

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DE GESTANTES
DIAGNOSTICADAS COM DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL**

ROBERTA BGEGINSKI

Tese de Doutorado

Porto Alegre, novembro de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DE GESTANTES
DIAGNOSTICADAS COM DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL

ROBERTA BGEGINSKI

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como
requisito para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Porto Alegre, novembro de 2015.

CIP - Catalogação na Publicação

Bgeginski, Roberta

Efeito do exercício físico no tratamento de gestantes diagnosticadas com diabetes mellitus gestacional / Roberta Bgeginski. -- 2015.

130 f.

Orientador: José Geraldo Lopes Ramos.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Gestação. 2. Diabetes mellitus gestacional. 3. Exercício físico. 4. Glicose sanguínea. 5. Hemoglobina glicada. I. Ramos, José Geraldo Lopes, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

MEMBRO: _____

Dr^a. Angela Reichelt

MEMBRO: _____

Dr. Daniel Umpierre

MEMBRO: _____

Dr. Eduardo Pandolfi Passos

MEMBRO: _____

Dr^a. Maria Celeste Osório Wender

MEMBRO: _____

Dra. Mirela Jiménez

DEDICATÓRIA

Aos meus pais por sempre me incentivarem a estudar e me apoiarem nas minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

Neste momento, na qual encerro mais uma fase muito importante da minha vida, sei que nunca teria chegado até aqui sozinha. Por isso, agradeço a todos os que me deram suporte nesta jornada.

Ao meu orientador Dr. José Geraldo Lopes Ramos por tornar todo o processo do doutorado algo prazeroso e tranquilo, por ser um exemplo de profissional, e como professor me mostrar o que é ser íntegro, eficiente, ético e responsável. Muito obrigada por acreditar em mim, mesmo quando eu mesma não consegui acreditar, e me incentivar a crescer academicamente a cada dia. O senhor é um exemplo que eu tenho orgulho de dizer que seguirei para o resto da vida.

À Dra Michelle F. Mottola por me receber de braços abertos no *Samuel R. McLaughlin Foundation - Exercise and Pregnancy Lab*, na *The University of Western Ontario/Canadá*. Obrigada por me mostrar como ser apaixonada pela pesquisa com gestantes, por me orientar nos projetos com tanta dedicação, e por me apoiar no meu crescimento acadêmico.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Martins Krueel pela orientação, amizade, e por todas as oportunidades que me proporcionou ao longo desses 11 anos de trabalho juntos.

A todas as gestantes que compuseram a amostra deste estudo, muito obrigada pela disponibilidade, compreensão e carinho.

À Paula Ribeiro por ter me incentivado a fazer o estágio sanduíche no Canadá, experiência que com certeza mudou a minha vida, e por tantos outros conselhos pessoais e acadêmicos. Não tenho palavras para agradecer tudo o que fizeste por mim ao longo destes quatro anos. Simplesmente, Muito Obrigada!

Aos professores que fizeram parte da banca examinadora deste trabalho, Dra. Angela Reichelt, Dr. Daniel Umpierre, Dr. Eduardo Pandolfi Passos, Dra. Maria Celeste Osório Wender e Dra. Mirela Jiménez pelas contribuições.

À equipe que trabalhou nos estudos que compõem a tese: Dra. Maria Lucia Rocha Oppermann, Dr. Sérgio H. Martins-Costa, Luciano Marcelino, Dr. Felipe Schuch Dr. Paulo José Cardoso Viera, Rodrigo Sudatti Delevatti e Dra. Maria Amélia Campos. Uma tese não se faz com apenas uma pessoa trabalhando e vocês foram fundamentais para que eu conseguisse chegar até o final deste trabalho. Muito obrigada!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Programa Ciências sem Fronteiras e ao governo Brasileiro, por me possibilitarem o estágio sanduíche de nove meses no Canadá, que me proporcionou novas experiências e contatos acadêmicos, novas amizades e uma experiência pessoal para o resto da vida.

Ao Yannick Rousseau pelo suporte emocional, pelo carinho e pelas palavras de incentivo em todos os momentos.

Às pesquisadoras do *Samuel R. McLaughlin Foundation - Exercise and Pregnancy Lab*, Emily Campbell, Charity McCarthy, Taniya Nagpal, Aloka Wijesooriya, Zarina Markova, Shelby Dowdell e Dra. Maggie Sopper por toda a ajuda na minha adaptação durante o meu estágio no Canadá e pela amizade sincera até hoje.

À Ilana Finkelstein pela inspiração, pelo exemplo de profissionalismo e por ter sido a primeira pessoa a me incentivar a estudar o mundo fantástico da gestação.

À Rosane Baur por ter aberto a sua casa para mim. Obrigada pelo lar acolhedor e tranquilo que foi de fundamental importância para eu manter o foco na fase final desta tese. Nunca esquecerei!

À Maira Cristina Wolf Schoenell por ser minha amiga, minha irmã, minha parceira, por me ajudar em absolutamente tudo o que eu preciso e me incentivar a conquistar todos os meus sonhos.

Aos funcionários, professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, em especial ao Dr. Marino Bianchin e Dr. Edison Capp que me deram conselhos preciosos ao longo destes quatro anos.

Aos funcionários, professores e colegas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Clínica e Laboratório de Fisiopatologia do Exercício pelo auxílio durante a realização deste projeto.

Aos alunos do Centro Físico Acqualità e Acqualità Pilates, que conviveram comigo quase diariamente, agradeço pela paciência ao longo destes quatro anos.

Aos integrantes e colegas do Grupo de Pesquisas em Atividades Aquáticas e Terrestres pelo companheirismo, carinho e por tudo o que eu aprendi nesses anos de convívio com todos vocês.

À minha família e amigos agradeço pelo carinho e abraços apertados nos momentos que mais precisei e peço desculpas por não estar presente em alguns momentos importantes da vida de vocês.

À Johnson & Johnson pelas amostras de produtos que foram entregues às gestantes ao longo do estudo.

Finalmente, aos meus pais Irene Bgeginski e Luiz Otávio Bgeginski agradeço pelo incentivo na minha carreira acadêmica, pelo amor e pelo suporte emocional que me deram para que eu conseguisse vencer mais essa etapa!

RESUMO

Introdução: O exercício físico como parte do tratamento do diabetes *mellitus* gestacional (DMG) pode ajudar na manutenção das concentrações da glicemia de jejum. **Objetivos:** Conduzir uma revisão sistemática, com metanálise de ensaios clínicos randomizados, para avaliar o efeito do exercício supervisionado e estruturado ou o efeito do aconselhamento de atividade física, em mulheres com DMG, e comparar ao pré-natal usual para o controle da glicemia. **Métodos:** Os estudos elegíveis foram identificados a partir das bases de dados MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus e SportDiscus até 4 de Junho de 2015. Os dados foram extraídos de ensaios clínicos randomizados que compararam o pré-natal usual ao pré-natal usual somado ao exercício supervisionado e estruturado (pelo menos uma vez na semana) ou ao aconselhamento de atividade física, pelas quais os valores de glicemia de jejum pré e pós-intervenção estavam disponíveis. A metanálise de efeitos randômicos foi conduzida para a diferença entre as médias pós-intervenção da glicemia de jejum. **Resultados:** Foram encontradas 664 publicações, nas quais 82 foram avaliadas pela elegibilidade e oito foram incluídas na análise final. O efeito total do exercício nas concentrações absolutas da glicemia de jejum não foi significativamente diferente ($P = 0,11$) comparado ao pré-natal usual. Entretanto, o aconselhamento de atividade física comparado ao pré-natal usual demonstrou uma redução significativa nas concentrações da glicemia de jejum (diferença da média ponderada $-3,88$ mg/dL, 95% CI $-7,33$ a $-0,42$; I^2 , 48%; P para heterogeneidade $< 0,15$). **Conclusão:** O exercício supervisionado ou o aconselhamento de atividade física em mulheres com DMG não foi significativamente diferente comparado ao pré-natal usual nas concentrações de glicemia de jejum. Visto que o pré-natal usual inclui algum tipo de recomendação de atividade física, estes resultados não são surpreendentes. O aconselhamento de atividade física com o pré-natal usual inclui modificações da dieta que podem motivar as mulheres com DMG a serem mais ativas e aderentes ao aconselhamento nutricional, enquanto que o exercício estruturado pode ser mais difícil de atingir.

PALAVRAS-CHAVE: gestação, diabetes *mellitus* gestacional, exercício físico, glicose sanguínea, insulina, hemoglobina glicada.

ABSTRACT

Background: Exercise as part of the treatment for gestational diabetes mellitus (GDM) may help maintain fasting glucose concentrations. **Objective:** A systematic review with meta-analysis was performed to evaluate the effect of weekly-supervised exercise or physical activity (PA) counseling in GDM women compared to standard care (SC) on glycemic control. **Methods:** Eligible trials were identified from MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus and SportDiscus up to 4 June 2015. Data were retrieved from randomized controlled trials comparing SC with SC plus weekly-supervised (at least once a week) prenatal exercise or PA counseling for which fasting blood glucose (FBG) values pre and post intervention were available. Random-effects meta-analysis was conducted for mean difference in FBG post exercise intervention. **Results:** Our search yielded 664 publications of which 82 were assessed for eligibility. Eight were analyzed and all were included in the meta-analysis. The overall effect of exercise on absolute FBG concentrations was not different ($P=0.11$) compared to SC. However, PA counseling versus SC showed a significant reduction in the absolute FBG concentrations (weighted mean difference -3.88 mg/dL, 95% CI-7.33 to -0.42; I^2 , 48%; P for heterogeneity <0.15). **Conclusions:** Supervised exercise or PA counseling in GDM women was not significantly different compared to SC on FBG concentrations. Since SC includes some type of PA recommendation, these results are not surprising. PA counseling with SC including dietary modifications may help motivate GDM women to be more active and adherent to nutrition advice, while structured exercise may be more difficult to achieve. **KEYWORDS:** Pregnancy, gestational diabetes *mellitus*, physical exercise, blood glucose, insulin, glycosylated hemoglobin

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Sumário dos resultados de buscas em diferentes bases de dados.....	18
Artigo 1- Table 1:	Characteristics of the weekly-supervised exercise and physical activity counseling studies included in the meta-analysis.....	84
Artigo 1- Table 2:	Newborn characteristics of the weekly-supervised exercise and physical activity counseling studies included in the meta-analysis.....	86
Artigo 1- Table S1:	PRISMA checklist.....	87
Artigo 1- Table S2:	Literature search strategy used for the PubMed database.....	89
Artigo 1- Table S3:	Risk of bias of studies included in the meta-analysis: weekly-supervised exercise and physical activity counseling groups.....	90
Artigo 2- Table 1:	Baseline maternal characteristics (mean±SD).....	114
Artigo 2- Table 2:	Fasting blood glucose, insulin, glycosylated hemoglobin and HOMA-IR delta (post-pre intervention) of each participant in control and exercise group.....	115
Artigo 2- Table 3:	Capillary blood glucose values for each participant during follow up.....	116

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Diabetes: fisiopatologia do comprometimento fetal e do recém-nascido.....	29
Figura 2:	Rastreamento do diabetes gestacional.....	33
Figura 3:	Algoritmo dos serviços de endocrinologia e de ginecologia e obstetrícia do Hospital De Clínicas De Porto Alegre para tratamento do diabetes gestacional.....	36
Figura 4:	Escala de percepção subjetiva ao esforço de Borg	42
Artigo 1- Figure 1:	Flow diagram of included studies.....	82
Artigo 1- Figure 2:	Mean weighted difference and 95% confidence interval (CI) in fasting blood glucose (in mg/dl) for weekly-supervised exercise versus prenatal standard care, and physical activity counseling versus prenatal standard care in women diagnosed with gestational diabetes <i>mellitus</i> . Squares represent study-specific estimates; diamonds represent pooled estimates of random-effects meta-analyses.....	83
Artigo 1- Figure S1:	Funnel plot of each trial observations for weekly-supervised exercise and physical activity counseling in fasting blood glucose change.....	91
Artigo 1- Figure S2:	Weighted mean difference and 95% confidence interval (CI) for a) studies with a diet counseling integrated with the exercise intervention, b) aerobic exercise only performed during pregnancy, and c) weekly amount of exercise in fasting blood glucose. Squares represent study-specific estimates; diamonds represent pooled estimates of random-effects meta-analyses.....	92
Artigo 1- Figure S3:	Weighted mean difference and 95% confidence interval (CI) for a) gestational age of delivery, and b) birthweight at delivery for supervised exercise during pregnancy. Squares represent study-specific estimates; diamonds represent pooled estimates of random-effects meta-analyses.....	93
Artigo 1- Figure S4:	Odds ratio and 95% confidence interval (CI) for a) macrosomia (birth weight at birth greater than 4000 g), b) preterm delivery (< 37 weeks of gestation) and c) cesarean delivery for supervised exercise during pregnancy. Squares represent study-specific estimates; diamonds represent pooled estimates of random-effects meta-analyses.....	94

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Novas recomendações para ganho de peso total e taxa de ganho de peso durante a gestação, pelo IMC pré-gestação.	24
Quadro 2:	Descrição dos fatores de risco para diabetes <i>mellitus</i> gestacional em diferentes entidades internacionais: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e <i>American Diabetes Association</i> (ADA).....	31
Quadro 3:	Protocolos diagnósticos de Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional...	33
Quadro 4:	Contraindicações relativas e absolutas do exercício na gravidez.....	37
Quadro 5:	Zonas-alvo de frequência cardíaca modificadas para prescrição de exercício na gestação.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOG -	<i>American Congress of Obstetrics and Gynecology</i>
ADA -	<i>American Diabetes Association</i>
CDC -	<i>Center for Disease Control</i>
CSEP -	<i>Canadian Society for Exercise Physiology</i>
DMG -	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
FEBRASGO-	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
HbA1c -	Hemoglobina glicada
HOMA-IR -	Modelo de avaliação da homeostase
IADPSG -	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
IMC -	Índice de massa corporal
IOM -	<i>Institute of Medicine</i>
ISSHP -	<i>International Society for the study of Hypertension in Pregnancy</i>
PARmed-X -	<i>Physical Activity Readiness Medical Examination for Pregnancy</i>
SDC -	Sociedade Brasileira de Diabetes
TOTG -	Teste oral de tolerância à glicose

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1.	Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	18
2.2.	Adaptações da gestação.....	19
2.3.	Comorbidades na gestação.....	23
2.3.1.	Obesidade.....	23
2.3.2.	Hipertensão.....	25
2.3.3.	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional.....	27
2.4.	Epidemiologia do Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional.....	28
2.4.1.	Implicações.....	28
2.4.2.	Fisiopatologia.....	28
2.4.3.	Prevalência.....	30
2.4.4.	Fatores de Risco para o Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional.....	30
2.4.5.	Rastreamento e Diagnóstico.....	32
2.4.6.	Tratamento do Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional.....	34
2.5.	Exercício Físico na Gestação.....	37
2.5.1.	Prescrição do Exercício na Gestação.....	37
2.6.	Exercício Físico no Tratamento e Manejo do Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional.....	42
2.7.	Justificativa.....	45
3.	OBJETIVOS.....	46
3.1.	Objetivo principal.....	46
3.2.	Objetivos secundários.....	46
4.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
5.	ARTIGO 1.....	59
6.	ARTIGO 2.....	96
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	117
8.	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	120
9.	ANEXOS.....	122
10.	PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	130

1 INTRODUÇÃO

O período gestacional é caracterizado como uma situação que torna a fisiologia feminina extraordinariamente diferente da mulher não-grávida, sendo esta acompanhada por múltiplas adaptações anatômicas e fisiológicas que visam o bem-estar fetal (REZENDE, 1998). Diversas complicações podem ser diagnosticadas e estas podem colocar em risco a saúde materna e fetal. O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é uma complicação comum na gestação, afetando aproximadamente 7% de todas as gestações nos Estados Unidos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004), 7,6% no Brasil, e também é motivo frequente de atendimento no pré-natal especializado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (WEINERT et al., 2010).

