostram o aumento do consumo de vitamina D e cálcio em grupos de gestantes suplementadas (ASEMI *et al.*, 2016; ZHAO *et al.*, 2019).

9. Conclusão

A partir dos resultados obtidos, verificou-se que não houve efeito da suplementação de vitamina D e cálcio na variação dos índices de resistência (TyG e HOMA-IR) e de sensibilidade (QUICKI) à insulina em gestantes com periodontite. Ressalta-se que a adesão à intervenção em mais de 80% da amostra sugere que houve uma boa aderência das gestantes ao consumo dos sachês fortificados com vitamina D e cálcio ou sachê sem fortificação em função do grupo randomizado.

Utilizamos três índices para verificação da RI de gestantes, TyG, HOMA-IR e QUICKI. Porém, as análises dessa pesquisa foram baseadas nos valores de referência para população brasileira em geral, estipulados em estudos anteriores. Dessa forma, acredita-se que seria importante estabelecer valores de referência desses parâmetros para gestantes brasileiras de acordo com cada trimestre gestacional.

Por fim, na atual pesquisa, apesar dos ajustes nos modelos estatísticos pela TP, destaca-se que mais estudos deverão ser realizados avaliando o efeito isolado da suplementação de vitamina D e cálcio sobre a RI das gestantes com periodontite. Adicionalmente, embora seja consensual que suplementação de micronutrientes durante a gestação na manutenção dos requerimentos diários, a manutenção de uma alimentação saudável e equilibrada antes e durante a gravidez não deve ser subestimada. De igual modo, a RI na gestação, associada à periodontite, é um fator de risco para a gestante e o

neonato com repercussões imediatas e tardias para a saúde de ambos. Dessa forma, frisamos a importância do acompanhamento nutricional e do tratamento odontológico das gestantes com periodontite atendidas na Atenção Primária.

Referências

ADEGBOYE, A. R. A. Vitamin D and Calcium Milk Fortification in Pregnant Women with Periodontitis: A Feasibility Trial. **Int. J. Environ. Res. Public Health.** 17, 8023 2020.

AKASH, M.S.; REHMAN, K.; LIAQT, A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role of tumour necrosis factor-alpha in insulin resistance during normal pregnancy. **Journal of Cellular Biochemistry**, v.119, p.105–110 , 2018.

ALVES, C.; ANDION, J.; BRANDÃO, M.; MENEZES, R. Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.51, n.7, p.1050-1057, 2007.

ARAUJO, M. C. *et al.* Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. **Revista Saúde Pública**. n. 47, p. 177S-89S, 2013.

ASBAGHI, OMID; KHOSROSHAHI, MOHAMMAD ZEINALI; KASHKOOLI, SARA; ABBASNEZHAD, AMIR. Effect of calcium-vitamin D co-supplementation on insulin, insulin sensitivity, and glycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Hormone and Metabolic Research**, v.51, p.288-295, 2019.

ASEMI, ZATOLLAH *et al.* Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. **Journal of Nutrition**, v.142, n.9, p.1432-1438, 2013a.

ASEMI, ZATOLLAH *et al.* Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial**. The American Journal of Clinical Nutrition**, v.98, n.6, p.1425-1432, 2013b.

ASEMI, ZATOLLAH; KARAMALI, MARYAM; ESMAILLZADEH, AHMAD. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. **Diabetologia**, v.57, n.9, p.1798-1806, 2014.

AUNE, DAGFINN; SEN, ABNIJIT, HERIKSEN, TORE; SAUGSTAD, OLA DIDRIK; TONSTAD, SERENA. Phisical activity and the risk of gestational diabetes

mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. **European Journal of Epidemiology**, v.31, n.10, p.967-997, 2016.

BARBIERI *et al*., Relative validation of a quantitative FFQ for use in Brazilian pregnant women. **Public Health Nutrition**, v.16, n.8, p.1419-1426, 2012.

BARTHEL, A.; SCHMOLL, D.; KRÜGER, K.D.; ROTH, R.A.; JOOST, H.G. Regulation of the forkhead transcription factor FKHR (FOXO1a) by glucose starvation and AICAR, an activator of AMP-activated protein kinase. **Endocrinology**, v.143, p.3183–3186, 2002.

BAWAH, A. T. et al. Gestational diabetes mellitus and obstetric outcomes in a Ghanaian community. **The Pan African Medical Journal**. v. 32, n. 94, 2019.

BELLAMY L.; CASAS J.P.; HINGORANI A.D.; WILLIAMS D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. **Lancet** 2009.

BODNAR, L. M. *et al*. Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92, p.3517-3522, 2007.

BOUILLON, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 8, p. 466-479, 2017.

BRAVO-SAGUA, ROBERTO *et al*. Calcium transport and signaling in mitochondria. **Comprehensive Physiology**, v.7, n.2, p.623-634, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 730. Institui o Programa Nacional de Suplementação de Ferro, destinado a prevenir a anemia ferropriva e dá outras providências. 13 DE MAIO DE 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. **Cadernos de Atenção Básica**, n 32, Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013b.

BRUM, A.G.; COMINI-FROTA, E.R.; VASCONCELOS, C.C.F.; DIAS-TOSTA, E. Suplementação e uso terapêutico de vitamina D nos pacientes com esclerose múltipla: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.72, n.2, 2014.

BUDUNELI, NURCAN. Hyperglycemia and periodontitis: possible mechanisms of interaction. **Oral Diseases**, v.25, n.4, p.925-927, 2018.

BUFFARINI, ROMINA *et al*. Gestational diabetes mellitus, pre-gestational BMI and offspring BMI z-score during infancy and childhood: 2004 Pelotas Birth Cohort. **BMJ Open**, v.9, n.7, 2019.

BUI, Fiona Q. *et al*. Association between periodontal pathogens and systemic disease. **Biomedical Journal**, v. 42, p. 27-35, 2019.

BURRIS, H. H. & CAMARGO JR, C. A. Time for large randomised trials of vitamin D for women with gestational diabetes mellitus to improve perinatal health outcomes. **Diabetologia**. v. 57. p. 1746–1748. 2014.

CARRILLO-DE-ALBORNOZ, A. *et al.* Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. **Journal of Clinical Periodontology**., v. 37, p.230–240, 2010.

CASTRO, L. C. G. D. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, p. 566-575, 2011.

CATALANO P.M., TYZBIR E.D., ROMAN N.M., AMINI S.B., SIMS E.A. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non obese pregnant women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.165, p.1667–1672, 1991.

CATALANO, P. M. Obesity, insulin resistance and pregnancy outcome. **Reproduction**, v. 140, n. 3, p. 365–371, 2010.

CATALANO, P.M. Trying to understand gestational diabetes. **Diabetic Medicine**.v. 31, n. 3, p. 273-81, 2014.

CATALANO, P. M.; DRAGO, N. M.; AMINI, S. B. "Longitudinal changes in pancreatic β-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance," **Diabetes Care**, vol. 21, no. 3, pp. 403–408, 1998.

CELESTE, R. K. *et al.* Thersold-effect of income on periodontitis and interactions with race/ethnicity and education. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.22, 2019.

CHAMBRONE, L *et al.* Evidence grade associating periodontitis to preterm birth / or low birth weight: I A systematic review of prospective cohort studies. **Journal of Cninical Periodontology**, v. 38, n. 9, p.795 – 808, 2011a.

CHAMBRONE, L *et al.* Evidence grade associating periodontitis to preterm birth / or low birth weight: II A systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. **Journal of Cninical Periodontology**, v. 38, n. 10, p.902 – 914, 2011b.

CHIEFARI, E.; ARCIDIACOMO, B.; FOTI, D.; BRUNETTI, A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.40, p. 899-909, 2017.

COLOTTA, FRANCESCO; JANSSON, BIRGER; BONELLI, FABRIZIO. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. **Journal of Autoimmunity**, v.85, p.78-97, 2017.

CROSS N.A. *et al.* Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. **The American Journal of Clinical Nutrition 61**, p.514–523, 1995.

DAHLMAN, T.; SJÖBERG, H. E.; BUCHT, E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v.73, n.5, p. 393-398, 1994.

DALL, TIMOTHY M. *et al.* The economic burden of elevated blood glucose levels in 2017: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. **Diabetes Care**, v. 42, n.9, p. 1661-1668, 2019.

DANIELEWICZ, H. *et al*. Diet in pregnancy-more than food. **European Journal of Pediatrics,** v.176, p.1573-1579, 2017.

DARNTON-HILL, IAN & MKPARU, UZONNA C. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. **Nutrients**, v.7, p.1744-1768, 2015.

DE VICTORIA, E. M. Calcium, essential for health. **Nutrición Hospitalaria**. v. 33, 2016.

DEMMER, R.T.; BRESKIN, A.; ROSENBAUM, M. et al. The subgingival microbiome, systemic inflammation and insulin resistance: The Oral Infections, Glucose Intolerance and Insulin Resistance Study. **Journal of Clinical Periodontology**, v.44, p.255–265, 2017.

DIETRICH, T.; JOSHIPURA, K.J.; DAWAON-HUGHES, B.; et al. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.80, p.108–113, 2004.

DOS SANTOS, PÂMELA ANTONIAZZI et al. Gestational diabetes in the population served by brazilian public health care. Prevalence and risk factors. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.42, n.1, p.12-18, 2020.

EICHLER, KLAUS; WIESER, SIMON; RÜTHEMANN, ISABELLE; BRÜGGER, URS. Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: a systematic review. **BMC Public Health**, v.12, 2012.

ELOI, M. *et al*. Vitamin D deficiency and seasonal variation over the years in São Paulo, Brazil, **Osteoporosis International**, v.27, n.12, p.3449-3456, 2016.

ERCHICK, D. J. *et al.* Oral hygiene, prevalence of gingivitis, and associated risk factors among pregnant women in Sarlahi District, Nepal. **BMC Oral Health**.v.19, n. 1, p.2, 2019.

ESPINOSA, ALEJANDRA; HENRÍQUEZ-OLGUÍN, CARLOS; JAIMOVICH, ENRIQUE. Reactive oxygen species and calcium signals in skeletal muscle: Acrosstalk involved in both normal signaling and disease. **Cell calcium**, v.60, p. 172-179, 2016.

ELDRIDGE, S.M. *et al.* CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. Pilot Feasibility Stud. p.2, v.64, 2016.

FARRAR, DIANE *et al*. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systemic review and meta-analysis. **BJM**, 2016.

FERREIRA, J.R. *et al*. Cutoff point of TyG index for metabolic syndrome in Brazilian farmers. **Arch Endocrinol Metab.** v.65, p.704-12, 2021.

FIGUEIREDO, CAMILA SILVA DE ARAÚJO *et al.* Systemic alterations and their oral manifestations in pregnant women. **Journal Obstetrics and Gynaecology Research**, v.43, n.1, p.16-22, 2017.

FIGUEIREDO, A. C. C. *et al.* Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. **European Journal of Nutrition**, v. 57. p. 1059–1072. 2018.

GAO L., GU Y, YIN X. High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. **Plos One**, v.11, n.10, p.1371-1376, 2016.

GELONEZE, B. *et al.* The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixtured population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract**. v.72, n.2, p.219-20, 2006.

GELONEZE, B. *et al*. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.53, n.2, p.281-287, 2009.

GOMES-FILHO, I.S. *et al.* Critérios para o Diagnóstico Clínico da Doença Periodontal. **Jornal Brasileiro de Clínica Odontológica Integrada e Saúde Bucal Coletiva**. v.9, n.49, p.88-89, 2005.

GOMES, C. B. *et al.* Alta prevalência de inadequação da ingestão dietética de cálcio e vitamina D em duas coortes de gestantes. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 32. n.12. 2016.

GURAV, ABHIJIT N. Periodontitis and Insulin Resistance: Casual or Causal Relationship? **Diabetes & Metabolism Journal**, v.36, p.404-411, 2012.

GUYTON, A. C. & HALL, J. E. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. In: Tratado de fisiologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**. p.827-840, 2002.

HE, SITIAN *et al.* Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. **Biomedical reports**, v8, p.475-484, 2018.

HOLICK, MICHAEL F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.80, 2004.

HOLICK, MICHAEL F. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. **Nutrition Reviews**, v. 66(Suppl. 2), p.S182–S194, 2008.

HOLICK, MICHAEL F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v.18, p.153-165, 2017.

HOTAMISLIGIL G. S.; MURRAY, D. L.; CHOY, L. N.; SPIEGELMAN, B. M. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. **Proceedings of the National Academy of Scien**ces, v. 91, 1994.

HUGOSON,A. Gingivitis in pregnant women.A longitudinalclinical study .**Odontologisk Revy**,v.22, n.1, p.65-84, 1971.

IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2020a.

IDEVALL-HAGREN, OLOF & TENGHOLM, ANDERS. Metabolic regulation of calcium signaling in beta cells. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v.103, p. 20-30, 2020.

IDF. International Diabetes Federation. **IDF Diabetes atlas**. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. https://diabetesatlas.org./en/ Acesso em 23 de fevereiro de 2021.

ILLESCAS-MONTES, R.; MELGUIZO-RODRÍGUEZ, L.; RUIZ, CONCEPCÍON; COSTELA-RUIZ, VÍCTOR J. Vitamin D and autoimune diseases. **Life Sciences**, 2019.

JARVIE, E.; HAUGEL-DE-MOUZON, S.; NELSEON, S. M.; SATTAR, N.; CATALANO, P. M. AND. FREEMAN, D. J. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring, **Clinical Science**, v. 119, n. 3, p. 123–129, 2010.

KAMAGATE, A.; KIM, D.H.; ZHANG, T.; SLUSHER, S.; GRAMIGNOLI, R.; STROM, S.C.; BERTERA, S.; RINGQUIST, S.; DONG, H.H. FoxO1 links hepatic insulin action to endoplasmic reticulum stress. **Endocrinology**, v.151, p.3521–3535, 2010.

KAMPMANN, ULLA; KNORR, SINE; FUGLSANG, JENS; OVESEN, PER. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. **Journal of Diabetes Research**, 2019.

KARAMALI, MARYAM.; BEIHAGHI, E.; MOHAMMADI, A.A.; ASEMI, Z. Effects of high-dose vitamin D supplementation on metabolic status and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. **Hormone and Metabolic Research**, v.47, p.867-872, 2015.

KARCZEWSKI, J. *et al.* Obesity and inflammation. **European Cytokine Network**. v. 29, n. 3, p. 83-94, 2018.
KHAING, W. *et al.* Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Nutrients**. v. 9, n. 10, 2017.

KIRWAN, J.P., M S.H.D, Lepercq J, *et al*. TNF- Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy. **Diabetes**, v.51, p.2207–2213, 2002.

KOLAHDOOZ, FARIBA *et al.* Dietary adequacy of vitamin D and calcium among Inuit and Inuvialuit women of child-bearing age in Artic Canada: a growing concern. **Plos One**, v.8, n.11, 2013.

KOVACS, CHRISTOPHER S. Bone metabolism in the fetus and neonate. **Pediatric Nephrology**, v. 29, p.793-803, 2014.

KOVACS, CHRISTOPHER S. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. **Physiological Reviews**, v.96, n. 2, p. 449-547, 2016.

KUMAR, A et al. Association of maternal periodontal health with adverse pregnancy outcome. **Journal Obstetrics and Gynaecology Research**, v.39, n.1, p. 40-45, 2013.

KATZ, A. *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab**. v.85, n.7, p. 2402-10, 2000.

KYAMUHANGIRE, WILLIAN et al. The importance of using food and nutrient intake data to identify appropriate vehicles and estimate potential benefits of food fortification in Uganda. **Food and Nutrition Bulletin**, v.34, n.2, p.131-142, 2013.

LAQUÉ, E; MORALES, E.; LEIS, R.; BLANCO-CARNERO, J.E. Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. **Annals of Nutrition and Metabolism Journal**, v.72, p.179–192, 2018.

LASSI ZS, MANSOOR T, SALAM RA, DAS JK, BHUTTA ZA. Essential pre-pregnancy and pregnancy interventions for improved maternal, newborn and child health. **Reproductive Health**, 2014.

LIEBEN, L. *et al.* Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin Dinduced inhibition of bone mineralization. **Journal of Clinical Investigation,** v.122, p.1803–1815, 2012.

LI, QIN & XING, BAOHENG. Vitamin D 3 -Supplemented yogurt drink improves insulin resistance and lipid profiles in women with gestational diabetes mellitus: a randomized double blinded clinical trial. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v.68, p.285-290, 2016.

LIU, N.Q.; HEWISON, M.: Vitamin D, the placenta and pregnancy. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.523, p.37–47, 2012.

LOE, H. & SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy. I.Prevalence and severity. **Acta Odontologica Scandinavia**, v.21, p.533, 1963.

LÓPEZ, N.J., SMITH, P. C., GUTIERREZ, J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. **Journal of Periodontology**, v. 73, n. 8, p. 911-924, 2002.

MARINHO, E. V. S., SANTOS, M. P. M.; Luciana REGUEIRA, L. et al. Clinical and Microbiological Periodontal Evaluation of Mothers of Preterm Babies: A Case-Control Study. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clinica Integrada**, v. 12, n. 4, p. 465-471, 2012.

MARQUES, C.D.L.; DANTAS, A.T.; FRAGOSO, T.S.; DUARTE, A.L.B.P. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**,v.50, n.1, p.67-80, 2010.

MARQUES, M. FONSECA; MARQUES, M. M.; XAVIER, RODRIGUES, E.; GREGÓRIO, E. L. Fortificação de alimentos: uma alternativa para suprir as necessidades de micronutrientes no mundo comtemporâneo. **HU Revista**, v. 38, n.1 e 2, p.29-36, 2012.

MATEVOSYAN, N. R. Periodontal disease and perinatal outcomes. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 283, n. 4, p.675-686, 2011.

MATTHEWS, D.R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. v.28, n.7, p.412-9.1985.

MIJATOVIC-VUKAS, JOVANA *et al.* Associations of diet and physical activity with risk for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v.10, n.6, 2018.

MILIKU, K. *et al.* Maternal vitaminD concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adversebirth outcomes. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.103, 2016.

MILNER, R. D.; HALES, C. N. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. **Diabetologia**, v.3, p.47-49, 1967.

MOURÃO, D.M.; SALES, N.S.; COELHO, S.B.; PINHEIRO-SANTANA, H. M. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. **Revista de Nutrição**, v.18, n.4, p.529-539, 2005.

MOUSA, AYA; NAQASH, AMREEN; LIM, SIEW. Macronutrients and micronutrients intake during pregnancy: an Overview of Recent Evidence. **Nutrients**, v.11, n.2, 2019.

MOYNHAN, P. & BRADBURY, J. Compromised dental function and nutrition. Nutrition, v. 17, n. 2, p. 177, 2001.

MUÑOZ-GARACH, ARACELI; GARCÍA-FONTANA, BEATRIZ; MUÑOZ-TORRES, MANUEL. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue, **Nutrients**, v 11, n. 642, 2019.

NAYLOR, K. E. *et al.* The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. **Journal of Bone and Mineral Research**, v.15, n.1, p.129-137, 2000.

NAZIR, M. A. Prevalence of periodondal disease, its associations with systemic diseases and prevention. International Journal of Health Sciences, v. 1, n. 2, p. 72-80, 2017.

NIKOOYEH, BAHAREH *et al.* Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.93, n.4, p.764-771, 2011.

NISHAMURA, F. *et al.* Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alfa in a 2-way relationship. **Journal Periodontal**, v. 74, p. 97-102, 2003.

NIYAZOGLU, M. *et al.* Relation of maternal vitamin D status with gestational diabetes mellitus and perinatal outcome. **African Health Sciences**, v.15, p.523-531, 2015.
O'NEIL,T.C.A.Plasma female sex hormones levels andgingivitis in pregnancy. Journal o f Periodontology, 1979;50, 279.

OJO, OMOROGIEVA; WELDON, SHARON M.; THOMPSON, TREVOR; VARGO, ELIZABETH J. The effect of vitamina D supplementation on glycaemic control in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. International **Journal of Environmental Research and Public Health**, v.16, p.1716, 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). 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, 2016.

PARLEA, I. *et al.* Lipscombe,Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk ofgestational diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v.29, p.25-32, 2012.