O DMG é definido como a intolerância aos carboidratos detectada pela primeira vez na gestação, não considerando-se gravidade ou evolução futura, e é habitualmente diagnosticado no final do segundo ou no início do terceiro trimestre de gestação, quando se acentua a resistência à insulina (THOMPSON et al., 2013). A Organização Mundial da Saúde classifica como DMG tanto o diabetes propriamente dito, como os casos que fora da gestação estariam classificados como tolerância à glicose diminuída, e recomenda que ambos sejam tratados (ALBERTI & ZIMMET, 1998). O DMG tem sido associado a uma aumentada morbidade materna e perinatal, principalmente com a associação da macrossomia fetal (LAZER et al., 1986; LIPSCOMB et al., 1995; ROUSE & OWEN 1999).

O exercício físico para mulheres com DMG tem sido recomendado como uma terapia complementar e não-farmacológica, uma vez que a inatividade física e a vida

sedentária podem colocar a mãe e o feto em risco de doenças através das adaptações gestacionais (MOTTOLA, 2008; THOMPSON et al., 2013; REICHELTL et al., 2002). A participação regular de grávidas em um programa de exercícios físicos é bastante comum, e a mulher grávida deve ingressar em atividades que lhe garantam prazer e bem-estar, desde que ela tenha sido submetida a uma avaliação médica especializada (ARTAL et al., 2003). Gestantes sedentárias com DMG podem ser orientadas a iniciar um programa de caminhadas regulares e/ou de outros exercícios de baixo impacto, e aquelas que já praticavam exercícios físicos regularmente podem manter atividades físicas habituais, evitando exercícios de alto impacto ou que predisponham à perda de equilíbrio (REICHELTL et al., 2002).

Recentemente, HALSE et al. (2014) aplicaram um treinamento aeróbico, em bicicleta ergométrica, em 20 gestantes com DMG e compararam com um grupo controle que só recebeu o pré-natal usual. Os autores verificaram que a concentração de glicemia capilar foi agudamente reduzida em resposta a cada sessão de exercício ($113,51 \pm 14,41$ mg/dL para $88,28 \pm 12,61$ mg/dL, $p < 0,001$), e que o grupo que se exercitou apresentou concentrações de glicemia pós-prandiais menores ao longo de toda a intervenção comparado ao grupo controle.

A associação entre o DMG e o exercício físico está parcialmente descrita na literatura, entretanto, existe uma carência de dados a respeito das respostas da glicemia de jejum e sensibilidade à insulina de gestantes com DMG que realizam exercícios aeróbicos ao longo da gestação. Assim, existem dúvidas em relação aos desfechos neonatais após o treinamento aeróbico nesta população. Para tanto, se espera preencher uma lacuna no conhecimento científico, proporcionando uma nova informação

que possa auxiliar os profissionais de saúde na prescrição de treinamento aeróbico para gestantes com DMG.

O presente documento se apresenta dividido nos seguintes capítulos: marco teórico sobre o exercício físico como tratamento não-farmacológico para o DMG e dois estudos que objetivaram avaliar o efeito do exercício físico no controle glicêmico de gestantes diagnosticadas com DMG.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura foi atualizada em Setembro/2015 e centrou-se nas seguintes palavras-chave: 1) *pregnancy*; 2) *exercise*; 3) *gestational diabetes*; 4) *HOMA index*; 5) *glycated hemoglobin* e 6) *blood glucose*. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (site PubMed), LILACS, Scielo, Web of Science, Scopus e COCHRANE. Também foi consultado o banco de teses da CAPES, cujos termos foram traduzidos para o português: 1) gestação; 2) exercício; 3) diabetes gestacional; 4) índice HOMA; 5) hemoglobina glicada e 6) glicemia. As palavras-chaves foram cruzadas para especificar a busca e o ano de publicação não foi limitado. A tabela 1 resume a estratégia de busca das referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos do estudo. A busca integrando todas as palavras-chaves resultou em nenhum estudo encontrado, portanto, não foi incluída na tabela.

TABELA 1: Sumário dos resultados de buscas em diferentes bases de dados.

PALAVRA-CHAVE	MEDLINE	LILACS	Scielo	Web of Science	Scopus	COCHRANE	CAPES
<i>Pregnancy</i>	805655	19154	3333	311006	916363	26742	965
<i>Exercise</i>	302470	9407	3470	308418	449533	45883	3528
<i>Gestational diabetes</i>	14045	448	22	11940	10354	662	84
<i>HOMA index</i>	6636	28	1	5876	1166	194	98
<i>Glycated hemoglobin</i>	26889	118	19	6589	4645	1119	89
<i>Blood glucose</i>	226606	2749	74	100600	175294	15576	590
<i>Pregnancy AND Exercise</i>	4526	2339	51	2789	6598	745	3528
<i>Pregnancy AND Gestational diabetes</i>	12528	6928	14	7509	9748	686	84
<i>Pregnancy AND HOMA index</i>	250	2	0	195	48	4	98
<i>Pregnancy AND Glycated hemoglobin</i>	161	2	0	170	152	21	89
<i>Pregnancy AND Blood glucose</i>	12507	8152	6	2932	10136	442	590

2.2-Adaptações da gestação

O período gestacional compreende cerca de 280 dias, aproximadamente, 40 semanas contadas a partir do dia da última menstruação. É caracterizado como uma situação que torna a fisiologia feminina extraordinariamente diferente da mulher não-grávida, sendo esta acompanhada por múltiplas adaptações anatômicas e fisiológicas que visam o bem-estar fetal. Tais adaptações iniciam logo após a fertilização, permanecem durante toda a gestação e finalizam quase que totalmente no puerpério e término da lactação (REZENDE, 1998).

Algumas dessas adaptações grávidas incluem o aumento do líquido extracelular, tanto intersticial quanto plasmático, correspondendo de 30 a 45% acima dos valores pré-gravídicos (RUDGE & BEREZOWSKI, 1994). Também ocorre diminuição da resistência vascular periférica, o que contribui para o aumento da capacidade cardiovascular (LUMBERS, 2002). Os valores médios de débito cardíaco, em uma mulher não grávida em repouso, variam entre 4,8 a 6,4 l.min⁻¹ (WILMORE & COSTILL, 2001), porém, durante o período gestacional, observa-se um aumento médio desses valores em torno de 43% (CLARK et al., 1989).

Diversos autores encontraram um aumento da frequência cardíaca nas primeiras quatro semanas de gestação, seguido por um aumento gradual na qual atinge um platô de, aproximadamente, 15 bpm acima dos valores da frequência cardíaca de repouso no estado não-gravídico (GORSKI, 1985; CLAPP, 1985, WOLFE et al., 1989). A respeito do comportamento normal da pressão arterial ao longo da gestação diversos autores sugerem que a pressão arterial, em uma gestação normal, tem a tendência de diminuir

até a metade da gestação e então aumentar até o final, atingindo valores de pressão arterial similares aos do início da gravidez, devido à redução acentuada da resistência vascular periférica (MacGILLIVRAY et al., 1969; CHRISTIANSON, 1976; WILSON et al., 1980; MOONEY et al., 1990; CUGINI et al., 1992; PIVARNIK, 1996; AYALA et al., 1997; CLAPP & CAPELESS, 1997; HERMIDA et al., 2000).

Em relação às alterações gravídicas no sistema respiratório, esta é associada a mudanças consistentes e significativas nos volumes e capacidades pulmonares. O espaço morto fisiológico permanece inalterado (PROWSE & GAENSLER, 1965; SADY et al., 1989; PIVARNIK et al., 1992) e a frequência respiratória altera pouco ou não se altera. O consumo de oxigênio basal aumenta em torno de 10-20% (SADY et al., 1989; SPINNEWIJN et al., 1996; LUMBERS, 2002; PIVARNIK et al., 2002) que, por sua vez, promove um aumento na diferença arteriovenosa de O₂ (DOUGLAS, 2006).

A maior parte da massa ganha durante a gestação é causada pelo útero alargado, que aumenta de 30-110g na mulher não-grávida para 1000g no final da gestação, pelo feto, pelas mamas, pelo aumento do volume de sangue, pelo extravasamento do fluido extracelular e pela retenção de água (DOUGLAS, 2006).

O sistema endócrino sofre adaptações para lidar com o aumento das demandas metabólicas maternas e fetais. Tais adaptações incluem a implantação e a manutenção do início da gravidez, a modificação do sistema materno para suporte nutricional adequado para o desenvolvimento fetal, a preparação para o parto e a lactação (FELDT–RASMUSSEN et al., 2011; TAN & TAN, 2013). A placenta e o feto, em cooperação, secretam uma série de diversos hormônios, que passam para a circulação materna.

Entre os principais hormônios estão a gonadotrofina coriônica humana (hCG), o lactogênio placentário humano (hPL), a tireotrofina coriônica humana (hGT), a adrenocorticotrofina coriônica humana (hCACTH), o estrogênio e a progesterona (DOUGLAS, 2006).

As maiores alterações no metabolismo de carboidratos durante o início da gestação são direcionadas ao aumento do depósito de nutrientes em preparação para o crescimento fetal (BOCKING, 2001). Durante a gravidez, mais especificamente para o final da gestação, quando as concentrações de lactogênio placentário estão mais elevados, o metabolismo energético se modifica, e passa de um estado de predomínio anabólico para predominantemente catabólico. Diminui a disponibilidade de glicose utilizável para o gasto energético, passando os lipídeos a representar a principal fonte de energia.

O aumento das concentrações maternas de estrogênio e progesterona aumenta a hiperplasia das células β pancreáticas e aumenta a secreção de insulina. Como consequência, o depósito de glicogênio tecidual e a utilização de glicose periférica são aumentados, enquanto que a produção hepática de glicose e as concentrações de glicose plasmática diminuem (BOCKING, 2001; DOUGLAS, 2006). O efeito destas mudanças hormonais é promover um estado de resistência à insulina e de aumentar a produção hepática de glicose pela diminuição dos estoques hepáticos de glicogênio (BOCKING, 2001; DOUGLAS, 2006). Esta condição de resistência à ação da insulina torna a gravidez uma condição potencialmente diabetogênica. A produção hepática de glicose aumenta em aproximadamente 30% (LAIN & CATALANO, 2006). A glicose, utilizada como a fonte primária de energia dos tecidos feto-placentários, é

quantitativamente o mais importante substrato que atravessa a placenta. Se as necessidades de glicose fetais não podem ser cumpridas por causa de um estado de hipoglicemia materna ou insuficiência placentária, o feto pode utilizar substratos alternativos, tais como corpos cetônicos derivados de β -oxidação de ácidos graxos (FELDT-RASMUSSEN et al., 2011).

O aumento da glicemia materna associa-se ao aumento da produção de hemoglobina glicada (HbA1c), que tem alta afinidade pelo oxigênio e acarreta menor passagem de oxigênio ao feto, e desenvolve graus variáveis de hipóxia, aumentando a produção de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, a poliglobulia, responsável pela maior ocorrência de icterícia neonatal e trombose de veia renal (FEBRASGO, 2011).

O Modelo de Avaliação da Homeostase, mais conhecido como índice HOMA-IR, representa uma das alternativas à técnica de clampe para avaliação da resistência à insulina, fornecendo uma medida indireta ao avaliar, em condições de homeostase e jejum, a insulina endógena e a glicemia (MATTHEWS et al., 1985). Figura como um método rápido, de fácil aplicação e de baixo custo (VASQUES et al., 2008).

Recentemente, a importância do metabolismo lipídico na gravidez tem sido o grande foco, principalmente devido ao número crescente de mulheres obesas grávidas que desenvolvem bebês grandes para a idade gestacional, apesar de uma tolerância à glicose normal.

2.3 – Comorbidades na gestação

Durante o período gestacional algumas comorbidades podem ser diagnosticadas, como a obesidade, a hipertensão arterial e o diabetes gestacional, comorbidades estas que podem colocar em risco a saúde materna e fetal.

2.3.1 – Obesidade

A epidemia de obesidade é talvez o problema de saúde mais importante atualmente. Sobrepeso (Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 25\text{kg/m}^3$) e obesidade (IMC $\geq 30\text{kg/m}^3$) são definidos como acúmulo de gordura anormal ou excessivo que apresenta risco à saúde, e são fatores de risco para diversas doenças como diabetes, doenças cardiovasculares e câncer (WHO, 2015). Dados mundiais de 2011-2012 do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) indicam que 35,1% dos adultos maiores de 20 anos são obesos e 69,0% têm sobrepeso e obesidade (CDC, 2015).

Nos anos 80 uma teoria chamada “*Developmental Origins of Health and Disease*” (DOHaD) foi desenvolvida. Esta teoria sugere que eventos que ocorrem durante a gestação, como obesidade e diabetes por exemplo, podem ter impacto a longo prazo na saúde dos filhos (BARKER, 1990). Estudos epidemiológicos e em modelos animais indicaram que a obesidade durante a gestação pode causar uma programação metabólica nos fetos, causando o aumento do risco de obesidade (WU & SUZUKI, 2006; BAYOL et al., 2007; BAYOL et al., 2008).