PEDERSEN *et al.* Gestational diabetes and macrosomia among Greenlanders. Time to change diagnostic strategy? **International Journal of Circumpolar Health.** v. 77, n. 1, 2018.

PEREIRA-SANTOS, MARCOS *et al.* Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil, **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v.59, n.13, p.2102-2109, 2019.

PEREIRA-SANTOS, MARCOS et al. Vitamin D deficiency and associated factors among pregnant women of a sunny city in Northeast of Brazil. **Clinical Nutrition ESPEN**, v.23, p.240-244, 2018.

PITTAS, ANASTASSIOS G.; LAU, JOSEPH; FRANK, B. HU; DAWSON-HUGHES, BESS. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.92, n.6, p.2017-2029, 2007.

POPA, C.; NETEA, M. G.; VAN RIEL, P. L.; VAN DER MEER, J. W.; STALENHOEF, A. F. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. **Journal of Lipid Research**, v.48, p.751-762, 2007.

POVEDA, N. E. *et al*. Triglycerides/Glucose and Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Indices in Normal and Preeclamptic Pregnancies: A Longitudinal Study. **International Journal of Endocrinology**. v.18, 2018.

POWE, C. E. *et al*. Augmented insulin secretory response in early pregnancy. **Diabetologia**. v. 62, n. 8, p. 1445–1452, 2019.

PULIDO-MORAN, M. *et al.* The relationship between insulin resistance and periodontitis is not affected by Mediterranean diet in a Spanish population. **Archives of Oral Biology**. v.77, p. 62-67, 2017.

RAHMANNIA, SOFA *et al.* Poor dietary diversity and low adequacy of micronutrient intakes among rural indonesian lactating women from sumedang district, West Java. **Plos One**, v.14, n.7, 2019.

RAINS, J.L.; JAIN, S.K. Oxidative stress, insulin signaling and diabetes. **Free Radical Biology and Medicine**, v.50, p.567–575, 2011.

REED, SUSAN G. *et al.* Prenatal vitamin D and enamel hypoplasia in human primary maxillary central incisors: a pilot study. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v.27, n.1, p.21-28, 2017.

RITCHIE LD, FUNG EB, HALLORAN BP, *et al*. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. **The American Journal of Clinical Nutrition**,v.67, p.693–701, 1998.

RYAN, E. A.; O'SULLIVAN, M. J.; SKYLER, J. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. **Diabetes**, v.34, p.380-389, 1985.

SAMIMI, M. *et al.* The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. **J. Human Nutrition and Dietics**, v. 29, n.4, p. 505-515, 2016.

SÁNCHEZ-PIMIENTA, TANIA G. *et al.* High prevalence of inadequate calcium and iron intakes by mexican population groups as assessed by 24-hours recalls**. Journal of Nutrition**, v.146, n.9, p.1874-1880, 2016.

SANDERS, A. E. *et al.* Heterogeneity in periodontitis prevalence in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. **Annals of Epidemiology**, v.24, n.6, p.455-462, 2014.

SAUNDERS, C.; PADILHA, P. C. Diabetes na gestação. In: Accioly E, Saunders C, Lacerda E. Nutrição em obstetrícia e pediatria. Rio de Janeiro: **Cultura Médica**, p.191-207, 2009.

SAUNDERS, C *et. al.* Recomendações nutricionais na gestação. In: ACCIOLY, E.; SAUNDERS, C.; LACERDA, E. Nutrição em obstetrícia e pediatria. Rio de Janeiro: **Cultura Médica**; p.127 2009 (b).

SCHMEIL, C. *et al.* Cálcio. In: SCHIEFERDECKER, M. E. M.; THIEME, R. D.; HAUSCHILD, D. B. Vitaminas, minerais e eletrólitos. Aspectos fisiológicos, nutricionais e dietéticos. Rio de Janeiro: Editora Rubio; p. 179. 2015.

SERAPHIM, A. P. C. G. *et al.* Relationship among Periodontal Disease, Insulin Resistance, Salivary Cortisol, and Stress Levels during Pregnancy. **Brazilian Dental Journal**. v.27, n.2, p.123-127, 2016.

SHEPHERD, EMILY; GOMERSALL, JUDITH C.; TIEU, JOANNA; HAN, SHANSHAN; CROWTHER, CAROLINE A.; MIDDLETON, PHILIPPA. Combined diet and exercise interventions for preventing gestation diabetes mellitus. **Cochrane Database Systematic Reviews**, v.11, n.11, 2017.

SHIN, J.S.; CHOI, M.Y.; LONGTINE, M.S.; NELSON, D.M.: Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. **Placenta**, n. 31, p.1027–1034, 2010.

SMITH, T. A.; KIRKPATICK, D. R.; KOVILAM, O.; AGRAWAL, D. K. Immunomodulatory roleof vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia. **Expert Review of Clinical Immunology**, v.11, p.1055-1063, 2015.

SCHROTH, ROBERT J. *et al*. Prenatal vitamin D and dental caries in infants. **Pediatrics**, v.133, n.5, p.1277-1284, 2014.

SOHEILYKHAH, SEDIGHEH; MOJIBIAN, MAHDIEH; MOGHADAM, MARYAM JANNATI; SHOJAODDINY-ARDEKANI, AHAMAD. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. **Gynecological Endocrinology**, v.29, n.4, p.396-399, 2013.

SONAGRA, A. D.; BIRADAR, S. M.; DATTATREYA, K.; JAYAPRAKASH MURTHY, D. S, "Normal pregnancy- a state of insulin resistance," **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, vol. 8, no. 11, pp. CC01–CC03, 2014.

SOUSA, J.R.; ROSA, E.P.C.; NUNES, I.F.O.C.; CARVALHO, C.M.R.G. Efeito da suplementac¸ão com vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.57, n.5, p.466–471, 2017.

SIMENTAL-MENDÍA, L.E., RODRIGUEZ-MORÁN, M., GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metab Syndr Relat Disord**. v.6, n.4, p.299-304, 2008.

SUN, X. *et al.* The association between calcium supplement and preeclampsia and gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Hypertension in Pregnancy**. v. 38, n. 2, p. 129-139, 2019.

SWEENEY, H. LEE; HAMMERS, DAVID W. Muscle contraction. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology,** v.10, n. 2, 2018.

ŚWIRSKA, J. *et al*. Gestational diabetes mellitus - literature review on selected cytokines and hormones of confirmed or possible role in its pathogenesis. **Ginekologia Polska**. v. 89, n. 9, 2018.

SZULC, P. Bone turnover: Biology and assessment tools. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.** v. 32, p. 725-738, 2018.

SZYMCZAK-PAJOR, I.; SLIWINSKA, A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. **Nutrients**, v.11, p.794, 2019.

TAM, W.H.; MA, R.C.W.; YANG, X.; KO, G.T.C.; TONG, P.C.Y.; COCKRAM, C.S.; SAHOTA, D.S.; ROGERS, M.S.; CHAN, J.C.N.
Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. **Pediatrics**, v.122, n.6, p.1229-1234, 2008.

TAM, EMILY *et al.* Micronutrient supplementation and fortification interventions on health and development outcomes among children under-five in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v.12, n.2, p.289, 2020.

TAO, SHA *et al.* Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. **Oncotarget**, v.8, n40, p. 67605-67613, 2017.

TARIQ, M. *et al.* Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. **International Journal of Pharmaceutic al Investigation**, v.2, p.106-122, 2012.

TOGOO, A. *et al.* Knowledge of Pregnant Women about Pregnancy Gingivitis and Children Oral Health. **European Journal of Dentistry** v. 13 n. 2, 2019.

TRIUNFO, S.; LANZONE, A.; LINDQYIST, P. G. Low maternal circulating levels of vitaminD as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.40, p.1049-1059, 2017.

TUNER, R.C. *et al*. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes:

estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. **Metabolism**. v. 28, n.11, p.1086-96, 1979.

TUNES, R.S.; FOSS-FREITAS, M.C.; NOGUEIRA-FILHO, G.R. Impact of Periodontitis on the Diabetes-Related Inflammatory Status. **Journal of the Canadian Dental Association**, v.76, n.35, 2010.

VALSAMAKIS, G.; PAPATHEODOROU, D. C.; CHALARAKIS, N. *et al.* "In pregnancy increased maternal STAI trait stress score shows decreased insulin sensitivity and increased stress hormones," **Psychoneuroendocrinology**, vol. 84, pp. 11–16, 2017.

VETTORE, M. V. *et al.* Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrasil 2010: abordagem multinível. **Revista de Saúde Pública**; v.47, p.29-39, 2013.

VISSER, JANICKE; LABADARIOS, DEMETRE; BLAAUW. Micronutrient supplementation for critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. **Nutrition**, v.27, p.745-758, 2011.

VOGT, M. *et al.* Periodontal disease and some adverse perinatal outcomes in a cohort of low risk pregnant women. **Reproductive Health**, v. 7, n. 29, 2010.

VOGT, MARIANNA; SALLUM, ANTONIO W.; CECATTI, JOSÉ G.; MORAIS, SIRLEI S. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. **Reproductive Health**, v.9, n.3, 2012.

WACKER, MATTHIAS; HOLICK, MICHAEL F. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. **Dermatoendocrino**l, v.5, n.1, p.51-108, 2013.

WAGNER, C. L. *et al.* The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. **Womens Health**, v. 8, n. 3, p. 323-340, 2012.

WAGNER, C. L.; FRANK, R.; GREER, F. R. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. **Pediatrics**, 2008.

WANG *et al.* Serum vitamin D deficiency and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. **Archives of Medical Science**, 2020a.

WANG, M. *et al.* The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Nutrition**, 2020b.

WEAVER, C. M. *et al.* Calcium. **Advances in Nutrition**, v. 10. p. 546–548. 2019.

WOLDEN-KIRK, H.; OVERBERGH, C.G.; BRUSGAARD, K.; NAAMANE, N.; LOMMEL, L.V.; SCHUIT, F.; EIZIRIK, D.L.; CHRISTESEN, H.; MATHIEU, C. Unraveling the effects of 1,25OH2D3 on global gene expression in pancreatic islets. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.136, p.68-79, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; WHO Technical Report Series, 854, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guideline: calcium supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2013. IN: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85120/9789241505;jsessionid=EF75FD9149102C408A8AC41B753A957C?sequence=1 Acesso em 24/03/2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO recommendation on calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. Geneva: World Health Organization, 2020.

WRIGHT, D.C.; HUCKER, K.A.; HOLLOSZY, J.O.; HAN, D.H. Ca2+ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. **Diabetes**, v.53, p.330–335, 2004.

XU J, ZHAO Y, CHEN Y, *et al*. Maternal Circulating Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin, and Adiponectin in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Scientific World Journal**, 2014

YANG, Z. Y.; HUFFMAN, S. L. Review of fortified food and beverage products for pregnant and lactating women and their impact on nutritional status. **Maternal and Child Nutrition**, v. 7, p. 19-43, 2011.

YU, YAN HAN; FARMER, ANNA; MAGER, DIANA R.; WILLOWS, NOREEN D. Dairy food are an important source of calcium and vitamin D among canadian-born and asian-born chinese in Edmonton, Alberta. **Nutrition Research**, v.3, n.3, p.177-184, 2012.

ZEMEL, M.B. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: Implications in obesity, insulin resistance and hypertension. **Molecular and Cellular Biochemistry,** v.188, p.129–136, 1998.

ZHANG, CUILIN; RAWAL, SHRISTI; CHONG, YAP SENG. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? **Diabetologia**, v.59, n.7, p.1385-1390, 2016.

ZHAO, Y. *et al.* Effects of vitamin D supplementation in early pregnancy on high-risk groups of gestational diabetes mellitus. Wei Sheng Yan Jiu. v. 48. p. 226-231. 2019.

ZHU, KUN; PRINCE, RICHARD L. Calcium and bone. **Clinical Biochemistry**, v.45, n.12, p.936-942, 2012.

ZHU, Yeyi. & ZHANG, Cuilin. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to type 2 diabetes: a global perspective. **Current Diabetes Reports**, v.16, n.1, 2016.

ZUK, ALEKSANDRA M *et al.* Joint effects of serum vitamin D insufficiency and periodontitis on insulin resistance, pre-diabetes, and type 2 diabetes: results from the

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-2010. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 6, n. 1, p. e000535, 2018.

APÊNDICE A - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezada participante,

Você está sendo convidada a fazer parte da primeira fase da pesquisa **"Suplementação de cálcio e vitamina D e terapia periodontal para melhoria do perfil metabólico e inflamatório de gestantes: um ensaio clínico de viabilidade",** que tem por objetivo melhorar a sua nutrição, saúde da boca e diminuir o risco de problemas durante a gestação. Neste estudo, vamos avaliar se tomar leite rico em cálcio e vitamina D ajuda a proteger a saúde da gestante e do bebê e a tratar as alterações na gengiva e dentes.

Você não é obrigada a participar e, mesmo aceitando fazer parte do estudo, poderá desistir e retirar a sua autorização a qualquer momento. Se você não quiser participar do estudo não terá nenhum prejuízo com o pesquisador, com o seu médico ou com o Centro de Saúde; ou seja, você poderá manter normalmente o seu atendimento nesta unidade de saúde.

Como irei participar?

Você fará uma avaliação completa e detalhada sobre sua saúde. No total, você terá 3 (três) encontros com nossa equipe: 2 (dois) durante o pré-natal (13ª e 20ª semanas e entre a 30ª e 36ª semanas) e 1 (uma) de 6 a 8 semanas após o nascimento de seu filho. Todos esses encontros serão preferencialmente marcados em dias em que você já tenha que vir ao Centro de Saúde.

No primeiro encontro, você realizará uma avaliação dos dentes e gengiva, por um dentista especializado, com objetivo de identificar uma infecção na boca chamada periodontite. Em todas as entrevistas você irá responder perguntas e preencher questionários sobre: endereço, telefone, nome, estado civil, idade, situação social e econômica, número de filhos, número de gestações, uso de álcool, fumo e outras drogas, violência familiar, estresse e ansiedade, atividade física e como você se alimenta. Nos 4 (quatro) encontros iremos também medir sua pressão, avaliar seu peso e altura, e fazer exame de sangue para avaliarmos glicose ("açúcar"), colesterol, inflamação e níveis de hormônios.

Depois da primeira consulta, você será sorteada para um dos grupos de tratamento, que serão: grupo 1, que irá tomar leite em pó com produto fortificado de vitamina D e cálcio e ter tratamento dos dentes e gengiva durante a gravidez; ou grupo 2, que irá tomar leite em pó comum com produto não fortificado ter tratamento dos dentes e gengiva também durante a gravidez; ou grupo 3, que irá tomar o leite em pó com produto fortificado de vitamina D e cálcio durante a gravidez, mas o tratamento dos dentes e gengiva será feito após o parto; ou grupo 4, que irá tomar leite em pó comum com produto não fortificado e ter tratamento dos dentes e gengiva após o parto. O leite com produto fortificado ou não fortificado de vitamina D e cálcio deverá ser tomado 2 vezes ao dia misturado em 200 ml de água. A cada 2 meses serão distribuídos o leite em pó, os saquinhos de produto fortificado ou não fortificado de vitamina D e cálcio, no mesmo dia em que você tiver consulta de acompanhamento pré-natal marcada.

Se você for sorteada para os grupos 1 e 2, poderá ter pelo menos quatro consultas com o dentista durante a gravidez para o tratamento dos dentes e gengiva (além dos 4 encontros). O tempo destas consultas será de 30-40 minutos. Se estiver no grupo 3 ou 4, será atendida pelo dentista após o parto, de acordo com a necessidade.

Caso o dentista veja algum outro problema nos seus dentes, você será orientada a tratar esse problema durante a gravidez.

Tomar este leite durante a gravidez **tem risco mínimo** como: dores leves na barriga, mal-estar e diarréia, principalmente nos primeiros três meses.

Para participar desta pesquisa, há a necessidade de coletar sangue e urina e o tempo que você irá gastar com as avaliações durante as consultas. Devido à coleta de sangue, você poderá sentir um pouco de dor e poderá formar um pequeno hematoma (mancha roxa) na região do braço onde ocorreu a picada da agulha, porém todas as medidas serão tomadas para evitar e/ou reduzir estes possíveis desconfortos. Sempre usaremos materiais descartáveis.

Além de você, seu bebê também está sendo convidado a participar desse estudo. No mesmo momento do teste do pezinho, será coletado sangue, com material descartável, para medir as quantidades de cálcio e vitamina D, não sendo necessário que a criança passe por exame de sangue mais que uma vez. **O risco para o bebê é mínimo**, podendo ter formação de pequeno hematoma (mancha roxa) na região do calcanhar onde ocorrerá a picada da agulha, porém igual realizado com você, todas as medidas serão empregadas para evitar e/ou reduzir estes possíveis problemas. Caso seu bebê participe dessa pesquisa, será necessário que nos informe: nome, peso e comprimento ao nascer, sexo, e outros dados que estão na Caderneta de Saúde da Criança.

Todas as informações que você nos passará serão mantidas em segredo e utilizadas apenas para a pesquisa. Nenhuma outra pessoa ou profissional terá acesso às suas informações, somente os pesquisadores que trabalham para esta pesquisa. Quando apresentarmos os resultados deste trabalho, seu nome e de seu (ua) filho (a) não aparecerão em momento algum, bem como qualquer outra informação que passou para o pesquisador, ou resultado de exame de sangue.

O seu sangue e de seu bebê, bem como sua urina, serão guardados no Laboratório de Desenvolvimento de Alimentos para Fins Especiais e Educacionais do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, de acordo com a definição da resolução CNS nº 441, de 12 de maio de 2011. Desta forma, o material ficará sob a responsabilidade da universidade e sob gerenciamento do pesquisador responsável pelo estudo, sem finalidade comercial, em um sistema seguro de identificação, garantindo o sigilo, o respeito à confidencialidade e à recuperação dos dados para fornecimento de informações de seu interesse da pesquisa. Durante o período de realização da pesquisa, o sangue ficará armazenado (guardado em condições adequadas) e poderá ser utilizado para novos exames que serão avaliados por Comitês de Ética em Pesquisa e depois autorizados por você por meio de um novo termo de consentimento livre e esclarecido específico.

Quais as vantagens?

Ao participar deste estudo, você terá uma avaliação mais completa da sua saúde. O acompanhamento de seus hábitos durante a gravidez, como o seu ganho de peso, sua alimentação e higiene dos dentes e gengiva, são medidas importantes para garantir a saúde do seu bebê ao nascer. Este também é importante para que você tenha uma vida mais saudável, evitando problemas futuros causado por inflamação nos dentes/gengiva e falta de vitamina D. Você terá acesso a todos os seus resultados se assim quiser.

Além disso, os exames que faremos do seu bebê serão importantes para conhecer fatores que ajudam na saúde dos ossos e na imunidade das crianças.

Este termo de consentimento é um documento importante e você irá receber uma via assinada em todas as páginas. Neste termo tem ainda o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Você será ressarcida dos possíveis gastos (reembolso) que terá para participar da pesquisa.

Em caso de dúvida em relação à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, pelo qual esta pesquisa foi avaliada e aprovada. O Comitê de Ética tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa e ajudar no seu desenvolvimento. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e verificar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Se desejar, consulte ainda a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP):
Tel: (61) 3315-5878 / (61) 3315-5879
E-mail: conep@saude.gov.br

Meu consentimento:

Declaro que entendi os objetivos e condições da pesquisa:

( ) Li e concordo apenas com a minha participação
( ) Li e concordo com a minha participação e a do meu bebê

_____ Assinatura do participante da pesquisa

Nome do participante (_____)

Duque de Caxias, RJ, _____ de _____ 20___

_____
Nome e assinatura do pesquisador

Contato do coordenador da pesquisa:

Professor Dr. Gilberto Kac
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ
Telefones: (21) 39386595 / 993152301
E-mail: gilberto.kac@gmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da UFRJ
Rua das Laranjeiras, 180. CEP: 22240-000 – Rio de Janeiro, RJ.
Telefone: (21) 2556-9747
E-mail: cep@me.ufrj.br

APÊNDICE B
Treinamento dos entrevistadores do estudo

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Observatório de Epidemiologia Nutricional
Av. Carlos Chagas Filho, 373 - Bloco J2 - sala 29 - Cidade Universitária - Rio de Janeiro/RJ - 21941-590

Suplementação de cálcio e vitamina D e terapia periodontal para melhoria do perfil metabólico e inflamatório de gestantes: um ensaio clínico de viabilidade

MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DOS QUESTIONÁRIOS

Rio de Janeiro
2016

PARTE I – CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A PESQUISA

- Título do projeto

Suplementação de cálcio e vitamina D e terapia periodontal para melhoria do perfil metabólico e inflamatório de gestantes: um ensaio clínico de viabilidade

- Dados da instituição executora

Nome: Observatório de Epidemiologia Nutricional, Instituto de Nutrição,
Universidade Federal do
Rio de Janeiro
Endereço: Av. Carlos Chagas Filho, 373 - Bloco J2-sala 29 - Cidade Universitária -
Rio de Janeiro/RJ – CEP: 21941-590
Fone: 21 3938-6595

- Pesquisadores coordenadores

Prof. Gilberto Kac (INJC/UFRJ) e Profa. Amanda Adegboye (UoW)

- Órgãos Financiadores

Danish Dairy Research Foundation e CNPq

- Objetivo Geral

O delineamento do estudo é um ensaio clínico, que engloba o projeto de uma pós-doutoranda, duas doutorandas e de dois professores pesquisadores.