Tanto o excesso de peso quanto o baixo peso podem ser causas de problemas durante a gestação. O peso pré-concepcional idealmente deve estar, no máximo, 15%

acima ou abaixo do peso ideal para a estatura (MARTINS-COSTA et al., 2006). Por isso, mulheres que planejam engravidar devem ser aconselhadas a atingir um status de peso normal antes de engravidarem e devem aderir a diretriz do *Institute of Medicine* (IOM, 2009) para ganho de peso na gestação (Quadro 1). As orientações e recomendações de apoio devem ser utilizadas em conjunto com o bom senso clínico e devem incluir uma discussão entre a mulher e seu médico sobre dieta e exercício (IOM, 2009).

QUADRO 1 – Novas recomendações para ganho de peso total e taxa de ganho de peso durante a gestação, pelo IMC pré-gestação**.

IMC pré-gestação	IMC (kg/m³) (WHO)	Varição do Ganho de Peso Total (kg)	Taxas de Ganho de Peso* no 2º e 3º trimestre (Taxa média em kg/sem)
Baixo peso	< 18,5	12,5 - 18,0	0,5
Peso normal	18,5 – 24,9	11,5 – 16,0	0,4
Sobrepeso	25,0 – 29,9	7,0 – 11,5	0,3
Obeso (inclui todas as classes)	≥ 30,0	5,0 – 9,0	0,2

IMC: Índice de Massa Corporal;

* Os cálculos assumem um ganho de peso de 0,5 – 2 kg no primeiro trimestre.

** Traduzido e adaptado de IOM, 2009.

No entanto, muitas mulheres nunca perdem o peso ganho durante a gestação, colocando-as em um risco aumentado para sobrepeso e obesidade em gestações posteriores e ao longo da vida (ENDRES et al., 2015). O *Stockholm Pregnancy and Weight Development Study* verificou que, das 1423 mulheres avaliadas, 14% estavam pelo menos 5 kg mais pesadas um ano após o parto, comparadas ao seu próprio peso pré-gestação. O ganho de peso excessivo durante a gestação foi determinado como o preditor mais forte para a retenção de peso pós-parto (ROSSNER & OHLIN, 1995).

Em um estudo recente, 774 mulheres americanas foram avaliadas 1, 6 e 12 meses pós-parto e os resultados indicaram que, aproximadamente 75% delas estavam mais

pesadas 12 meses pós-parto do que antes da gestação, sendo que 47,4% retiveram mais do que 4,5 kg e 24,2% mais do que 9 kg (ENDRES et al., 2015). Além disso, o número de mulheres obesas na pré-gestação aumentou de 237 (29,8%) para 320 (41,30%) com 1 ano pós-parto ($p < 0,001$), confirmando que a gestação é um fator de risco para mulheres se tornarem sobrepeso ou obesas.

2.3.2 – Hipertensão

As doenças hipertensivas durante a gestação são a segunda maior causa, após o embolismo, de mortalidade materna nos Estados Unidos, contabilizando quase 15% das mortes. Estas também ocorrem em 6% a 8% das gestações e contribuem significativamente com os natimortos e mortalidade e comorbidade neonatal (NHBPEP, 1990). No Brasil, Gaio et al. (2002) estimaram a incidência desses distúrbios em 7,5%, sendo 4% de hipertensão crônica, 2,3% de pré-eclâmpsia, 0,5% de pré-eclâmpsia/eclâmpsia superposta e 0,7% de hipertensão transitória. Os dados no estado do Rio Grande do Sul, assim como no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, indicam que a doença hipertensiva está entre as causas mais frequentes de óbito materno (MARTINS-COSTA et al., 2006).

Em 2014, o *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP; TRANQUILLI et al., 2014) atualizou a classificação das doenças hipertensivas na gestação. A classificação é descrita como:

1. Hipertensão crônica: se refere a hipertensão antes da gestação. Como muitas mulheres não aferiram a pressão arterial antes da gravidez, na prática, se considera a

pressão arterial do primeiro trimestre para definir se a pressão arterial está normal ou alta nessas mulheres.

2. Hipertensão gestacional: definida como o desenvolvimento da hipertensão de repetição, após 20 semanas de gestação, sem nenhuma das anomalias que definem a pré-eclâmpsia. Esta condição é geralmente benigna, no entanto, pode progredir para pré-eclâmpsia em cerca de 25% dos casos, quando a hipertensão se apresenta antes de 32 semanas.

3. Pré-eclâmpsia – hipertensão de repetição ou superposta à hipertensão crônica: quando a hipertensão é recorrente depois de 20 semanas de gestação, a próxima decisão é saber se isto representa hipertensão gestacional pura ou pré-eclâmpsia. Esta última é diagnosticada pela hipertensão e a coexistência de uma ou mais das seguintes condições de início recente:

a. Proteinúria (proteína/creatinina na urina > 0,3 mg/mg ou > 300 mg/dia ou pelo menos 1 g/L ('2 + ') nas tiras de teste);

b. Outra disfunção orgânica materna: insuficiência renal (creatinina > 1,02 mg/dL); envolvimento do fígado (transaminases elevadas - pelo menos duas vezes o limite superior normal ± dor abdominal no quadrante superior direito ou epigástrica); complicações neurológicas e complicações hematológicas (trombocitopenia – contagem de plaquetas < 150,000/dL, coagulação intravascular disseminada, hemólise);

c. Disfunção uteroplacentária: restrição de crescimento fetal.

4. Hipertensão do avental branco: Na população em geral se reconhece que até um em cada quatro pacientes com pressão arterial elevada na clínica ou no consultório tem hipertensão do avental branco (FRANKLIN et al., 2013). Este diagnóstico pode ser eliminado, em parte, se a pressão arterial for aferida na clínica ou no consultório por uma enfermeira ao invés de um médico, preferencialmente utilizando medidas repetidas. O risco de desenvolvimento da pré-eclâmpsia é estimado em 8% para estas pacientes.

A prevenção da pré-eclâmpsia deve ser uma das principais metas da assistência pré-natal. Assim, o acesso de todas as gestantes à assistência pré-natal com qualidade tem sido a principal arma dos países desenvolvidos em diagnosticar precocemente a pré-eclâmpsia, reduzir a ocorrência de suas complicações e, conseqüentemente, as taxas de morbidade e mortalidade materna e perinatal decorrentes da mesma (FEBRASGO, 2011).

2.3.3 – Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG)

O DMG é outra complicação comum na gestação, afetando aproximadamente 7% de todas as gestações nos Estados Unidos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004) e 7,6% no Brasil, também é motivo frequente de atendimento no pré-natal especializado do Hospital de Clínicas Porto Alegre (WEINERT et al., 2010). É definida como a intolerância aos carboidratos detectada pela primeira vez na gestação (THOMPSON et al., 2013), não se considerando gravidade ou evolução futura e é habitualmente diagnosticado no final do segundo ou no início do terceiro trimestre de gestação, quando se acentua a resistência à insulina. Semelhante ao quadro hipertensivo, o DMG tem sido associado com uma aumentada morbidade materna e

perinatal (resultado dos aumentos nos partos tipo cesarianas e fórceps ou extração à vácuo), principalmente com a associação da macrosomia fetal (LAZER et al., 1986; LIPSCOMB et al., 1995; ROUSE & OWEN 1999).

2.4- Epidemiologia do Diabetes *Mellitus* Gestacional

2.4.1- Implicações

O DMG prediz o diabetes *mellitus* tipo 2, aumentando em até seis vezes o risco de desenvolvimento desta doença (ANNA et al., 2003). Após 10 a 12 anos da gestação índice, o diabetes *mellitus* tipo 2 foi confirmado em 16,7% das portadoras de hiperglicemia gestacional leve e variou de 23,6 a 44,8% nas portadoras de DMG (SILVA et al., 2003).

As consequências fetais do DMG são: Anomalia congênita – associada com controle glicêmico pobre e danos nos órgãos; Macrosomia – peso do recém-nascido \geq 4000g; Hipoglicemia; Hipocalcemia; Doença da membrana de hialina; Apnéia e bradicardia; Parto traumático - distócia de ombro com dano ao plexo braquial e fraturas claviculares; Natimorto (BEGUM, 2013).

2.4.2- Fisiopatologia

A gestação é caracterizada por aumento da resistência periférica à ação insulínica e incremento na produção de insulina pelas células β -pancreáticas. É considerado um estado de resistência à insulina, que pode levar à passagem do estado normal de tolerância à glicose ao de portadora de diabetes. Esse aumento da resistência ocorre em virtude da secreção placentária de hormônios antagônicos à ação da insulina (hormônio lactogênio placentário, de crescimento, cortisol, o estrogênio e a progesterona), e de

enzimas, as insulinasas, que quebram as cadeias de insulina (FEBRASGO, 2011; FIGURA 1). Na vigência do DMG existe uma resposta alterada à insulina, diminuição da supressão hepática da produção de glicose e aumento da produção pós-prandial de ácidos graxos livres.

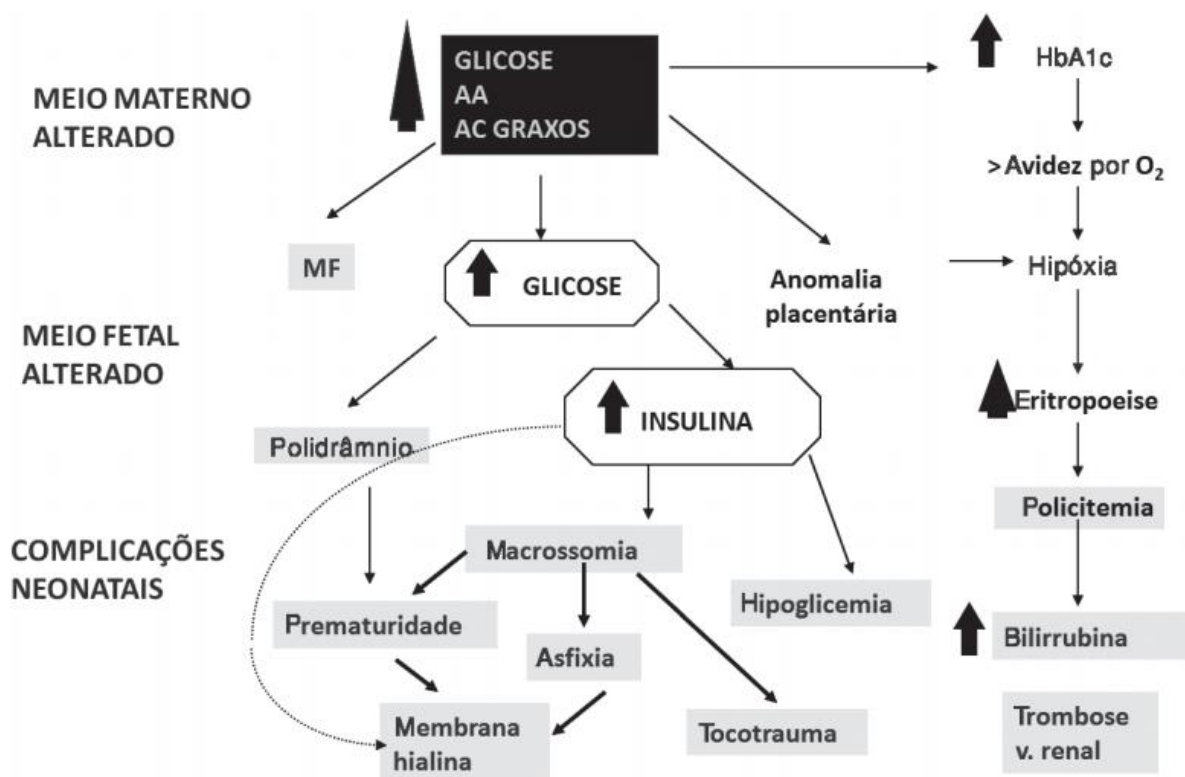


FIGURA 1: Diabetes: fisiopatologia do comprometimento fetal e do recém-nascido (FEBRASGO, 2011).

2.4.3- Prevalência

É diagnosticado em 1 a 14% das grávidas, variando de acordo com a etnia e o método de diagnóstico utilizado. No estudo multicêntrico brasileiro de DMG, a prevalência de DMG foi de 7,6%, sendo que desse percentual, 0,4% ocorreu diabetes e 7,2% corresponderam à tolerância à glicose diminuída (SCHMIDT et al., 2000).

2.4.4– Fatores de Risco para o Diabetes *Mellitus* Gestacional

Os fatores de risco para o desenvolvimento do DMG são similares entre as entidades médicas de diferentes países. Os fatores de risco estão descritos no quadro 2:

QUADRO 2: Descrição dos fatores de risco para diabetes *mellitus* gestacional em diferentes entidades internacionais: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e *American Diabetes Association* (ADA).

FATORES DE RISCO PARA DIFERENTES ENTIDADE INTERNACIONAIS		
FEBRASGO, 2011	SBD, 2014	ADA, 2014
<u>Antecedentes familiares:</u> - História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau	<u>Antecedentes familiares:</u> - História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau	<u>Antecedentes familiares:</u> - História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau
<u>Antecedentes pessoais:</u> - Idade > 25 anos - Hipertensão arterial sistêmica - Obesidade (IMC pré-gravídico ou no primeiro trimestre > 25 kg/m ²) - Antecedente de intolerância à glicose em gestação prévia	<u>Antecedentes pessoais:</u> - Idade de 35 anos ou mais - Sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual - Deposição central excessiva de gordura corporal - Baixa estatura (menos de 1,5m)	<u>Antecedentes pessoais:</u> - Idade = 25 anos - Sobrepeso/ obesidade (IMC > 25kg/m ²)
<u>Antecedentes obstétricos:</u> - Perdas gestacionais de repetição - Diabetes gestacional - Polidrâmnio, macrossomia - Óbito fetal/ neonatal sem causa determinada - Malformação fetal - Hipoglicemia neonatal - Síndrome do desconforto respiratório	<u>Antecedentes obstétricos:</u> - Abortamentos de repetição - Diabetes gestacional - Malformações - Macrossomia - Morte fetal ou neonatal	<u>Antecedentes obstétricos:</u> - Perdas gestacionais de repetição - Diabete gestacional - Polidrâmnio - Macrossomia - Óbito fetal/ neonatal sem causa determinada - Malformação fetal - Hipoglicemia neonatal - Síndrome do desconforto respiratório
<u>Gravidez atual:</u> - Excessivos ganhos ponderais materno e fetal (macrossomia) - Polidrâmnio	<u>Gravidez atual:</u> - Crescimento fetal excessivo - Polidrâmnio - Hipertensão ou pré-eclâmpsia	- Antecedentes de alteração no metabolismo de glicose
- Uso de drogas hiperglicemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, entre outros). - Síndrome dos ovários policísticos		<u>Etnia de risco:</u> - Hispânica; Asiática; Africana; Americano nativo
	- Síndrome de ovários policísticos	

2.4.5- Rastreamento e Diagnóstico

O rastreamento rotineiro do DMG não é uma conduta unânime na comunidade médica mundial. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o rastreamento no 1º trimestre gestacional ou na primeira consulta pré-natal, especialmente para mulheres que apresentarem fatores de risco para o diabetes (OPPERMANN et al., 2011).