O objetivo geral principal é Avaliar a viabilidade de um ensaio clínico randomizado sobre a efetividade e o custo-efetividade de uma intervenção multicomponente combinando a fortificação de cálcio e vitamina D no leite e a terapia periodontal (TP), na melhoria do estado metabólico e inflamatório, e na saúde bucal de gestantes de baixa renda com periodontite.

- Objetivos específicos

1. Verificar a habilidade de recrutar gestantes para o estudo;
2. Investigar a interação entre a aderência (dose fidelidade) e resposta ao tratamento, a fim de identificar a aderência ideal;
3. Avaliar a aceitabilidade das mulheres do desenho do estudo e do processo de alocação randômica nos grupos de intervenção;
4. Avaliar a aceitabilidade do leite fortificado com cálcio e vitamina D e da TP;
5. Identificar quais são as principais barreiras e facilitadores para a adoção e implementação da intervenção;
6. Avaliar as perdas de seguimento e taxas de atrito e identificar quaisquer diferenças entre as faixas etárias e outros fatores sócio-demográficos relacionados com as perdas.
7. Avaliar se os desfechos primários podem ser aferidos de forma precisa e válida;
8. Estimar a magnitude do efeito do uso de leite fortificado e TP nos desfechos primários para informar o cálculo do tamanho amostral para um ensaio clínico preciso;

9. Avaliar as concentrações séricas de cálcio e vitamina D em neonatos e verificar sua relação com o tipo de tratamento que as gestantes receberam ao longo do estudo;
10. Avaliar as possíveis intercorrências gestacionais segundo o tipo de tratamento das gestantes;
11. Identificar dados específicos necessários para análises econômicas e a possibilidade deles serem coletados de forma confiável;
12. Testar a potencial interação entre os efeitos das intervenções e tempo do tratamento periodontal;
13. Determinar o financiamento mais apropriado para a realização de um ensaio clínico de grande escala caso a viabilidade seja confirmada.

Local e população de estudo

O estudo será desenvolvido no Centro Municipal de Saúde de Duque de Caxias e na Policlínica Hospital Duque de Caxias. Ambas as Unidades de Saúde (US) do Sistema Único de Saúde, sediadas no município de Duque de Caxias. A população de estudo será composta por mulheres adultas (18 a 39 anos) grávidas atendidas pelas US acima mencionadas consideradas de baixo risco

Aspectos Éticos

O estudo será conduzido de acordo com os princípios da Boa Prática Clínica. Seguindo a orientação da Declaração de Helsinki e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, os dados serão colhidos mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

- Equipe do projeto

O projeto tem como coordenadores o Prof. Gilberto Kac (UFRJ) e Amanda R Amorim Adegboye (Unversity of Westminster), em pareceria com os Professores Berit L. Heitmann (Universidade do Sul da Dinamarca), Paulo Nadanovsky (UERJ) e Maria Beatriz de Castro (INJC/UFRJ).

Adicionalmente, esta equipe contará com o apoio na efetivação e implementação da pesquisa em campo da pós-doutoranda Paula Guedes Cocate; doutoranda Nadya Alves dos Santos; candidatas ao doutorado, Camila Benaim Rodriguez e Isabela Defilipo Vieira, Alessandra Raimundo Bomfim; e bolsistas de iniciação científica.

Programa de Pós-graduação em Nutrição – Instituto Josué de Castro

Telefone: (21) 2562 6595 (sala do Prof. Gilberto Kac). Contato com os supervisores:

SUPERVISORES DE CAMPO		
NOME	TELEFONES	E - MAIL
Paula Cocate	21 98271 8696	paulacocate@gmail.com

PARTE II – OPERACIONALIZAÇÃO DO TRABALHO DE CAMPO

Orientações Gerais

1.1. Material básico

O manual de instruções serve para esclarecer suas dúvidas. **Ele deve estar sempre com você.** Erros no preenchimento do questionário poderão indicar que você não consultou o manual. **Releia o manual periodicamente.** Não confie na memória! A melhor solução para qualquer dúvida é o manual, se este não esclarecer consulte o supervisor de campo.

LEVE SEMPRE COM VOCÊ:

- Tablet e carregador
- Questionários impressos (na sala da equipe);
- Lapiseira, grafite, borracha;
- Cartões de respostas de questionários específicos;
- Álbum fotográfico com medidas caseiras
- Régua (se preferir).
- Manual de instruções (na sala da equipe);
- Termos de consentimento (na sala da equipe);
- Jaleco.

1.2. A rotina de trabalho

Antes de se apresentar à gestante para realizar a entrevista, sempre esteja atento a estas condições essenciais de postura, comportamento e orientações básicas.

1.3. Apresentação pessoal e postura

- Procure apresentar-se de uma forma **simples, limpo** e **sem exageros**. Tenha **bom senso no vestir**. Se estiver usando óculos escuros, retire-os ao começar a entrevista.
- Seja sempre **gentil** e **educado**, pois as gestantes não têm obrigação em atendê-lo e estão em um período difícil, e interessadas mesmo no bebê.
- Sempre use seu crachá de identificação. Seja **PACIENTE** para que se tenha um mínimo de perdas e recusas.

- Trate a entrevistada por Você, sempre com respeito. Só mude este tratamento se ela própria pedir para ser tratada de outra forma.
- Chame a gestante **sempre** pelo nome (p. ex., Maria José). **Nunca, jamais,** chame-a de "*mãe"* ou outro nome. Isto despersonaliza a entrevista e é interpretado como desinteresse.
- Logo de início, é importante estabelecer um clima de diálogo cordial com a gestante, tratando-a com respeito e atenção. **Nunca** demonstre pressa ou impaciência diante de suas hesitações ou demora ao responder uma pergunta.
- Durante a entrevista, de quando em quando, faça referência ao nome da entrevistada. É uma forma de ganhar a atenção e manter o interesse. Por exemplo: "Joana, agora vamos falar sobre…" e não simplesmente "Agora vamos falar sobre…"
- **Nunca demonstre censura, aprovação ou surpresa diante das respostas.** Lembre-se de que o propósito da entrevista é obter informações e não transmitir ensinamentos ou influenciar conduta das pessoas. A postura do entrevistador deve ser sempre **neutra** em relação às respostas.
- Procure fazer com que o diálogo seja dinâmico, demonstre interesse pelo que lhe está sendo reportado. Olhe para a gestante enquanto ela está respondendo suas perguntas.
- É essencial que você conheça profundamente o conteúdo do questionário que vai aplicar, bem como o do manual do entrevistador. Esteja totalmente familiarizada com os termos usados na entrevista, para que não haja nenhuma dúvida ou hesitação de sua parte, na hora de formular perguntas e anotar respostas. É só a entrevistada que tem o direito de hesitar.
- Seja claro na formulação das perguntas, **utilizando o texto do questionário**. Caso a entrevistada não entenda, repita. Só depois disso você deve reformular a questão para tentar que ela seja entendida.
- **Nunca** influencie ou sugira respostas. Dê tempo à entrevistada para que reflita e encontre a resposta com suas próprias palavras. Se você não conseguir obter nenhuma resposta, leia **todas** as alternativas antes de deixar que a entrevistada responda. Assim ela não vai escolher logo a primeira possibilidade que for oferecida.
- Em casos específicos, as alternativas **devem** ser lidas. Isto estará claramente indicado no questionário.
- Procure manter um diálogo aberto com os supervisores do trabalho de campo, reportando imediatamente qualquer problema, dificuldade ou dúvida que apareça no decorrer do treinamento e entrevistas. As suas sugestões são importantes no sentido de aprimorar o trabalho do grupo.
- **Mantenha sempre à mão o seu Manual do Entrevistador** e não tenha vergonha de consultá-lo, se necessário, durante a entrevista. Evite o termo pesquisa com a gestante, use projeto.

1.4. Apresentação da entrevistadora à gestante

Explicar que você é do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Dizer que gostaria de fazer algumas perguntas sobre a saúde dela. Sempre salientar que "é muito importante a colaboração neste trabalho, pois, através dele poderemos ficar conhecendo mais sobre a saúde das mães e crianças, ajudando, assim, a melhorá-la". No momento da entrevista não deve ter ninguém presente, se houver mais alguém presente, pedir para ficar só com a gestante por que vai fazer algumas perguntas mais pessoais.

1.5. O consentimento informado (Na sala de espera, junto com a enfermagem. Coordenador)

Explicar para a gestante os detalhes sobre a participação dela no projeto e que, se ela concordar, você precisa que ela assine uma declaração, da qual ela fica com uma cópia. As informações que constam do termo de consentimento são:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezada Participante,

Você está sendo convidada a fazer parte da pesquisa **"Suplementação de cálcio e vitamina D e terapia periodontal para melhoria do perfil metabólico e inflamatório de gestantes: um ensaio clínico de viabilidade",** que tem por objetivo melhorar a sua nutrição, saúde da boca e diminuir o risco de problemas durante a gestação. Neste estudo, vamos avaliar se tomar leite rico em cálcio e vitamina D ajuda a proteger a saúde da gestante e a tratar as alterações na gengiva e dentes. Além disso, pretendemos avaliar se o consumo de leite durante a gravidez ajuda em fatores que influenciam na saúde dos ossos e dentes do seu bebê.