Em abril de 2010 foi publicado o consenso da *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) que baseado no estudo HAPO (HAPO, 2008, 2009), recomenda nova estratégia para detecção e diagnóstico da hiperglicemia na gestação (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS, 2010; OPPERMANN et al., 2011). A Segunda Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez (REICHEL, 2002), recomenda o rastreamento universal com a glicemia de jejum – aplicado a todas as gestantes - a partir de 24 a 28 semanas. Indica também que a escolha do ponto de corte da glicemia de jejum para rastreamento - 85 mg/dl ou 90 mg/dl - depende das prioridades de cada serviço: o valor de 85 mg/dl detecta casos mais leves e encaminha um número maior de mulheres ao teste diagnóstico do que o valor de 90 mg/dl (FIGURA 2). As gestantes com rastreamento positivo, mesmo no primeiro trimestre da gestação, serão encaminhadas para realização da curva glicêmica diagnóstica. As diretrizes internacionais ainda não citam o emprego da HbA1c como ferramenta diagnóstica para o DMG, porém observou-se que a medida da HbA1c pode ser indicativa de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (ROWAN et al., 2010; OPPERMANN et al., 2011). No quadro 3 estão descritos os diferentes protocolos mundiais para diagnóstico do DMG.

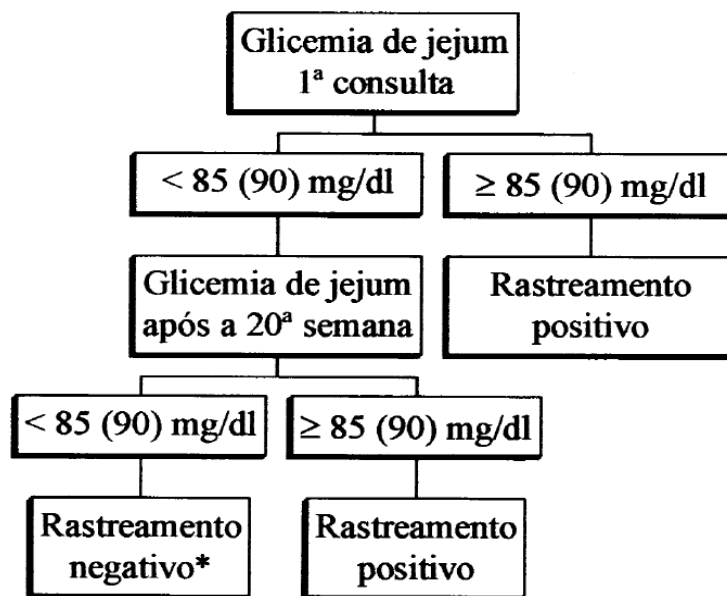


FIGURA 2. Rastreamento do diabetes gestacional (REICHELDT, 2002).

QUADRO 3: Protocolos diagnósticos de Diabetes *Mellitus* Gestacional

AUTOR (ANO)	TESTES DIAGNÓSTICOS	CRITÉRIOS	LIMITES DE GLICEMIA (mg/dL)			
			Jejum	1 hora	2 horas	3 horas
Canadian Diabetes Association (CDA; 2013)	75g TOTG	Pelo menos 1 valor maior ou igual aos limites	≥ 95	≥ 191	≥ 162	-
American Diabetes Association (ADA; 2013)	75g TOTG	Pelo menos 1 valor maior ou igual aos limites	≥ 92	≥ 180	≥ 153	-
Australasia (ADIPS; 1998)	75g TOTG	Pelo menos 1 valor maior ou igual aos limites	≥ 99	-	≥ 144	-
Inglaterra (NICE; 2008)	75g TOTG	Pelo menos 1 valor maior ou igual aos limites	≥ 99	-	≥ 144	-
Organização Mundial da Saúde (WHO; 1999)	75g TOTG	Pelo menos 1 valor maior ou igual aos limites	≥ 126	-	≥ 140	-
IADPSG (2010)	75g TOTG	Pelo menos 1 valor maior ou igual aos limites	≥ 92	≥ 180	≥ 153	-
Ministério da Saúde do Brasil (2010)	75g TOTG	Pelo menos 2 valores maiores ou iguais aos limites	≥ 95	≥ 180	≥ 155	-

TOTG: Teste oral de tolerância à glicose; FONTE: Brasil. Ministério da Saúde, 2010.

2.4.6.– Tratamento do Diabetes *Mellitus* Gestacional

O tratamento do DMG baseia-se em cuidados com a alimentação, com a atividade física, com medicamentos e monitoração metabólica e obstétrica continuadas (OPPERMANN et al., 2011).

A orientação nutricional é a primeira opção de tratamento para o DMG (READER, 2007). A restrição de carboidratos em até 42% das calorias diárias (MAJOR et al., 1998) e a prescrição de dieta com alimentos de baixo índice glicêmico reduzem a necessidade de tratamento farmacológico (MOSES et al., 2009; OPPERMANN et al., 2011). Em um ensaio clínico randomizado, Moses et al. (2009) avaliaram 63 mulheres com DMG que foram alocadas para o grupo dieta de baixo índice glicêmico (n = 31) ou dieta convencional com alto teor de fibras (e alto índice glicêmico; n = 32). Os resultados demonstraram que 59% das mulheres do grupo dieta convencional necessitaram de insulina, comparado a 29% das mulheres do grupo dieta de baixo índice glicêmico ($p = 0,023$). Os desfechos fetais não apresentaram diferenças significativas. Recentemente, foi analisada em uma metanálise a eficácia de intervenções dietéticas nos desfechos maternos e fetais em pacientes com DMG e verificou-se que uma dieta com baixo teor glicêmico foi associada com o uso menos frequente de insulina e menor peso do recém-nascido quando comparadas às dietas controle (VIANA et al., 2014)

No DMG recomenda-se realizar 15 a 30 minutos de atividade física diária (METZGER et al., 2007; READER, 2007), com auto monitoração da atividade fetal e o que seria ideal, monitoramento da glicemia capilar antes e após a atividade (OPPERMANN et al., 2011). Esta abordagem será melhor detalhada na seção 2.4.

(*Exercício físico no tratamento e manejo do diabetes mellitus gestacional*) desta revisão de literatura.

Brevemente, visto que não é o foco desta revisão de literatura, o tratamento farmacológico padrão no DMG é a insulina, por ser eficaz e seguro. Porém a metformina e a glibenclamida são medicamentos recentemente estudados e utilizados (OPPERMANN et al., 2011).

A insulino terapia é indicada nas gestantes que não atingem as metas de controle glicêmico com dieta ou que apresentam falha do tratamento com medicação oral ou ainda, naquelas com preditores de falha do tratamento oral: glicemia de jejum > 140 mg/dL ou glicemia em 2h no TOTG > 200 mg/dL (OPPERMANN et al., 2011). As insulinas humanas (NPH e regular) são as preferidas por sua menor imunogenicidade (METZGER et al., 2007; OPPERMANN et al., 2011). O ajuste das doses de insulina é baseado na monitoração da glicemia capilar diária, que tem como objetivo detectar o controle glicêmico inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento. A *American Diabetes Association* recomenda os seguintes valores para o DMG: glicemia de jejum: < 95 mg/dL; 1h e 2h pós-prandial < 140 mg/dL e < 120 mg/dL, respectivamente (ADA, 2009).

Apesar da efetividade e segurança, a utilização de insulina tem algumas desvantagens, como a aplicação subcutânea, a dor, o desconforto e a inconveniência das injeções (OPPERMANN et al., 2011). Esses fatores devem ser levados em consideração pelos Profissionais de Educação Física no momento de prescrever o exercício físico para esta gestante.

Um algoritmo para auxiliar na prescrição do tratamento do DMG é utilizado nos Serviços de Endocrinologia e de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como indicado na FIGURA 3.

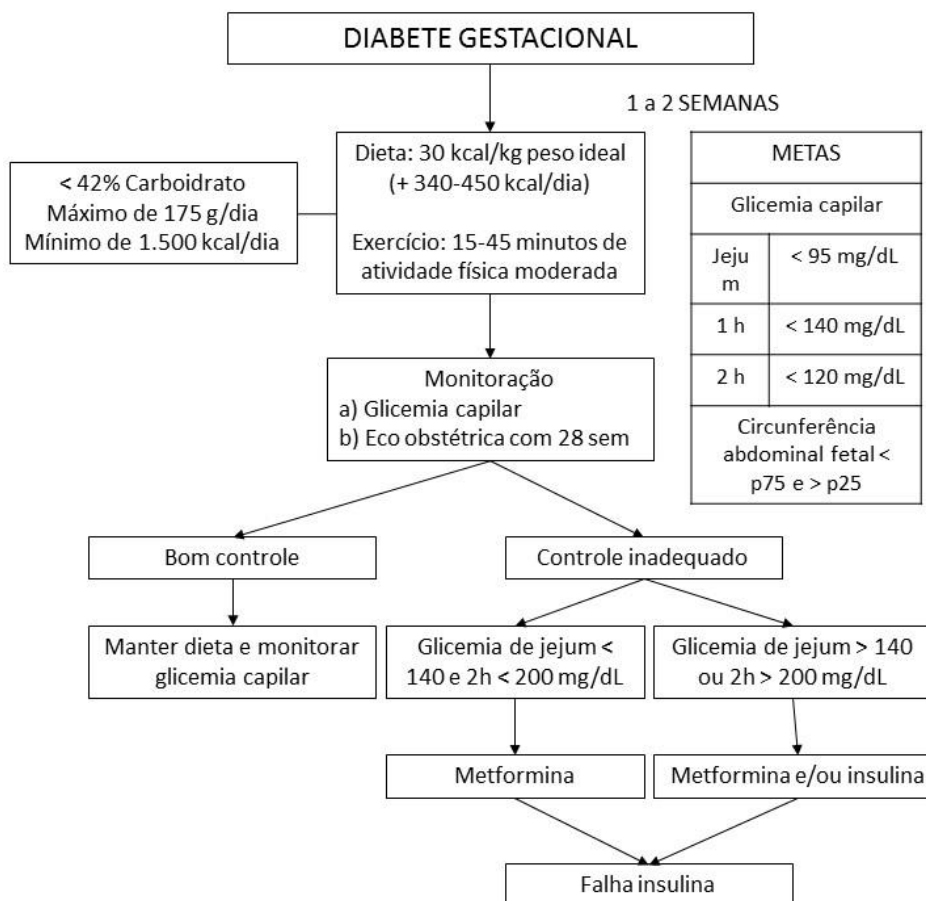


FIGURA 3: Algoritmo dos Serviços de Endocrinologia e de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para tratamento do diabetes gestacional (WEINERT et al., 2010).

2.5 – Exercício Físico na Gestação

2.5.1 – Prescrição do Exercício na Gestação

O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG, 2003) publicou em suas diretrizes as contraindicações, relativas e absolutas, do exercício durante a gravidez (Quadro 4).

QUADRO 4 – Contraindicações relativas e absolutas do exercício na gravidez.

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS	CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none">- Gravidez múltipla (≥ 3 fetos)- Sangramento persistente no 2º e 3º trimestre- Placenta prévia após 26 semanas de gestação- Trabalho de parto prematuro na atual gestação- Ruptura de membranas- Pré-eclâmpsia/ hipertensão induzida pela gravidez- Colo do útero apagado- Crescimento restrito do feto- Diabetes tipo I não controlada, doença da tireóide ou outra desordem séria cardiovascular, respiratória ou sistêmica	<ul style="list-style-type: none">- Gravidez de gêmeos após a 28ª semana- Má nutrição ou desordem alimentar- Anemia (Hb < 100g/L)- Arritmia cardíaca materna não avaliada- Diabetes tipo 1 pouco controlada- Obesidade mórbida extrema- Baixo peso extremo (IMC < 12kg/m²)- Histórico de vida sedentária- Bronquite crônica- Hipertensão não controlada- Limitações ortopédicas- Hipertireoidismo pouco controlado- Fumante

FONTE: Traduzido e adaptado de ACOG (2003).

A avaliação dos riscos associados ao exercício materno pode ser realizada com o *Physical Activity Readiness Medical Examination (PARmed-X) for Pregnancy* (WOLFE & MOTTOLA, 2015). Este instrumento foi desenvolvido pelo *Canadian Society for Exercise Physiology (CSEP)* e é amplamente utilizado em conjunto com as recomendações do ACOG para avaliar a preparação de uma mulher grávida que queira

se exercitar (ACOG, 2003). O PARmed-X facilita a comunicação entre o médico obstetra, o profissional de Educação Física e a mulher grávida. É composto por quatro páginas que incluem um *checklist* pré-exercício que a gestante pode preencher, contraindicações para o exercício que o médico obstetra deve preencher, uma avaliação de saúde que pode ser usada pelo profissional de Educação Física que vai trabalhar com a gestante. Também inclui informações para a prescrição de exercícios aeróbicos, de condicionamento muscular e dia-a-dia mais ativo. Este instrumento foi traduzido e adaptado transculturalmente para o português (BGEGINSKI et al., 2015).

Uma vez que qualquer contraindicação seja eliminada, os programas de exercício deverão depender das gestantes, do nível de aptidão física atual e dos seus objetivos. Ao prescrever exercício para mulheres grávidas, deve-se levar em consideração a frequência, duração, intensidade e o modo de exercício necessário para atingir os melhores benefícios de saúde, evitando os riscos potenciais para a mãe e para o feto. O programa de exercício deve ser modificado ao longo do período gestacional, dependendo sempre das respostas maternas e fetais aos exercícios propostos (WHITE, 1992; CLAPP, 1994; STEVENSON, 1997) e as gestantes devem ser encorajadas a escolher atividades que minimizem o risco de perda de equilíbrio e o trauma fetal (DAVIES et al., 2003). As diretrizes recomendam que 30 minutos diários de exercício sejam realizados, desde que não sejam realizados todos os dias da semana para a maioria das gestantes (ARTAL et al., 2003; EVENSON et al., 2014), e só devem ser realizados na total ausência de qualquer anormalidade, mediante avaliação médica especializada (LEITÃO et al., 2000; ACOG, 2003).

Os objetivos da prática de exercício físico em gestantes são, principalmente, a manutenção da aptidão física e da saúde, a diminuição de sintomas gravídicos, a diminuição da tensão no parto, e uma recuperação no pós-parto imediato mais rápida. Outros benefícios da atividade física na gestante são o auxílio no retorno venoso, prevenindo o aparecimento de varizes de membros inferiores, e a melhora nas condições de irrigação da placenta (LEITÃO et al., 2000). Também tem sido sugerido que, menores intervenções médicas, por exemplo, intervenções com ocitocina, fórceps e cesareana, têm sido necessárias para as mulheres que se exercitaram durante toda a gestação (CLAPP, 1994). Santos et al. (2005), através de ensaio clínico randomizado de treinamento aeróbico, na intensidade correspondente ao primeiro limiar ventilatório, de três horas semanais, em gestantes sedentárias e com sobrepeso, concluíram que é possível aumentar a capacidade aeróbica submáxima através de um programa seguro e eficaz.

Poucas pesquisas têm sido realizadas em relação aos benefícios da saúde mental na participação continuada em esportes durante a gestação. Entretanto, estes estudos concluem que a participação continuada em esportes e atividades físicas são benéficos em termos de saúde mental e bem-estar emocional (particularmente auto-estima), durante a gravidez e no pós-parto (WOLFE et al., 1989; CLAPP, 1994; STERNFIELD, 1997), assim como diminui a incidência de depressão e ansiedade na mulher grávida (WOLFE et al., 1989; GOODWIN, et al., 2000) e mantém a estabilidade no humor entre o segundo e terceiro trimestres gestacionais (POUDEVIGNE & O'CONNOR, 2005).

O exercício pode melhorar o senso de controle do corpo da mulher, em situações que ela tem um controle reduzido. Muitas mulheres subjetivamente sentem que seus

trabalhos de parto são mais fáceis e que elas se recuperam mais rapidamente no pós-parto (WOLFE et al., 1989), assim como relatam poucos sintomas físicos da gestação, por exemplo, náusea, azia, câibras e insônia (STEVENSON, 1997).

Caminhada, ciclismo estacionário, exercícios aquáticos e aeróbicos de baixo impacto são as modalidades preferidas de exercício para gestantes, visto que envolvem grandes grupos musculares e têm um potencial mínimo de trauma para a mãe e o feto (DAVIES et al., 2003). Atividades que suportam o peso corporal, como a bicicleta ergométrica e a natação podem ser uma opção segura e eficaz, quando comparadas à caminhada. Essas modalidades minimizam as limitações fisiológicas específicas da gravidez para o exercício materno, tais como dor lombar, dor pélvica posterior e dor nas articulações sacro-ilíacas, bem como alivia as dificuldades de equilíbrio e o risco de lesão associado com o aumento do ganho de peso e as mudanças no centro de gravidade (IRELAND & OTT, 2000).

Em relação à intensidade do exercício, gestantes são incentivadas a se exercitar em uma intensidade moderada (ACOG, 2003), o que equivale a um equivalente metabólico de 3-6 MET's. Alternativamente, zonas-alvo de frequência cardíaca modificadas foram desenvolvidas pelo CSEP (WOLFE & MOTTOLA, 2015; MOTTOLA et al., 2006; DAVENPORT et al., 2008), representando 60-80% da capacidade aeróbica máxima prevista para a idade, e podem fornecer um método simplificado de monitorar a intensidade do exercício durante a gravidez (QUADRO 5):

QUADRO 5: Zonas-alvo de frequência cardíaca modificadas para prescrição de exercício na gestação.

IDADE MATERNA (anos)	NÍVEL DE APTIDÃO FÍSICA OU IMC	FAIXA DE FREQUÊNCIA CARDÍACA (batimentos/minuto)
-------------------------	-----------------------------------	---

Menos de 20	-	140-155
20-29	Baixa	129-144
	Ativa	135-150
	Condicionada	145-160
	IMC >25 kg m ⁻²	102-124
30-39	Baixa	128-144
	Ativa	130-145
	Condicionada	140-156
	IMC >25 kg m ⁻²	140-156
		101-120

IMC: Índice de Massa corporal.

Levando em conta a variabilidade da frequência cardíaca materna, medidas adicionais podem ser utilizadas, em conjunto com a frequência cardíaca, para monitorar a intensidade do exercício durante a gravidez. Estas incluem a escala de Percepção Subjetiva de Esforço (FIGURA 4; BORG, 1982), para o qual é indicado que mulheres grávidas devam exercitar-se entre 12-14, "um pouco intenso", na escala 6-20, e o "teste da fala", no qual a gestante deve ser capaz de sustentar uma conversa durante o exercício (DAVIES et al., 2003).

ESCALA RPE DE BORG	
6	Sem nenhum esforço
7	
8	Extremamente leve
9	Muito leve
10	
11	Leve
12	
13	Um pouco intenso
14	
15	Intenso (pesado)
16	
17	Muito intenso
18	
19	Extremamente intenso
20	Máximo esforço

Escala RPE de Borg|
 © Gunnar Borg, 1970, 1985, 1994, 1998

FIGURA 4: Escala de Percepção Subjetiva ao Esforço de Borg

2.6 – Exercício Físico no Tratamento e Manejo do Diabetes *Mellitus* Gestacional

O treinamento aeróbico e o de força são recomendados pelas diretrizes internacionais para mulheres com DMG como uma terapia complementar e não-farmacológica, uma vez que a inatividade física e a vida sedentária podem colocar a mãe e o feto em risco de doenças através das adaptações gestacionais (MOTTOLA, 2008). Além disso, a prática de exercício durante a gestação também está relacionada com a prevenção da hipertensão e do diabetes tipo 2 pós-gestação, visto que ajuda a evitar o ganho excessivo de peso (MOTTOLA et al., 2010). Pacientes sedentárias podem ser orientadas a iniciar um programa de caminhadas regulares e/ou de outros exercícios de baixo impacto e aquelas que já praticavam exercícios regularmente podem manter atividades físicas habituais, evitando exercícios de alto impacto ou que predisponham à perda de equilíbrio (REICHELT et al., 2002).

Uma revisão Cochrane examinou o efeito de programas de exercícios em relação ao pré-natal usual ou a outras terapias, em mulheres com DMG, e concluiu que não houve diferença significativa entre o exercício e o grupo comparador na idade gestacional de parto, nas taxas de parto pré-termo (< 37 semanas de gestação), parto cesariana, natimortos, macrossomia (> 4000g) e APGAR < 7 aos 5 minutos, no uso de terapia com insulina e no peso do bebê ao nascer (CEYSENS et al., 2006). Os autores concluíram que não há evidências suficientes para recomendar ou desaconselhar, gestantes diabéticas para participar de programas de exercícios, e que mais estudos, com maior

tamanho amostral, envolvendo mulheres com DMG e, eventualmente, diabetes do tipo 1 e 2, são necessários para avaliar esta intervenção.

Considerando que a revisão Cochrane anteriormente citada não avaliou os desfechos glicêmicos, Portella et al. (2014) conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de verificar o efeito de diferentes tipos de treinamento físico no manejo e tratamento do DMG, principalmente sobre o controle glicêmico, as necessidades de insulina e os desfechos maternos e neonatais. Os autores localizaram 661 estudos sobre esta temática e incluíram seis estudos na análise final. O exercício aeróbico foi o escolhido na maioria dos estudos incluídos. Treinamentos aeróbicos e de força, com três sessões semanais, variando entre 20 e 45 minutos e com intensidade moderada (50% a 70% $VO_{2máx}$ ou percepção subjetiva de esforço) foram os que apresentaram melhores resultados para o controle glicêmico.

No que diz respeito ao efeito do treinamento aeróbico no controle glicêmico do DMG, Jovanovic-Peterson et al. (1989), encontraram menores valores percentuais de hemoglobina glicada para o grupo tratado com dieta e exercício (pré intervenção: 4,83% \pm 0,33%; pós intervenção: 4,16% \pm 0,28%), em comparação ao grupo tratado somente com dieta (pré intervenção: 4,86% \pm 0,39%; pós intervenção: 4,67% \pm 0,25%; $p < 0,001$). Avery et al. (1997) não encontraram diferença significativa entre os grupos dieta padrão e exercício. Em relação ao uso de insulina, três estudos (JOVANOVIC-PETERSON et al., 1989; AVERY et al., 1997; ARTAL et al., 2007) relataram não haver diferença entre os grupos intervenção e controle para esta variável. Em relação ao efeito do treinamento de força no controle glicêmico, apenas dois estudos (BRANKSTON et al., 2004; de

BARROS et al., 2010) foram encontrados e relataram que a exigência de insulina foi menor no grupo intervenção, comparada ao grupo controle ($p < 0,05$).

Recentemente, HALSE et al. (2014) aplicaram um treinamento aeróbico, em bicicleta ergométrica, em 20 gestantes com DMG e compararam com um grupo controle que só recebeu o pré-natal usual. Os autores verificaram que a concentração de glicemia capilar foi agudamente reduzida em resposta a cada sessão de exercício ($113,51 \pm 14,41$ mg/dL para $88,28 \pm 12,61$ mg/dL, $p < 0,001$), e que o grupo que se exercitou apresentou concentrações de glicemia pós-prandiais menores ao longo de toda a intervenção comparado ao grupo controle.

Importante salientar que episódios de hipoglicemia podem ocorrer durante a realização do exercício físico e podem ser manejados seguindo os seguintes passos: 1) Confirmar o diagnóstico com medida de glicose capilar (< 70 mg/dL); 2) Em mulheres que se encontram conscientes, oferecer 1 copo de suco de laranja ou o equivalente a 10-15g de carboidratos de absorção rápida; 3) Resolvido o episódio agudo, seguir com a ingestão de alimentos com conteúdo maior de carboidratos de absorção mais lenta para prevenir a recorrência da hipoglicemia; 4) Em mulheres inconscientes, aplicar glucagon subcutâneo (OPPERMANN et al., 2011).

A presente revisão de literatura visou abordar os aspectos fisiológicos da gestação, das comorbidade gestacionais, em especial o DMG, e as adaptações que ocorrem quando gestantes, com ou sem diagnóstico de DMG, são submetidas a esforço físico. Além de ser muito escasso na literatura, esse tema é muito amplo e de difícil estudo, pois, esta é uma população que necessita de cuidados especiais.

Dessa forma, ao serem observadas lacunas nesta área do conhecimento, desenhou-se um experimento e uma metanálise que pretendem preencher um espaço científico que ainda carece de maiores esclarecimentos.

2.7-Justificativa

A associação entre o DMG e o exercício físico está parcialmente descrito na literatura. Como descrito anteriormente, o exercício físico tem sido prescrito para mulheres com DMG como parte do tratamento, para controlar a glicemia. Entretanto, existe uma carência de dados na literatura, a respeito das respostas da glicemia de jejum e sensibilidade à insulina de gestantes com DMG que realizam exercícios aeróbicos ao longo da gestação. Assim como, existem dúvidas em relação aos desfechos neonatais após o treinamento aeróbico nesta população. Para tanto, com esta tese se espera preencher uma lacuna no conhecimento científico, proporcionando aos profissionais da área da saúde uma nova informação que possa auxiliá-los na prescrição de treinamento aeróbico para gestantes com DMG.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Estudo 1: Conduzir uma revisão sistemática, com metanálise de Ensaio Clínico Randomizado, para avaliar o efeito do exercício supervisionado semanalmente e estruturado e o efeito do aconselhamento de atividade física, em mulheres com DMG, e comparar ao pré-natal usual para o controle da glicemia.

Estudo 2: Verificar o comportamento da hemoglobina glicada (HbA1c) e do Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA) de gestantes com DMG após um treinamento aeróbico em bicicleta ergométrica.

3.2 Objetivos secundários

Estudo 1:

a) Avaliar o efeito do exercício supervisionado semanalmente e do aconselhamento de atividade física na glicemia de jejum, da idade gestacional de parto, no peso do bebê ao nascer, nas taxas de bebês macrossômicos (maiores do que 4000 g) e de parto cesariana.

b) Realizar uma análise de sensibilidade para avaliar a glicemia de jejum para os estudos que apresentaram um aconselhamento dietético integrado à intervenção com exercício, para os estudos que apresentaram apenas exercício do tipo aeróbico e, para os estudos que apresentaram volumes semanais de exercício de até 100 min/sem ou maiores do que 100 min/sem.

Estudo 2:

a) Avaliar, através de ensaio clínico randomizado, o efeito de um programa regular de exercício aeróbico ao longo da gestação sobre variáveis maternas e perinatais em gestantes com DMG, utilizando exercício submáximo em bicicleta ergométrica.

b) Avaliar e comparar os seguintes desfechos maternos: Glicemia capilar e HbA1c pré e pós-treinamento, tipo de parto, idade gestacional do parto, % parto pré-termo (< 37 semanas).

c) Avaliar os seguintes desfechos perinatais: APGAR no primeiro e quinto minuto pós-nascimento, peso e estatura neonatal.

4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1. ACOG Committee Opinion N° 267. Exercise during pregnancy and the postpartum period. *Clin. Obstet. Gynecol.* 46(2): 496-499, 2003.
2. ALBERTI, K.G.M.M. & ZIMMET, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 15(7): 539-553, 1998.
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 32(Suppl. 1): S13-S61, 2009.
4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 27(Suppl. 1): S88-S90, 2004.
5. ANNA, V.; van der PLOEG, H.P.; CHEUNG, N.W.; HUXLEY, R.R.; BAUMAN, A.E. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care.* 31(12): 2288-2293, 2008.
6. ARTAL, R.; CATANZARO, R.B.; GAVARD, J.A.; MOSTELLO, D.J.; FRIGANZA, J.C. A lifestyle intervention of weight-gain restriction: diet and exercise in obese women with gestational diabetes mellitus. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 32(3): 596-601, 2007.
7. ARTAL, R.; O'TOOLE, M.; WHITE, S. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and postpartum period. *Br. J. Sports Med.* 37(1): 6-12, 2003.
8. AVERY, M.D.; LEON, A.S.; KOPHER, R.A. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.* 89(1): 10-15, 1997.
9. AYALA, D.E.; HERMIDA, R.C.; MOJÓN, A.; FERNÁNDEZ, J.R.; IGLESIAS, M. Circadian blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension.* 30(3 pt 2): 603-610, 1997.