Você não é obrigada a participar e, mesmo aceitando fazer parte do estudo, poderá desistir e retirar a sua autorização a qualquer momento. Se você não quiser participar do estudo não terá nenhum prejuízo com o pesquisador, com o seu médico ou com o Centro de Saúde; ou seja, você poderá manter normalmente com o seu atendimento nesta unidade de saúde....

SOMENTE INICIAR A APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DEPOIS DE TER O TERMO DE CONSENTIMENTO ASSINADO PELA GESTANTE!

1.6. Recusas

Em caso de recusa, tente explicar melhor a importância da participação de todos. Se não conseguir que a gestante mude de idéia, anote no formulário de entrada das gestantes que ela recusou.

É fundamental para o bom andamento do estudo que as recusas sejam limitadas ao mínimo. Cada recusa deve ser trabalhada com cuidado pela entrevistadora e pelo supervisor. **Se não for possível reverter, não deixar de anotar dados do prontuário para uma tentativa futura pelos coordenadores.**

Muitas recusas são temporárias, isto é, a gestante pode estar em um momento não muito propício. Se em outro dia conversarmos novamente, é provável que se consiga realizar a entrevista.

1.7. Despesas

Esclarecer para a gestante que qualquer vinda a Policlínica, em virtude do projeto, as despesas com transporte e alimentação serão cobertas.

1.8. Folha de rosto

A primeira página que estará no questionário chama-se "Folha de Rosto". Ela traz informações sobre o nome da gestante, endereço e telefones de contato.

Qualquer dado presente nessa página, que tenha se modificado nos próximos acompanhamentos, deverá ser anotado para posterior correção.

Questione, a partir do segundo acompanhamento sobre possíveis mudanças de endereço, sempre procurando complementar com o máximo de informações de contato possíveis como celular e outros telefones.

Na segunda entrevista a folha de rosto já estará preenchida.

1.9. Controle de Qualidade

Será realizado, de rotina, um controle da qualidade da aplicação dos questionários. Com o objetivo de testar os dados inter-observador. Será realizado pelas supervisoras de campo juntamente com quem está fazendo a entrevista, periodicamente.

1.10. Seqüência da entrevista

Em primeiro lugar a supervisora deverá buscar a assinatura da gestante no Termo de Consentimento, conforme instrução específica. Após, deverá ser aplicado o questionário de acordo com o trimestre da gestação, na seqüência que se apresenta. Ao final, realizar as aferições antropométricas.

PARTE III - INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DOS INSTRUMENTOS

2. Instruções gerais de preenchimento

- A aplicação deste questionário com cada gestante será realizada por um entrevistador, o qual ficará responsável pela aplicação e preenchimento do mesmo.
- O preenchimento dos instrumentos será feito através de aplicativo instalado em tablet, denominado Redcap;
- Caso a entrevistada não compreenda a pergunta, o entrevistador deve repeti-la de forma pausada, porém sem acrescentar informações extras que não estejam no instrumento;
- Caso o entrevistador não compreenda a resposta do entrevistado, deve solicitar que o mesmo a repita;
- As dúvidas devem ser discutidas com o supervisor o mais rápido possível, no mesmo dia em que houver dúvida, para que a mesma não atrapalhe os outros dias de coleta;
- Cuide bem dos tablets. Eles devem ser mantidos na capa para que não quebrem, molhem ou sujem. Em hipótese nenhuma deve-se comer ou beber durante a entrevista, exceto água na garrafinha.
- Em **caso de precisar usar questionários impressos**, as **letras** e **números** devem ser escritos de maneira **legível**, sem deixar margem para dúvidas. Lembre-se de que no caso destes questionários haverá digitação e é necessário que a leitura não deixe dúvidas. Cuidado para não deixar dúvida para o digitador não ultrapassando o limite de cada colchete.
- Nos campos com nome, endereço, ou outras informações **só utilize letras maiúsculas e sem acento! Não utilize abreviações!**
- No **caso de usar questionários impressos**, os números utilizados devem seguir o modelo abaixo:

- Atenção para fazer o 1 (um) como um pauzinho retinho e sempre cortar o 7 (sete). Especial atenção com os números 5 e 9 que podem ser facilmente confundidos se não forem muito bem desenhados. Não corte o zero.
- Pessoas sem condições para responder o questionário, como por exemplo, surdas-mudas, deverão ter seus dados colhidos com familiar, se possível, e escreva ao lado o motivo pelo qual não puderam ser entrevistados. Essas pessoas não podem ser confundidas com recusas ou perdas. Quando pessoas mudas quiserem responder ao questionário, leia as questões com as alternativas e peça para que a entrevistada aponte a resposta correta.
- Os enunciados dos questionários estão em VERMELHO devem ser lidos antes de iniciarem as questões. **Informações em: CAIXA ALTA** serve apenas para orientar o entrevistador, não devendo ser lidas para a entrevistada
- **As perguntas devem ser feitas exatamente como estão escritas.** Caso a entrevistada não entenda a pergunta, repita uma segunda vez exatamente como está escrita. Após, se necessário, explique a pergunta de uma segunda maneira (conforme instrução específica), com o cuidado de não induzir a resposta. Em último caso, enunciar todas as opções, tendo o cuidado de não induzir a resposta.
- Quando uma resposta parecer pouco confiável, anote-a e faça um comentário sobre sua má qualidade. Não deixe respostas em branco.
- Preste muita atenção em algumas perguntas que podem ter pulos, pois nos tablets os pulos serão automáticos, de acordo com a resposta marcada.

No caso de campos de preenchimento não estruturado, por exemplo, valor do salário **use ponto para separar milhar (1.000,00)**.

- Quando em dúvida sobre a resposta ou a informação parecer pouco confiável, tentar esclarecer com a entrevistada e, se necessário, apresente o problema ao supervisor.
- Caso a resposta seja "OUTRO", especificar junto à questão, com as palavras da informante.
- Nunca confie em sua memória e não deixe para registrar nenhuma informação depois da entrevista. Não encerre a entrevista com dúvidas ou espaços ainda por preencher.

2.1. Codificação dos questionários

- No final do turno/dia de trabalho, aproveite para revisar os seus questionários aplicados. Se tiver dúvida na codificação, esclareça com seu supervisor.
- Em respostas de idade, considere os anos completos. Exemplo: Se o entrevistado responder que tem 29 anos e 10 meses, considere 29 anos.

A REVISÃO DOS QUESTIONÁRIOS DEVE SER FEITA NO FIM DE CADA DIA, NÃO DEVENDO DEIXAR PARA OUTRO DIA.

Orientações Específicas

Critérios de elegibilidade:

Para a entrada no Ensaio clínico, serão selecionadas mulheres que atenderem aos seguintes critérios de elegibilidade no momento de recrutamento:

1. Ter idade gestacional ≤ 20 semanas na primeira consulta pré-natal;
2. Ter entre 18 e 39 anos;
3. ≥ 1 dentes naturais com diagnóstico de doença periodontal (presença de pelo menos 4 dentes com um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm, com perda de inserção clínica maior ou igual a 3 mm no mesmo sítio e presença de sangramento à sondagem, que não receberam tratamento dental regular nos últimos 6 meses
4. Estar livre de doenças como psicose, hipertensão arterial, diabetes (tipo I e II) antes da gravidez, doenças da tireóide, doenças que causam hipersensibilidade de vitamina D;
5. Não apresentar intolerância à lactose, alergia ao leite, história de cálculos renais ou história familiar de pedra renal e hiperparatiroidismo, cavidade dental extensa ou cárie dental severa, em uso de antibióticos ou quaisquer imunosupressores ou medicamentos conhecidos por afetar o metabolismo da vitamina D ou cálcio;
6. Não estar realizando aleitamento materno exclusivo (crianças menor do que 6 meses);
7. Consumir suplementos de vitamina D com 400 UI ou mais por dia
8. Estar livre de doenças infecciosas, sobretudo HIV;

9. Não apresentar gestação gemelar;
10. Residir na área programática do estudo;
11. Realizar o acompanhamento pré-natal no local de estudo;
12. Não usar drogas ilícitas/álcool em excesso

"Vamos começar nossa conversa sobre alguns dados gerais da senhora"

Data da coleta _____

1. Qual sua data de nascimento? _____

2. Qual e a sua idade? _____

3. A respeito de sua situaçao conjugal, a Sra:
- ◯ Nao tem companheiro
- ◯ Nao vive com companheiro
- ◯ vive com companheiro

(LER as opções de resposta)

4. Voce pratica alguma religiao?
- ◯ Sim
- ◯ Não

5. Qual sua religiao?
- ◯ Catolica romana
- ◯ Judaica ou israelita
- ◯ Umbanda/candomble
- ◯ Protestante tradicional
- ◯ religioes orientais/budista
- ◯ evangelica/crente
- ◯ espirita/kardecista
- ◯ outra

6. Cor (OBSERVACAO DO ENTREVISTADOR):
- ◯ branca
- ◯ parda/mulata/morena/cabocla
- ◯ negra
- ◯ amarela/oriental
- ◯ indigena

10. Anos de estudo _____
(ENTREVISTADOR PREENCHA COM O NUMERO ENTRE PARENTESES (NÃO PERGUNTAR A ENTREVISTADA) AO LADO DA QUESTAO 10)

Data de Nascimento: se puder colete esta informação no prontuário, e confirme com a gestante.
Idade: Considere os anos completos. Exemplo: se a entrevistada responder que tem 29 anos e 10 meses, considere 29 anos.
Situação Conjugal: leia as alternativas para a gestante. Outros casos, anote e pergunte ao supervisor.
Religião: freqüentar alguma religião significa ir a missa, culto, reunião pelo menos duas vezes por mês.
Cor: observe a cor da entrevistada e anote, é a sua opinião.
Cor: pergunte a gestante como ela classifica a cor dela.
Anos de estudo: Na questão 10 anote o número de anos que a pessoa estudo. Esse valor estará nas questões anteriores em parênteses.

HISTORIA OBSTETRICA

"Vamos agora conversar um pouco sobre alguns aspectos relacionados as suas gestaçoes, partos e filhos."