10. BARKER, D.J. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 301(6761): 1111, 1990.
11. BAYOL, S.A.; FARRINGTON, S.J.; STICKLAND, N.C. A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br. J. Nutr.* 98(4): 843-851, 2007.
12. BAYOL, S.A.; SIMBI, B.H.; BERTRAND, J.A.; STICKLAND, N.C. Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. *J. Physiol.* 586(13): 3219-3230, 2008.
13. BEGUM, M.R. GDM: Management recommendations during pregnancy. In: SOBREVIA, I. (ed). *Gestational Diabetes - Causes, Diagnosis and Treatment*. InTech. Croatia. 2013.
14. BGEGINSKI, R.; SCHUCH, F.B.; MOTTOLA, M.F.; RAMOS, J.G.L. Translation and cross-cultural adaptation of the PARmed-X for pregnancy into Brazilian Portuguese. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* Ahead of print. 2015.
15. BOCKING, A.L. Maternal adaptations to pregnancy. In: Harding R, & Bocking AD (eds). *Fetal growth and development*. Cambridge University Press. 2001. p. 224.
16. BORG, G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 14(5): 377-381, 1982.
17. BRANKSTON, G.N.; MITCHELL, B.F.; RYAN, E.A.; OKUN, N.B. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190(1): 188-193, 2004.
18. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p.*
19. CENTER OF DISEASE CONTROL (CDC). *Obesity and Overweight*. 2015. Disponível on line em: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm>. Acesso em 12 de Outubro de 2015.

20. CEYSENS, G.; ROUILLER, D.; BOULVAIN, M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3: CD004225, 2006.
21. CHRISTIANSON, R.E. Studies on blood pressure during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125(4): 509-513, 1976.
22. CLAPP, J.; CAPELESS, E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am. J. Cardiol.* 80(11): 1469-1473, 1997.
23. CLAPP III, J.F. A clinical approach to exercise during pregnancy. *Clin. Sports Med.* 13(2): 443-458, 1994.
24. CLAPP, J.F. Maternal heart rate in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 15(152): 659-60, 1985.
25. CLARK, S.L.; COTTON, D.B.; LEE, W.; BISHOP, C.; HILL, T.; SOUTHWICK, J.; PIVARNIK, J.; SPILLMAN, T.; DEVORE, G.R.; PHELAN, J. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161(6 pt 1): 1439-1342, 1989.
26. CUGINI, P.; DI PALMA, L.; BATTISTI, P.; LEONE, G.; PACHI, A.; PAESANO, R.; MASELLA, C.; STIRATI, G.; PIERUCCI, A.; ROCCA, A. R. Describing and interpreting 24-hour blood pressure patterns in physiologic pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166(1): 54-60, 1992.
27. DAVENPORT, M.H.; CHARLESWORTH, S.; VANDERSPANK, D.; SOPPER, M.M.; MOTTOLA, M.F. Development and validation of exercise target heart rate zones for overweight and obese pregnant women. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 33(5): 984-989, 2008.
28. DAVIES, G.A.L.; WOLFE, L.A.; MOTTOLA, M.F.; MACKINNON. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: Exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can. J. Appl. Physiol.* 28(3): 329-341, 2003.
29. de BARROS, M.C.; LOPES, M.A.B.; FRANCISCO, R.P.V.; SAPIENZA, A.D.; ZUGAIB, M. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 203(6): 551-556, 2010.

30. DOUGLAS, C.R. Tratado de Fisiologia – Aplicada às Ciências Médicas. Guanabara Koogan, 2006.
31. ENDRES, L.K.; STRAUB, H.; MCKINNEY, C.; PLUNKETT, B.; MINKOVITZ, C.S.; SCHETTER, C.D.; RAMEY, S.; WANG, C.; HOBEL, C.; RAJU, T.; SHALOWITZ, M.U. Postpartum weight retention risk factors and relationship to obesity at 1 year. *Obstet. Gynecol.* 125(1): 144-152, 2015.
32. EVENSON, K.R.; BARAKAT, R.; BROWN, W.J.; DARGENT-MOLINA, P.; HARUNA, M.; MIKKELSEN, E.M.; MOTTOLA, M.F.; OWE, K.M.; ROUSHAM, E.K.; YEO, S. Guidelines for physical activity during pregnancy: comparisons from around the world. *Am. J. Lifestyle Med.* 8(2): 102-121, 2014.
33. FELDT–RASMUSSEN, U. & MATHIESEN, E.R. Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 25(6): 875–884, 2011.
34. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Diabetes mellitus gestacional. In: Manual de orientação da gestação de alto risco. 2011. p47-63.
35. FRANKLIN, S.S.; THIJIS, L.; HANSEN, T.W.; O'BRIEN, E.; STAESSEN, J.A. White-coat hypertension: new insights from recent studies. *Hypertension.* 62(6): 982–987, 2013.
36. GAIO, D.S.; SCHMIDT, M.I.; DUNCAN, B.B.; NUCCI, L.B.; MATOS, M.C.; BRANCHTEIN, L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens. Pregnancy.* 20(3): 269-281, 2002.
37. GOODWIN, A.; ASTBURY, J.; McMEEKEN, J. Body image and psychological well-being in pregnancy. A comparison of exercisers and non-exercisers. *Aus. NZ. J. Obstet. Gynaecol.* 40(4): 442-447, 2000.
38. GORSKI, J. Exercise during pregnancy: maternal and fetal responses. A brief review. *Med. Sci. Sports Exerc.* 17(4): 407-416, 1985.

39. HALSE, R.E.; WALLMAN, K.E.; NEWNHAM, J.P.; GUEKLI, K.J. Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 46(9): 1702–1709, 2014.
40. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP; METZGER, B.E.; LOWE, L.P.; DYER, A.R.; TRIMBLE, E.R.; CHAOVARINDR, U.; COUSTAN, D.R.; HADDEN, D.R.; McCANCE, D.R.; HOD, M.; McINTYRE, H.D.; OATS, J.J.; PERSSON, B.; ROGERS, M.S.; SACKS, D.A. Hyperglycemia and adverse outcomes. *N. Engl. J Med.* 358(19): 1991-2002, 2008.
41. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Hyperglycemia and adverse outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes.* 58(2): 453-459, 2009.
42. HERMIDA, R.C.; AYALA, D.; MOJÓN, A.; FERNÁNDEZ, J.; ALONSO, I.; SILVA, I.; UCIENDA, R.; IGLESIAS, M. Blood pressure patterns in normal pregnancy, gestational hypertension, and preeclampsia. *Hypertension.* 36(2): 149-158, 2000.
43. INSTITUTE OF MEDICINE. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
44. INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL; METZGER, B.E.; GABBE, S.G.; PERSSON, B.; BUCHANAN, T.A.; CATALANO, P.A.; DAMM, P.; DYER, A.R.; LEIVA, A.D.; HOD, M.; KITZMILER, J.L.; LOWE, L.P.; McINTYRE, H.D.; OATS, J.J.; OMORI, Y.; SCHMIDT, M.I. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 33(3): 676-682, 2010.
45. IRELAND, M.L. & OTT, S.M. The effects of pregnancy on the musculoskeletal system. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 372: 169-179, 2000.
46. JOVANOVIĆ-PETERSON, L.; DURAK, E.P.; PETERSON, C.M. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161(2): 415-419, 1989.

47. LAIN, K.Y. & CATALANO, P.M. Factors that affects maternal insulin resistance and modify fetal growth and body composition. *Metab. Synd. Relat. Disord.* 4(2): 91–100, 2006.
48. LAZER, S.; BIALE, Y.; MAZOR, M.; LEWENTHAL, H.; INSLER, V. Complications associated with the macrosomic fetus. *J. Reprod. Med.* 31(6): 501–505, 1986.
49. LEITÃO, B.M.; LAZZOLI, J.K.; OLIVEIRA, M.A.B.; NÓBREGA, A.C.L.; SILVEIRA, G.G.; CARVALHO, T.; FERNANDES, E.O.; LEITE, N.; AYUB, A.V.; MICHELS, G.; DRUMMOND, F.A.; MAGNI, J.R.T.; MACEDO, C.; DE ROSE, E.H. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: Atividade Física e Saúde na Mulher. *Rev. Bras. Med. Esporte.* 6(6): 215-220, 2000.
50. LIPSCOMB, K.R.; GREGORY, K.; SHAW, K. The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 g: Los Angeles County + University of Southern California experience. *Obstet. Gynecol.* 85(4): 558–564, 1995.
51. LUMBERS, E.R. Exercise in Pregnancy: Physiological Basis of Exercise Prescription for the Pregnant Woman. *J. Sci. Med. Sport.* 5(1): 20-31, 2002.
52. MaCGILLIVRAY, I.; ROSE, G.A.; ROWE, B. Blood pressure survey in pregnancy. *Clin. Sci.* 37(2): 395-407, 1969.
53. MAJOR, C.A.; HENRY, M.J.; De VECIANA, M.; MORGAN, M.A. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.* 91(4): 600-604, 1998.
54. MARTINS-COSTA, S.; RAMOS, J.G.L.; BARROS, E.; VETORAZZI, J.; BRIETZKE, E. Doença hipertensiva na gravidez. In: Freitas, F.; Martins-Costa, S.H.; Ramos, J.G.L.; Magalhães, J.A. *Rotinas em Obstetrícia* 5^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006. p.388-406.
55. MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 28(7): 412-419, 1985.

56. METZGER BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin. Obstet. Gynecol.* 50(4): 972–979, 2007.
57. MOONEY, P.; DALTON, K.J.; SWINDELLS, H.E.; RUSHANT, S.; CARTWRIGHT, W.; JUETT, D. Blood Pressure measured telemetrically from home throughout pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163(1 pt 1): 30–36, 1990.
58. MOSES, R.G., BARKER, M.; WINTER, M.; PETOCZ, P.; BRAND-MILLER, J.C. Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus?: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 32(6): 996-1000, 2009.
59. MOTTOLA, M.F.; DAVENPORT, M.H.; BRUN, C.R.; INGLIS, S.D.; CHARLESWORTH, S.; SOPPER, M.M. VO₂ peak prediction and exercise prescription for pregnant women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 38(8): 1389-1395, 2006.
60. MOTTOLA, M.F.; GIROUX, I.; GRATTON, R.; HAMMOND, J.A.; HANLEY, A.; HARRIS, S.; McMANUS, R.; DAVENPORT, M.H.; SOPPER, M.M. Nutrition and exercise prevent excess weight gain in overweight pregnant women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 42(2): 265-272, 2010.
61. MOTTOLA, M.F. The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 8(4): 299-304, 2008.
62. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP (NHBPEP). Report on high blood pressure in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163(5 pt 1): 1689-1712, 1990.
63. OPPERMAN, M.K.R.; WEINERT, L.S.; REICHEL, A.J. Diabete e gestação. In: Freitas, F.; Martins-Costa, S.H.; Ramos, J.G.L.; Magalhães, J.A (eds). *Rotinas em Obstetrícia 5ª ed.* Porto Alegre: Artes Médicas, 2011. p.567-589.
64. PIVARNIK, J.M.; LEE, W.; SPILLMAN, T.; CLARK, S.L.; COTTON, D.B.; MILLER, J.F. Maternal respiration and blood gases during aerobic

- respiration performed at moderate altitude. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24(8): 868-872, 1992.
65. PIVARNIK, J.M. Cardiovascular responses to aerobic exercise during pregnancy and postpartum. *Semin. Perinatol.* 20(4): 242-249, 1996.
66. PIVARNIK, J. M.; STEIN, A. D.; RIVERA, J. M. Effect of pregnancy on heart rate/oxygen consumption calibration curves. *Med. Sci. Sports Exerc.* 34(5): 750-755, 2002.
67. PORTELLA, E.G.; BGEGINSKI, R.; KRUEL, L.F.M. Treinamento aeróbico e de força no tratamento do diabetes gestacional: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde*; 19(4): 400-409, 2014.
68. POUDEVIGNE, M.S. & O'CONNOR, P.J. Physical activity and mood during pregnancy. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37(8): 1374-1380, 2005.
69. PROWSE, C.M. & GAENSLER, E.A. Respiratory and acid-base changes during pregnancy. *Anesthesiology.* 26: 381-392, 1965.
70. READER, D.M. Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. *Diabetes Care.* 30(suppl 2):S188-S193, 2007.
71. REICHEL, A.J. Recomendações da 2a. Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 46(5): 574-581; 2002.
72. REZENDE, J. *Obstetrícia.* 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
73. RÖSSNER, S. & OHLIN, A. Pregnancy as a risk factor for obesity: lessons from the Stockholm Pregnancy and Weight Development Study. *Obes. Res.* 3(Suppl 2): 267s-275s, 1995.
74. ROUSE, D.J. & OWEN, J. Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography – A Faustian bargain? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 181(2): 332-338, 1999.
75. ROWAN, J.A; GAO, W.; HAGUE, W.M.; McINTYRE, H.D. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. *Diabetes Care.* 33(1): 9-16, 2010.
76. RUDGE, M.V.C. & BEREZOWSKI, A.T. Adaptação do organismo materno à gravidez. In: NEME, B. *Obstetrícia Básica.* São Paulo: Sarvier, 1994.