1. Com que idade voce menstruou pela primeira vez? _____

2. Com que idade voce engravidou pela primeira vez? _____

3. Quantas vezes voce ficou gravida, incluindo esta gravidez e abortos?
◯ 1 vez
◯ mais de 1 vez

4. Com que idade voce teve seu primeiro parto? _____ (Em anos)

5. Quantos partos voce ja teve?
◯ 0
◯ 1
◯ 2
◯ 3
◯ 4
◯ 5
◯ mais de 5

6. Quantos filhos nasceram vivos? _____

7. Quantos filhos nasceram mortos? _____

8. Ja teve gravidez que resultou em aborto?
◯ Sim
◯ Não

8.1. Quantos? _____ (Em número)

8.2. Desses abortos que a Sra. teve, quantos foram espontaneos? _____ (Em número)

9. Quando foi seu ultimo aborto? _____

10. Voce ja teve algum bebe prematuro, ou seja, que tenha nascido antes dos nove meses de gravidez?
◯ Sim
◯ Não

10.1 Quantos? _____

11. Voce ja teve algum filho com peso ao nascer acima de 4 quilos?
◯ Sim
◯ Não

11.1 Quantos? _____

12. Voce ja teve algum filho com peso ao nascer menor que 2 quilos e 500 gramas?
◯ Sim
◯ Não

12.1 Quantos? _____

13. Quando foi seu ultimo parto? _____

14. Qual foi o tipo de parto do ultimo filho?
◯ vaginal normal
◯ cesarea
◯ forceps
◯ cocoras

15. Voce ja perdeu filhos depois de nascidos?
◯ Sim
◯ Não

15.1 Quantos? _____

15.2 Qual (is) era(m) a(s) idade(s)?
☐ Antes de completar 1 semana de vida?
☐ Entre 1 semana e 1 mês de vida?
☐ Entre 1 mes e 1 ano de vida?
☐ Com 1 ano ou mais?

Menarca: Anote em anos completos. Se a resposta for aproximada, exemplo: ahh, foi pelos meus 12 anos OU foi entre meus 11 ou 13 anos. Anote a resposta e comunique ao supervisor. Se a gestante realmente não souber escrever: *não sabe informar*

Primeira gravidez: idem orientação anterior.

Gestações: Anotar o nº de vezes que a gestante ficou grávida, incluindo também os abortos (espontâneos ou provocados), crianças que nasceram mortas ou antes do tempo.
Quantos partos: Anote todos os partos, inclusive se o bebê nasceu morto. Se é a primeira gestação marque a opção Zero (0).
Nascidos vivos: Marque de acordo com a resposta da mãe.
Nascidos mortos: Esta pergunta deve ser feita com muito cuidado, pois as mães tendem a esquecer das crianças que nasceram mortas. Natimortos são crianças com mais de 20 semanas e peso superior a 500g, que estavam mortas ao nascer.
Aborto: Quer-se saber o número total de abortos ocorridos, não importando se foram espontâneos ou provocados. Aborto é a perda de um feto com menos de 20 semanas (5 meses) de gravidez.
Anote conforme a resposta da mãe (ESSA DEVE SER ESCLARECIDA DURANTE A PERGUNTA). Lembre-se sempre do seu papel de entrevistador, de fazer cara de paisagem, sem julgar as respostas.
Último aborto: anotar a data mais aproximada do último aborto. Em caso de dúvida, pergunte se foi no inicio do ano, meio ou fim do ano. Nesse caso codifique como 15/03/xxxx. 15/07/xxxx ou 15/10/xxxx. A informação de ano deve ser obtida.
Prematuro, macrossômico e baixo peso: anote conforme a resposta da gestante.
Último parto: anotar a Data de nascimento do último filho.

DESEJO DE ENGRAVIDAR

"Nos gostariamos de saber o que voce e o pai da criança sentiram quando souberam da sua gravidez."

1. Quando ficou gravida, voce:	◯ estava querendo engravidar ◯ queria esperar mais um tempo ◯ nao queria engravidar
2. E o pai do bebe, quando soube que voce estava gravida:	◯ queria que voce estivesse gravida ◯ queria esperar mais um tempo ◯ nao queria que voce estivesse gravida

Leia as alternativas para a gestante. Interessa saber se a mãe tinha desejo de engravidar, planejava engravidar.

IDENTIFICAÇAO PATERNA

"Agora, eu gostaria de saber algumas coisas sobre o pai da criança."

1. Qual a data de nascimento do pai da criança? _____

2. Ele frequentou a escola?
- ◯ Sim
- ◯ Não
- ◯ Não sabe informar

3. Ate que grau ele estudou?
- ◯ Ensino fundamental (1º grau)
- ◯ Ensino medio (2º grau)
- ◯ Ensino Superior
- ◯ Pos-graduaçao (especializaçao, mestrado, doutorado)
- ◯ Não sabe informar

3.1. Ate que serie/ano ele estudou e concluiu?
- ◯ 1° ano/alfabetizaçao (1)
- ◯ 2º ano/1ª serie (2)
- ◯ 3º ano/2ª serie (3)
- ◯ 4º ano/3ª serie (4)
- ◯ 5º ano/4ª serie (5)
- ◯ 6º ano/5ª serie (6)
- ◯ 7º ano/6ª serie (7)
- ◯ 8º ano/7ª serie (8)
- ◯ 9º ano/8ª serie (9)

3.1. Ate que serie/ano ele estudou e concluiu?
- ◯ 1º ano EM (10)
- ◯ 2º ano EM (11)
- ◯ 3º ano EM(12)

3.1. Ate que serie/ano ele estudou e concluiu?
- ◯ 1º ano ES (13)
- ◯ 2º ano ES (14)
- ◯ 3º ano ES (15)
- ◯ 4º ano ES (16)
- ◯ 5º ano ES (17)
- ◯ 6º ano ES ou + (18)

3.1. Ate que serie/ano ele estudou e concluiu?
- ◯ 1 ano Pos Graduaçao ou + (19)

4. Anos de estudo _____
(ENTREVISTADOR PREENCHA COM O NUMERO ENTRE PARENTESES (NAO PERGUNTAR A ENTREVISTADA) AO LADO DA QUESTAO 4)

5. Ele esta trabalhando no momento?
- ◯ Sim
- ◯ Não
- ◯ Não sabe informar

Data de Nascimento: em anos completos. OBS: Caso a gestante não souber dessas informações sobre o pai da criança favor marcar a opção "Não sabe informar". Lembre-se sempre do seu papel de entrevistador, de fazer cara de paisagem, sem julgar as respostas.
Escolaridade: idem instruções para a gestante.
Trabalho/Emprego: pode ser emprego formal ou informal.

RENDA

"Agora farei algumas perguntas a renda dos moradores da casa.
Mais uma vez lembro que os dados deste estudo servirao apenas para uma pesquisa, portanto a Sra. pode ficar tranquila para informar o que for perguntado."

1. A casa em que voce mora e:	◯ propria ◯ alugada / nao propria
2. Quantas pessoas moram em sua casa incluindo voce?	_____
3. Quantos comodos ha em sua casa, incluindo o banheiro?	_____
4. Quantas pessoas que moram na sua casa possuem alguma fonte de renda, incluindo voce?	_____
5. Voce faz algum trabalho remunerado fora de casa ou em casa?	◯ Sim ◯ Não
5.1 Qual?	_____
6. Qual a remuneraçao em reais de cada uma dessas pessoas (listar parentesco com a gestante)? (GANHOS REFERENTES AO MES PASSADO)	_____
7. A familia tem outra fonte de renda, por exemplo, bolsa familia, aluguel, pensao ou outra, que nao foi citada acima?	◯ Sim ◯ Não
7.1 Quanto?	_____

Casa: Leia as alternativas.
Moradores: inclua todos os moradores, independente da idade.
Moradores com renda: Anote o número de pessoas que MORAM na casa e que contribuem com as despesas de alguma forma. Considere "moradores" todos aqueles que dormem sob o mesmo teto e/ou fazem refeições regularmente juntos na casa no último mês.
Cômodos: Anotar o número de peças que têm na casa. Todas, inclusive garagem.
Renda: Anotar a renda recebida por cada pessoa da casa que trabalhou. Anotar os valores em reais (ex: 1.950,00) e referentes ao ganho do **mês civil anterior** (não dos últimos 30 dias). Anote ao lado qual o parentesco dessa pessoa com a gestante. Quando a gestante não souber ou não quiser responder escrever *Não soube responder ou não quer responder*. Lembre-se de preencher todos os espaços.
Outra renda: Anotar algum outro rendimento que a entrevistada possa ter esquecido de mencionar da primeira vez. Em especial, bolsa família, pensões, aluguéis, auxílios, aposentadoria. Não anote os centavos.

FUMO

"Agora, eu vou fazer algumas perguntas sobre o habito de fumar".

1. Voce fuma atualmente? ◯ Sim ◯ Não

2. Voce ja fumou? ◯ Sim ◯ Não

2.1 Ha quanto tempo voce parou de fumar? _____

3. Com que idade voce começou a fumar? _____ (Em anos)

4. Quantos cigarros voce fuma por dia? _____

5. Sempre fumou a mesma quantidade? ◯ Sim ◯ Não

6. Durante quanto tempo voce foi fumante? _____

---

1. Fumo atual: Fumante é aquele que fuma 1 ou mais cigarros por dia há pelo menos 1 mês.
2. Ex-fumante: Ex-fumante é aquela gestante que não fuma nenhum cigarro há pelo menos 1 mês.
3. Idade: em anos completos.
4. Quantos cigarros: quantos cigarros, em média, fuma por dia.
5. Quantidade: anote a resposta da gestante.
6. PARA EX-FUMANTE: Anote conforme a resposta da entrevistada.

ALCOOL

"E agora, eu vou fazer algumas perguntas sobre consumo de bebidas alcoolicas".