77. SADY, S.P.; CARPENTER, M.W.; THOMPSON, P.D.; SADY, M.A.; HAYDON, B.; COUSTAN, D.R. Cardiovascular response to cycle exercise during and after pregnancy. *J. Appl. Physiol.* 66(1): 336-341, 1989.
78. SANTOS, I.A.; STEIN, R.; FUCHS, S.C.; DUNCAN, B.B.; RIBEIRO, J.P.; KROEFF, L.R.; CARBALLO, M.T.; SCHIDT, M.I. Aerobic exercise and submaximal functional capacity in overweight pregnant woman: a randomized trial. *Obstet. Gynecol.* 106(2): 243-249, 2005.
79. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
80. SCHMIDT, M.I.; MATOS, M.C.; REICHEL, A.J.; FORTI, A.C.; DE LIMA, L.; DUNCAN, B.B. Prevalence of gestational diabetes mellitus--do the new WHO criteria make a difference? Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabet. Med.* 17(5):376-380, 2000.
81. SILVA, M.R.; CALDERON, I.D.E.M.; GONÇALVES, L.C.; ARAGON, F.F.; PADOVANI, C.R.; PIMENTA, W.D.E.P. Occurrence of diabetes mellitus in women with prior gestational hyperglycemia. *Rev. Saúde Pública.* 37(3): 345-350, 2003.
82. SPINNEWIJN, W.E.M.; WALLENBURG, H.C.S.; STRUIJK, P.C.; LOTGERING, F.K. Peak ventilatory responses during cycling and swimming in pregnant and nonpregnant woman. *J. Appl. Physiol.* 81(2):738-742, 1996.
83. STERNFELD, B. Physical activity and pregnancy outcome: review and recommendations. *Sports Medicine.* 23(1): 33-47, 1997.
84. STEVENSON, L. Exercise in pregnancy Part 2: recommendations for individuals. *Can. Fam. Physician.* 43: 107-111, 1997.
85. TAN, E.K. & TAN, E.L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 27(6):791–802, 2013.
86. THOMPSON, D., BERGER, H.; FEIG, D.; GAGNON, R.; KADER, T.; KEELY, E.; KOZAK, S.; RYAN, E.; SERMER, M.; VINOKUROFF, C.

- Diabetes and Pregnancy. *Can. J. Diabetes.* 37(Suppl 1): S168e-S183, 2013.
87. TRANQUILLI, AL, G. DEKKER, L. MAGEE, J. ROBERTS, B.M. SIBAI, W. STEYN, G.G. ZEEMAN, M.A. BROWN. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.*4(2):97-104, 2014.
88. VASQUES, A.C.J.; ROSADO, L.E.F.P.L.; ALFENAS, R.C.G.; GELONEZE, B. Análise crítica do uso dos índices do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- β pancreáticas. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* [online]. 52(1): 32-39, 2008.
89. VIANA, L.V; GROSS, J.L.; AZEVEDO, M.J. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care.* 37(12):3345–3355, 2014.
90. WEINERT, L. S.; OPPERMANN, M. L.; SALAZAR, C. C.; SIMIONATO, B. M.; SILVEIRO, S. P.; REICHEL, A. J. Diabetes e gestação: Perfil clínico e laboratorial em pré-natal de alto risco. *Rev. HCPA.* 30(4):334-341, 2010.
91. WHITE, J. Exercising for two. *Phys. Sportsmed.* 20(5): 179-186, 1992.
92. WHO. Health topics – Obesity. 2015. Disponível on line em: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>. Acesso em 13 de Janeiro de 2015.
93. WILMORE J.H. & COSTILL D.L. *Fisiologia do Esporte e do Exercício.* Manole, 2001.
94. WILSON, M.; MORGANTI, A.A.; ZERVOUDAKIS, I.; LETCHER, R. L.; ROMNEY, B.M.; OEYON, P.V.; PAPERNA, S.; SEALEY, J.E.; LARAGH, J.H. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am. J. Med.* 68(1): 97-104, 1980.
95. WOLFE, L.A.; HALL, P.; WEBB, K.A.; GOODMAN, L.; MONGA, M.; McGRATH, M.J. Prescription of aerobic exercise during pregnancy. *Sports Med.* 8(5): 273-301, 1989.

96. WOLFE, LA, & MOTTOLA, MF. Physical activity readiness medical examination for pregnancy [PARmed-X for pregnancy]. Ottawa: Canadian Society for Exercise Physiology. 2015. Disponível online em: <http://www.csep.ca/cmfiles/publications/parq/parmed-xpreg.pdf>. Acesso em 18 de outubro de 2015.
97. WU, Q & SUZUKI, M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes. Rev.* 7(2): 201-208, 2006.

5- ARTIGO 1

Effects of weekly-supervised exercise or physical activity counseling on fasting blood glucose in gestational diabetic women

A systematic review and meta-analysis of randomized trials

Efeitos do exercício físico supervisionado semanalmente ou aconselhamento de atividade física na glicose de jejum em mulheres diabéticas na gestação

Uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados

**EFFECTS OF WEEKLY-SUPERVISED EXERCISE OR PHYSICAL ACTIVITY
COUNSELING ON FASTING BLOOD GLUCOSE IN WOMEN DIAGNOSED WITH
GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-
ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS**

Running title: Exercise and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis

Roberta Bgeginski, B.P.E., Ph.D.¹, Paula A. B. Ribeiro, Ph.D.², Michelle F. Mottola,
Ph.D., FACSM³, José Geraldo L. Ramos, M.D., Ph.D.¹

¹Graduate Program in Medical Sciences: Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

²Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre (ÉPIC), Montreal Heart Institute and Department of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada.

³R. Samuel McLaughlin Foundation Exercise and Pregnancy Lab, School of Kinesiology, Faculty of Health Sciences, Dept. of Anatomy and Cell Biology, Schulich School of Medicine and Dentistry, The University of Western Ontario, and Children's Health Research Institute, London, Ontario, Canada.

⁴Obstetrics and Gynecology Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Roberta Bgeginski

Graduate Program in Medical Sciences: Medical Sciences,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos

2400, Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: robertabg@gmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: Exercise as part of the treatment for gestational diabetes mellitus (GDM) may help maintain fasting glucose concentrations.

OBJECTIVE: A systematic review with meta-analysis was performed to evaluate the effect of weekly-supervised exercise or physical activity (PA) counseling in GDM women compared to standard care (SC) on glycemic control.

RESEARCH DESIGN AND METHODS: Eligible trials were identified from MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus and SportDiscus up to 4 June 2015. Data were retrieved from randomized controlled trials comparing SC with SC plus weekly-supervised (at least once a week) prenatal exercise or PA counseling for which fasting blood glucose (FBG) values pre and post intervention were available. Random-effects meta-analysis was conducted for mean difference in FBG post exercise intervention.

RESULTS: Our search yielded 664 publications of which 82 were assessed for eligibility. Eight were analyzed and all were included in the meta-analysis. The overall effect of exercise on absolute FBG concentrations was not different ($P=0.11$) compared to SC. However, PA counseling versus SC showed a significant reduction in the absolute FBG concentrations (weighted mean difference -3.88 mg/dL, 95% CI -7.33 to -0.42 ; I^2 , 48%; P for heterogeneity <0.15).

CONCLUSIONS: Supervised exercise or PA counseling in GDM women was not significantly different compared to SC on FBG concentrations. Since SC includes some type of PA recommendation, these results are not surprising. PA counseling with SC including dietary modifications may help motivate GDM women to be more active and adherent to nutrition advice, while structured exercise may be more difficult to achieve.

KEY WORDS: Pregnancy; Motor activity; Glycemic control; Insulin resistance; Hyperglycemia.

INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) has been defined as any degree of carbohydrate intolerance with onset or first recognition during pregnancy (1). It is characterized by insulin concentrations that are insufficient to meet metabolic demands (2). Approximately 7% of all pregnancies (ranging from one to 14%, depending on the population studied and the diagnostic tests employed) are complicated by GDM, resulting in more than 200,000 cases annually (1).

Exercise must be part of the GDM treatment since it enhances maternal insulin sensitivity, helps maintain daily fasting and postprandial normoglycemia and decreases the need for insulin (3,4,5,6). Indirectly, as the women who suffer from GDM are at increased risk of developing type 2 diabetes in the future, exercise may also prevent this long-term complication (7,8). However, structured exercise programs are not available for all GDM women, and most women will receive only advice to increase physical activity from their primary care providers.

A Cochrane Review examined the effect of exercise programs compared to no specific program or to other therapies in GDM women, and concluded that no significant difference was found between exercise and the other regimen in several outcomes evaluated, however, fasting blood glucose was not evaluated (9). The authors did not analyze the effect of different supervised exercise modalities or physical activity counseling in maternal and perinatal outcomes. To our knowledge, no systematic review analyzed the effects of exercise programs on fasting blood glucose, specifically in GDM women.

The aim of the present study was to conduct a systematic review with a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the effect of weekly-supervised exercise or physical activity counseling in women diagnosed with GDM compared to standard care treatment (control) on glycemic control.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

The present systematic review and meta-analysis were performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement (10; Supplementary Material Table S1).

Search strategy and study selection

Eligible trials were identified by a structured electronic search in the following databases: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus and SportDiscus up to 4 June 2015. Electronic databases were searched using similar search strategies focusing on four main groups of terms: “exercise”, “pregnancy”, “gestational diabetes mellitus” and “randomized controlled trial”. These terms were adjusted to fit the requirements specified in each database. The complete search strategy used for the PubMed database is shown in the Supplementary Material Table S2. The lists of references from each study were also searched to identify additional studies. Relevant review articles were evaluated for information on additional trials.

Eligibility criteria

Studies including pregnant women diagnosed with GDM in which treatment allocation was randomized, with a control group receiving standard prenatal care for GDM were

considered for further eligibility assessment. The RCTs were required to have at least one intervention arm of either weekly-supervised exercise, defined as exercise sessions performed with study personnel at least once a week throughout the program, or physical activity counseling in which GDM women received counseling for physical activity or performed exercise without a weekly supervision. For inclusion, studies were required to provide before- and after-intervention absolute values of fasting blood glucose or differences between means and dispersion values. Excluded studies had criteria summarized as follows: 1) interventions consisting solely of pelvic floor exercises, stretching or relaxation; 2) studies regarding pregnant women diagnosed with diabetes type 1 or type 2; 3) studies that analyzed exercise interventions in the risk or prevention of GDM; 4) interventions that lasted less than four weeks; 5) studies that did not provide data on blood glucose; 6) studies not published in English, Spanish, Italian or Portuguese; 7) observational, case reports, study protocol and systematic review studies. No restrictions regarding the year of publication were applied.

Study selection and data extraction

Two independent authors (R.B. and P.A.B.R.) reviewed the titles and/or abstracts to exclude any clearly irrelevant studies. Reviewers were not blinded to journal of publication, author names or their institutions. All abstracts that provided insufficient information on the inclusion and exclusion criteria were selected to evaluate the full text. Corresponding authors of potentially eligible studies were contacted if the required data could not be located in the published report. The full texts of the remaining studies were then retrieved and read in full by the same authors to determine whether the studies met

inclusion criteria. Disagreement was solved by a third author (J.G.L.R.) who independently examined the studies.

Using a standardized data extraction sheet, the following information (if available) was extracted in duplicate and recorded from studies: authors, year of publication, country of origin, total sample size, age, criteria for diagnose GDM, fasting blood glucose concentrations, trial duration (in weeks), insulin requirements, pre-pregnancy body mass index, weight gain during pregnancy, gestational age at birth, birth weight and length and APGAR scores in 1 and 5 minutes. Information on adherence to protocols and dropout rates were also extracted.

Assessment of risk of bias and quality of studies

Risk of bias in RCTs was evaluated according to the Cochrane handbook (11). Study quality assessment was conducted independently by two investigators (R.B. and P.A.B.R.), and disagreements were solved by consensus or by a third investigator (J.G.L.R.). The criteria for methodological quality of studies included were as follows: adequate sequence generation, allocation concealment, blinding of participants or personnel, blinding of outcome, description of losses and exclusions, intention-to-treat analysis, incomplete outcome data and selective reporting. Studies without a clear description of these features were considered as unclear. The complete assessment of risk of bias is shown in the Supplementary Material Table S3.

Data synthesis and analysis

Meta-analysis was carried out using software Review Manager 5.3 (11). Absolute changes in fasting blood glucose were considered as the primary outcome of the present

study and were reported as differences between arithmetic means after interventions. For continuous outcomes, mean differences between exercise and control groups were examined. Gestational age, birthweight at delivery, pre-pregnancy body mass index, weight gain during pregnancy, macrosomia, preterm delivery and cesarean section were considered secondary outcomes. Random-effects models were applied because clinical heterogeneity between trials was expected (because of different intervention regimens). Results of the meta-analysis were expressed as weighted mean differences for continuous outcomes and odds ratio for dichotomous outcomes, both with 95% confidence intervals (CI), and with I^2 values as markers of intertrial heterogeneity. The assumption of homogeneity of true effect sizes was assessed by the Cochran's Q test and the degree of inconsistency across studies was calculated I^2 (12). I^2 describes the percentage of total variation across studies that is due to heterogeneity rather than sampling error and ranges between 0% (no inconsistency) and 100% (high heterogeneity) with values of 25, 50, and 75% suggesting low, moderate, and high heterogeneity (12). In the case of I^2 greater than 40%, heterogeneity was explored with subgroup and sensitivity analysis and the overall result was presented using random-effect model. Meta-analysis comprised the comparisons of weekly-supervised exercise versus prenatal standard care (control), and physical activity counseling versus prenatal standard care (control). Sensitivity analysis considering the type of exercise and weekly volume of interventions involving weekly-supervised exercise, and studies with diet counseling combined with the intervention were performed to examine the dose response effect. The presence of publishing bias for the hypothesis of an association between weekly-supervised exercise during pregnancy and blood glucose control was assessed informally

by visual inspections of funnel plots (13). An α value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Description of studies

A flow diagram of the search results is shown in Figure 1. The initial literature search resulted in 664 potentially relevant citations. After exclusion of duplicates, titles and abstracts review and full text review, eight studies were included in the meta-analysis (Table 1), and of these, five studies were RCTs of weekly-supervised exercise and three were RCTs of physical activity counseling.

The study characteristics for weekly-supervised exercise and physical activity counseling are shown in Tables 1 and 2, respectively. The eight RCTs included in our analysis included a total of 469 pregnant women, of which 91 GDM women engaged in weekly-supervised exercise and 143 GDM women were given physical activity counseling. Four trials had an exclusively aerobic supervised intervention (3,6,14,15) and one study examined the effects of a supervised circuit-type resistance exercise alone (5). For the physical activity counseling analysis, only one trial had an exclusively aerobic exercise counseling intervention (16). The control groups received standard prenatal care for GDM women. Four studies (3,5,6,15) added a dietary advice to the supervised intervention, while all the physical activity counseling trials (4,16,17) had dietary advice added to the physical activity counseling intervention.

For the weekly-supervised exercise trials the frequency ranged from 2 to 3 times per week and the time of each supervised session ranged from 20 to 45 minutes. The

duration of the interventions ranged from 4 to 7 weeks ending in the late third trimester or delivery. Mode of supervised exercise included walking, stationary cycling, arm cycling, and circuit-type resistance training. Exercise intensity was assessed by heart rate monitors (3,6,14,15) and the Borg Scale of Perceived Exertion (5,6,14).