1. Voce consome algum tipo de bebida alcoolica?	◯ Sim ◯ Não
2. Qual o tipo de bebida alcoolica que consume?	◯ Cerveja/Chopp ◯ Cachaca/Vodka ◯ Vinho ◯ Uisque
2.1 Qual a quantidade de cerveja/chopp que bebe?	_____
2.1.1 Qual a freqüência que você costuma beber cerveja/chopp?	◯ mais de 2 vezes/dia ◯ 1 vez/dia ◯ 4-6 vezes/seman ◯ 1-3 vezes/semana ◯ nunca/quase nunca
2.2 Qual a quantidade de cachaca/vodka que consome?	_____
2.2.1 Qual a freqüência que você costuma beber cachaca/vodka?	◯ mais de 2 vezes/dia ◯ 1 vez/dia ◯ 4-6 vezes/seman ◯ 1-3 vezes/semana ◯ nunca/quase nunca
2.3 Qual a quantidade de vinho que consome?	_____
2.3.1 Qual a freqüência que você costuma beber vinho?	◯ mais de 2 vezes/dia ◯ 1 vez/dia ◯ 4-6 vezes/seman ◯ 1-3 vezes/semana ◯ nunca/quase nunca
2.4 Qual a quantidade de uisque que consome?	_____
2.4.1 Qual a freqüência que você costuma beber uisque?	◯ mais de 2 vezes/dia ◯ 1 vez/dia ◯ 4-6 vezes/seman ◯ 1-3 vezes/semana ◯ nunca/quase nunca

Tipo de bebida, quantidade e freqüência: faça uma pergunta de cada vez. Qual o tipo de bebida? Marque as alternativas, e depois pergunte para esse tipo de bebida a quantidade e a freqüência.

Quantidade: resposta direta (Cerveja/chopp - pode ser em copos, garrafa, latas ou long neck; cachaça/vodka - em copos; vinho - em taças; uisque - em doses)

ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER - NO TEMPO LIVRE

As próximas perguntas se referem às atividades físicas que você habitualmente fazia antes da gestação, unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer (no seu tempo livre).

Para responder as questões considere que:

Atividade física MODERADA é aquela que precisa de algum esforço físico e que faz você respirar UM POUCO mais forte que o normal.

Atividade física VIGOROSA é aquela que precisa de um grande esforço físico e que faz você respirar MUITO mais forte que o normal.

1 Você praticava alguma atividade física com intensidade moderada ou vigorosa no seu tempo livre antes de estar grávida?	◯ Sim ◯ Não
2 Qual atividade você normalmente praticava?	☐ caminhada, corrida, ciclismo, ginástica aeróbica, natação, bicicleta, esteira, elíptico, volei, futebol, handebol, dança ☐ musculação, ginástica localizada, exercícios com elásticos/ligas, pilates
3.1 Geralmente qual era a intensidade dessas atividades físicas que você realizava antes de estar grávida?	◯ Moderada ◯ Vigorosa
3.2 Geralmente, em quantos dias da semana você praticava essa(s) atividade(s)?	_____
3.3 Nos dias que você praticava essa(s) atividade(s), quanto tempo você gastava?	_____ (ENTREVISTADOR: preencher o tempo em minutos - 1 hora = 60 minutos)
3.4 Geralmente qual era a intensidade dessas atividades físicas que você realizava antes de estar grávida?	◯ Moderada ◯ Vigorosa
3.5 Geralmente, em quantos dias da semana você praticava essa(s) atividade(s)?	_____
3.6 Nos dias que você praticava essa(s) atividade(s), quanto tempo você gastava?	_____ (ENTREVISTADOR: preencher o tempo em minutos - 1 hora = 60 minutos)

Atividade física habitual ANTES da gestação. ATENTE na explicação da intensidade do exercício. Informações adicionais para descrição da intensidade do exercício: Atividades moderadas são àquelas que a pessoa consegue conversar com ligeira dificuldade durante a mesma. Atividades vigorosas são àquelas que a pessoa consegue conversar com muita dificuldade durante a mesma ou não consegue conversar. Ler as questões e respostas (caso tenha) e anote a resposta da entrevistada.

Questionário de Atividade Fisica para Gestantes

Record ID _____

Data da coleta _____

QUESTIOARIO DE ATIVIDADE FISICA PARA GESTANTES - QAFG

"E muito importante que voce responda honestamente. Nao ha nenhuma resposta certa ou errada. Nos estamos querendo saber o que voce fez durante este trimestre."

1. Qual foi o dia de sua ultima menstruaçao? _____

2. Quando seu bebe vai nascer? _____

3. Preparando as refeiçoes (cozinhando, colocando a mesa e lavando os pratos).
- ◯ nenhum
- ◯ menos que 30 minutos por dia
- ◯ de 30 minutos a 1 hora por dia
- ◯ de 1 hora a 2 horas por dia
- ◯ de 2 horas a 3 horas por dia
- ◯ de 3 horas ou mais por dia

4. Cuidando de criança (vestindo, banhando, alimentando enquanto voce fica sentada).
- ◯ nenhum
- ◯ menos que 30 minutos por dia
- ◯ de 30 minutos a 1 hora por dia
- ◯ de 1 hora a 2 horas por dia
- ◯ de 2 horas a 3 horas por dia
- ◯ de 3 horas ou mais por dia

5. Cuidando de criança (vestindo, banhando, alimentando enquanto voce fica em pe.
- ◯ nenhum
- ◯ menos que 30 minutos por dia
- ◯ de 30 minutos a 1 hora por dia
- ◯ de 1 hora a 2 horas por dia
- ◯ de 2 horas a 3 horas por dia
- ◯ de 3 horas ou mais por dia

6. Brincando com criança enquanto voce esta sentada ou em pe.
- ◯ nenhum
- ◯ menos que 30 minutos por dia
- ◯ de 30 minutos a 1 hora por dia
- ◯ de 1 hora a 2 horas por dia
- ◯ de 2 horas a 3 horas por dia
- ◯ de 3 horas ou mais por dia

7. Brincando com a criança enquanto voce esta caminhando ou correndo.
- ◯ nenhum
- ◯ menos que 30 minutos por dia
- ◯ de 30 minutos a 1 hora por dia
- ◯ de 1 hora a 2 horas por dia
- ◯ de 2 horas a 3 horas por dia
- ◯ de 3 horas ou mais por dia

8. Carregando criança nos braços.
- ◯ nenhum
- ◯ menos que 30 minutos por dia
- ◯ de 30 minutos a 1 hora por dia
- ◯ de 1 hora a 2 horas por dia
- ◯ de 2 horas a 3 horas por dia
- ◯ de 3 horas ou mais por dia

Esse questionário refere-se às ATIVIDADES FÍSICAS realizadas DURANTE a gestação. CONSIDERE APENAS informações de atividades realizadas no trimestre em que ela se encontra (Ex: Entrevista realizada com 13 semanas - dados do início da gestação até o momento; Entrevista realizada com 26 semanas - dados da décima quarta semana até o momento; entrevista realizada com 37 semanas gestacional - dados da vigésima sétima até o

momento). NUNCA se esqueça de fornecer o CARTÃO RESPOSTA para as gestantes para facilitar a entrevista.

Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade do sono

Record ID _____

As questoes seguintes referem-se aos seus habitos de sono durante o mes passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possivel, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mes. Por favor, responda a todas as questoes.

1. Durante o mes passado, a que horas voce foi habitualmente dormir? _____

2. Durante o mes passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente voce levou para adormecer a cada noite? _____

3. Durante o mes passado, a que horas voce habitualmente despertou? _____

4. Durante o mes passado, quantas horas de sono realmente voce teve a noite? (isto pode ser diferente do número de horas que voce permaneceu na cama) _____

Anote o que a gestante costuma fazer na maioria dos dias da semana, considerando apenas o MÊS ANTERIOR em que a pesquisa será aplicada.

Hora que foi dormir, tempo para adormecer, hora que habitualmente desperta e Horas de sono: Se a gestante responder entre x e y horas ou minutos, tente saber se é mais x ou y horas ou minutos, se ela não souber precisar, codifique o meio termo (Ex: dorme entre 6 e 8 horas por

noite - anotar 7 horas).

Para cada uma das questoes abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questoes.

5. Durante o mes passado, com que frequencia voce teve problemas de sono porque voce...

	nunca no mes passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	tres ou mais vezes por semana
a. Nao conseguia dormir em 30 minutos	○	○	○	○
b. Despertou no meio da noite ou de madrugada	○	○	○	○
c. Teve que levantar a noite para ir ao banheiro	○	○	○	○
d. Nao conseguia respirar de forma satisfatoria	○	○	○	○
e. Tossia ou roncava alto	○	○	○	○
f. Sentia muito frio	○	○	○	○
g. Sentia muito calor	○	○	○	○
h. Tinha sonhos ruins	○	○	○	○

Problemas de sono: anote a resposta da entrevistada. Leia as perguntas e todas alternativas.

6. Durante o mes passado, como voce avaliaria a qualidade geral do seu sono?	○ muito bom ○ bom ○ ruim ○ muito ruim
7. Durante o mes passado, com que frequencia voce tomou medicamento (prescrito ou por conta propria) para ajudar no sono?	○ nunca no mes passado ○ uma ou duas vezes por semana ○ menos de uma vez por semana ○ tres ou mais vezes por semana
8. Durante o mes passado, com que frequencia voce teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeiçoes, ou envolvido em atividades sociais?	○ nunca no mes passado ○ uma ou duas vezes por semana ○ menos de uma vez por semana ○ tres ou mais vezes por semana
9. Durante o mes passado, quanto foi problematico para voce manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?	○ nunca no mes passado ○ uma ou duas vezes por semana ○ menos de uma vez por semana ○ tres ou mais vezes por semana
10. Voce divide com alguem o mesmo quarto ou a mesma cama?	○ mora so ○ divide o mesmo quarto, mas nao a mesma cama ○ divide a mesma cama

Questões de 6 - 10 e letra e: anote a resposta da entrevistada. Leia as perguntas e todas alternativas.

Se voce divide com alguem o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequencia durante o ultimo mes voce tem tido:

	nunca no mes passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	tres ou mais vezes por semana
a. Ronco alto	○	○	○	○
b. Longas pausas na respiraçao enquanto estava dormindo	○	○	○	○
c. Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo	○	○	○	○
d. Episodios de desorientaçao ou confusão durante a noite?	○	○	○	○

Caso a gestante divide o mesmo quarto ou a mesma cama com alguém, por favor, pedir para ela levar as questões 10 (a - e) para casa e perguntar ao "companheiro", pois iremos ligar no dia seguinte para ela nos informar as respostas (ou ver possibilidade de enviar por WhatsApp).