Quality Assessment (Risk of Bias)

Among the weekly-supervised exercise 80% presented adequate sequence generation (4 of 5), 40% reported allocation concealment (2 of 5), 20% had blinding of participants or personnel (1 of 5), none had blinded assessment of outcomes, 100% described losses to follow-up and exclusions, 20% used the intention-to-treat principle for statistical analyses (1 of 5), 100% described incomplete outcome data, and 80% were free of selective reporting (4 of 5). Among the physical activity counseling studies, 100% presented adequate sequence generation (3 of 3), 100% reported allocation concealment (3 of 3), 33.3% had blinding of participants or personnel (1 of 3), 33.3% had blinded assessment of outcomes, 100% described losses to follow-up and exclusions, 33.3% used the intention-to-treat principle for statistical analyses (1 of 3), 100% described incomplete outcome data, and 66.6% were free of selective reporting (2 of 3). Funnel plot was asymmetrical and presented bias (see Supplementary Material Figure S1). The nature of the interventions did not allow blinding of the women and blinding of the study personnel to the type of intervention.

Effect of interventions on fasting blood glucose

The overall effect of exercise, supervised or counseling, was not significantly different ($P = 0.11$) compared to control interventions on fasting blood glucose concentrations

(weighted mean difference -2.76 mg/dL, 95% CI -6.13 to 0.61; I^2 , 87%; P for heterogeneity < 0.00001; Figure 2). However, when the different exercise interventions were tested, physical activity counseling showed a significant decrease in fasting blood glucose concentrations of -3.88 mg/dL versus control (weighted mean difference -3.88, 95% CI -7.33 to -0.42; I^2 , 48%; P for heterogeneity < 0.15; Figure 2). The effect of a weekly-supervised exercise intervention versus control on fasting blood glucose concentrations was not significantly different (weighted mean difference -1.92 mg/dL, 95% CI -7.50 to 3.65; I^2 , 91%; P for heterogeneity < 0.00001; Figure 2).

Sensitivity analyses and exploration of heterogeneity

Studies that had dietary advice integrated with the exercise intervention were analyzed (7 interventions, 444 patients). The overall effect of exercise, supervised or counseling, was not significantly different ($P = 0.08$) compared to controls on fasting blood glucose concentrations (weighted mean difference -3.20 mg/dL, 95% CI -6.82 to 0.42; I^2 , 88%; P for heterogeneity < 0.00001; Supplementary Material Figure S2A). However, when the different exercise interventions were tested, physical activity counseling showed a significant decrease in fasting blood glucose concentrations of 3.88 mg/dL versus control (weighted mean difference -3.88, 95% CI -7.33 to -0.42; I^2 , 48%; P for heterogeneity < 0.15; Supplementary Material Figure S2A). The effect of a weekly-supervised exercise intervention versus control on fasting blood glucose concentrations was not significantly different (weighted mean difference -2.57 mg/dL, 95% CI -9.08 to 3.94; I^2 , 93%; P for heterogeneity < 0.00001; Supplementary Material Figure S2A).

Sensitivity analysis of the effect of the type of the exercise intervention in absolute changes in fasting blood glucose was performed. Aerobic exercise was chosen for the majority of the studies, thus analysis of data including only aerobic exercise as the intervention was performed. The overall effect of the aerobic exercise (5 interventions, 219 patients), supervised or counseling, was not significantly different ($P = 0.30$) compared to control on fasting blood glucose concentrations (weighted mean difference -2.75 mg/dL, 95% CI -7.98 to 2.48 ; I^2 , 90%; P for heterogeneity < 0.00001 ; Supplementary Material Figure S2B).

Sensitivity analyses of data according to the weekly amount of exercise was performed according to ACOG guidelines that recommends moderate-intensity exercise for at least 20–30 min/day on most of days of the week for pregnant women (18). This recommendation leads to a range of 100 to 150 min/week of exercise (20-30 min/day x 5 days/week). However, participants of only one study (6) reached the 150min/week of exercise. We then stratified by the lower limit of 100min/week of exercise and our results showed that the overall effect of the weekly amount of exercise (5 interventions, 182 patients), supervised or counseling, was not significantly different ($P = 0.46$) compared to controls on fasting blood glucose concentrations (weighted mean difference -2.12 mg/dL, 95% CI -7.75 to 3.52 ; I^2 , 91%; P for heterogeneity < 0.00001 ; Supplementary Material Figure S2C).

Effect of interventions on secondary outcomes

The secondary outcomes were analyzed only for the weekly-supervised exercise trials, since the physical activity counseling trials did not report the necessary information.

Overall, weekly-supervised exercise had no effect on gestational age of delivery (weighted mean difference 0.01 weeks, 95% CI -0.33 to 0.36; I^2 , 0.0%; P for heterogeneity = 0.75) and birthweight at delivery (weighted mean difference -69.41 g, 95% CI -202.05 to 63.22; I^2 , 0.0%; P for heterogeneity = 0.52; See Supplementary Material Figure S3). The odds of having a macrosomic newborn (birthweight at birth greater than 4000 g) was not influenced by weekly-supervised exercise (OR 0.79, 95% CI 0.24 to 2.62; I^2 , 20.0%; P for heterogeneity = 0.57), as well as a preterm delivery (< 37 weeks of gestation) (OR 1.16, 95% CI 0.39 to 3.41; I^2 , 20.0%; P for heterogeneity = 0.93) or a cesarean delivery (OR 0.75, 95% CI 0.37 to 1.55; I^2 , 20.0%; P for heterogeneity = 0.95; See Supplementary Material Figure S4). Only two weekly-supervised exercise trials (6,15) reported data on pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy, so analysis of these secondary outcomes were not performed.

CONCLUSIONS

The present systematic review provides evidence from eight RCTs, involving 469 pregnant participants. The overall effect of exercise, supervised or counseling, was not significantly different compared to controls on fasting blood glucose concentrations. Since standard care (control) for women with GDM includes some type of activity recommendation, these results are not surprising. All control women are receiving some type of additional nutritional and activity counseling because they have been diagnosed with GDM. However, when the different exercise interventions were tested, physical activity counseling showed a significant decrease in absolute fasting blood glucose concentrations of 3.88 mg/dL compared to control. Physical activity counseling sessions in addition to standard care may help to motivate GDM women to be more active, while

structured exercise may be more difficult to achieve. To our knowledge, this study represents the first systematic review and meta-analysis of RCTs that stratified the studies in weekly-supervised exercise or physical activity counseling.

The present study has several strong methodological points, such as formulating a specific research question, performing a sensitive, broad and systematic review of the literature with explicit and reproducible eligibility criteria and without date limitation. Other strengths of this meta-analysis are the selection of the studies, data extraction and analysis of the methodological quality of the articles included performed by two independent reviewers, with the support of a third independent reviewer if necessary, and use of meta-analysis, increasing the power of evidence. Moreover, only women with GDM were reviewed, the analyses were stratified in weekly-supervised exercise or physical activity counseling, and the included articles exhibit geographical diversity leading to high generalizability with trials in North America, South America, Europe, Asia, and Oceania.

The limitations of the present study are mainly from the quality of the included studies (Supplementary Material Table S3) and the substantial evidence of heterogeneity and potential publication bias. The random-effects model was chosen to account for heterogeneity of the studies that was considered high for the most of the analyses. Overall, general quality of the studies was low, reflecting an increased risk of bias in many of the included studies. The observed asymmetrical funnel plot presents bias because of the small and statistically insignificant effects, with lower methodological quality. The oldest study included was performed 26 years ago, and the criteria to diagnose GDM has changed substantially over the past several years. Despite these limitations, our systematic review with meta-analysis provides a general overview of the research

literature addressing the role of exercise, with or without supervision, to blood glucose control in GDM women.

It is important to point out methodological differences between our study and the Cochrane review (9). Fasting blood glucose was not considered as an outcome in the latter, however it was analyzed as a primary outcome in the present study. The Cochrane review did not analyze the effect of different exercise interventions in maternal and perinatal outcomes, and consisted of only four trials, different from the present review that analyzed eight trials. Most of the meta-analyses comparisons in the previous review were performed by including one study only, decreasing the power of their results.

Persistent hyperglycemia during pregnancy is associated with increased risk of fetal malformations, macrosomia, and neonatal hypoglycemia at delivery (1,2,19). The literature reports that exercise affects body composition, carbohydrate and lipid metabolism and stimulates glucose uptake, lowering blood glucose concentrations (20,21). Exercise increases the rate of glucose uptake into the skeletal muscle, a process that is regulated by the translocation of the glucose transport protein GLUT-4 (22,23,24). Thus, it would be logical to introduce exercise to neutralize the negative effects of GDM, thereby improving health during pregnancy.

In order to understand the possible factors underlying the lack of an overall effect of the exercise on fasting blood glucose we used sensitivity analysis stratified by dietary advice integrated with exercise type and volume of the exercise. Concerning dietary advice as a co-intervention to exercise, a significant fasting blood glucose reduction of 3.55 mg/dL was observed when diet counseling was integrated to physical activity

counseling as an intervention. A partial explanation for these results is the number of participants and the time of follow-up that was greater for the physical activity counseling trials. In addition, the heterogeneity of the physical activity counseling trials was smaller than the weekly-supervised exercise (48% vs 93%).

We did not observe a clear trend for the weekly volume of exercise or the type of exercise that affected fasting blood glucose. ACOG guidelines recommends moderate-intensity exercise for at least 20–30 min/day on most of days of the week for pregnant women (18). Only few pregnant women meet the upper range of 150 min/week of exercise (25). BORODULIN et al (26) reported that the prevalence of sufficient activity varied between 3% and 38%, depending on the type of activity and measurement of intensity included. The present review showed that only one study (6) met the current recommendation of 150 min/week of exercise. It is clear that further research is needed to tailor exercise programs that reach the target amount of exercise recommended, and then verify the effect of the exercise program on GDM and perinatal outcomes. There is evidence that to achieve at least 150 min/week or more is advantageous for blood glucose control, as shown in previous studies with type 2 diabetes in non-pregnant individuals (27).

The analyses of the secondary outcomes were performed with weekly-supervised exercise only because data were not available for the physical activity counseling studies. Weekly-supervised exercise did not affect gestational age, and the odds of having a preterm delivery or a cesarean delivery compared to controls. To date no studies have shown an increased risk of preterm labour or an increased incidence of premature rupture of membranes among exercising pregnant women not already at risk for these conditions.

The physical activity counseling trials evaluated did not report data of gestational age and birthweight at delivery, incidence of macrosomia, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain. It is strongly encouraged that future RCTs report these important outcomes to understand the extension of the effect of non-supervised interventions, in terms of public health.

Our review suggests that additional studies are required before reaching specific conclusions regarding the effect of weekly-supervised exercise or physical activity counseling on blood glucose control in women with GDM. We understand that weekly-supervised exercise will not be available to all GDM women, and, in this situation, physical activity counseling should be encouraged or both interventions could be combined throughout pregnancy.

In conclusion, the overall effect of exercise in women diagnosed with GDM, supervised or counseling, was not significantly different compared to control interventions on fasting blood glucose concentrations. When the different exercise interventions were tested, physical activity counseling showed a significant decrease in absolute fasting blood glucose concentrations. There is insufficient evidence to recommend, or advice against, GDM women to enroll in exercise programs. Physical activity counseling sessions in addition to standard care may help to motivate GDM women to be more active, while structured exercise may be more difficult to achieve. For future studies, we suggest that larger RCTs be designed to compare weekly-supervised exercise sessions to physical activity counseling.

Author contributions

R.B., P.A.B.R. and M.F.M. contributed to study conception. R.B., P.A.B.R., M.F.M. and J.G.L.R. contributed to study design. R.B. and P.A.B.R. contributed to researched data. R.B., P.A.B.R., M.F.M. and J.G.L.R. contributed to analysis and interpretation of data. R.B. and P.A.B.R. contributed to drafting of the manuscript. R.B., P.A.B.R., M.F.M. and J.G.L.R. contributed to discussion. R.B., P.A.B.R., M.F.M. and J.G.L.R. reviewed, edited and approved the final version of the manuscript.

Disclosed of interest

All authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

The authors would like to thank to Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior for financial support (CAPES, BEX 14179/13-0) and The University of Western Ontario. Rhiannon E. Halse, The University of Western Australia, and Simona Bo, University of Turin, for providing further data to complete the meta-analysis, and Bruna Barroso, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, for the revision of the extracted data.

References

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:Suppl 1:S81-90.
2. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
3. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):415–419.
4. Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, et al. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:188-193.
5. de Barros MC, Lopes MAB, Francisco RPV, et al. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet & Gynecol* 2010;203:551-556.
6. Halse RE, Wallman KE, Newnham JP, et al. Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(9):1702–1709.
7. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;338(8770):774–778.

8. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 2001;344(18):1343–1350.
9. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;3:CD004225.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e100009.
11. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 5.0 ed. Chichester:John Wiley & Sons; 2011.
12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–560.
13. Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–634.
14. Avery MD, Leon AS, Kopher RA. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1997;89:10-15.
15. Bung P, Artal R, Khodiguian N, et al. Exercise in gestational diabetes. No optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991;40:182-185.
16. Bo S, Rosato R, Ciccone G, et al. Simple lifestyle recommendations and the outcomes of gestational diabetes. A 2x2 factorial randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1032–1035.

17. Youngwanichsetha S, Phumdoung S, Ingkathawornwong T. The effects of mindfulness eating and yoga exercise on blood sugar levels of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Appl Nurs Res* 2014;27:227–230.
18. [No authors listed]. Committee Opinion No. 650: Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):e135-42.
19. Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Diabetes and pregnancy. Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee. *Can J Diabetes* 2013;37:S168-S183.
20. Artal R. Exercise: the alternative therapeutic intervention for gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(2):479–487.
21. Ruchat SM, Davenport MH, Giroux I, et al. Effect of exercise intensity and duration on capillary glucose responses in pregnant women at low and right risk for gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(8):669-678.
22. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 198;49:235-261.
23. Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1997;273:E1039-1051.
24. Ryder JW, Chibalin AV, Zierath JR. Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2001;171:249-257.

25. Evenson KR, Wen F. Prevalence and correlates of objectively measured physical activity and sedentary behavior among US pregnant women. *Prev Med* 2011;53:39–43.
26. Borodulin KM, Evenson KR, Wen F, Herring AH, Benson AM. Physical activity patterns during pregnancy. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1901-1908.
27. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, et al. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*. 2013;56:242–251.

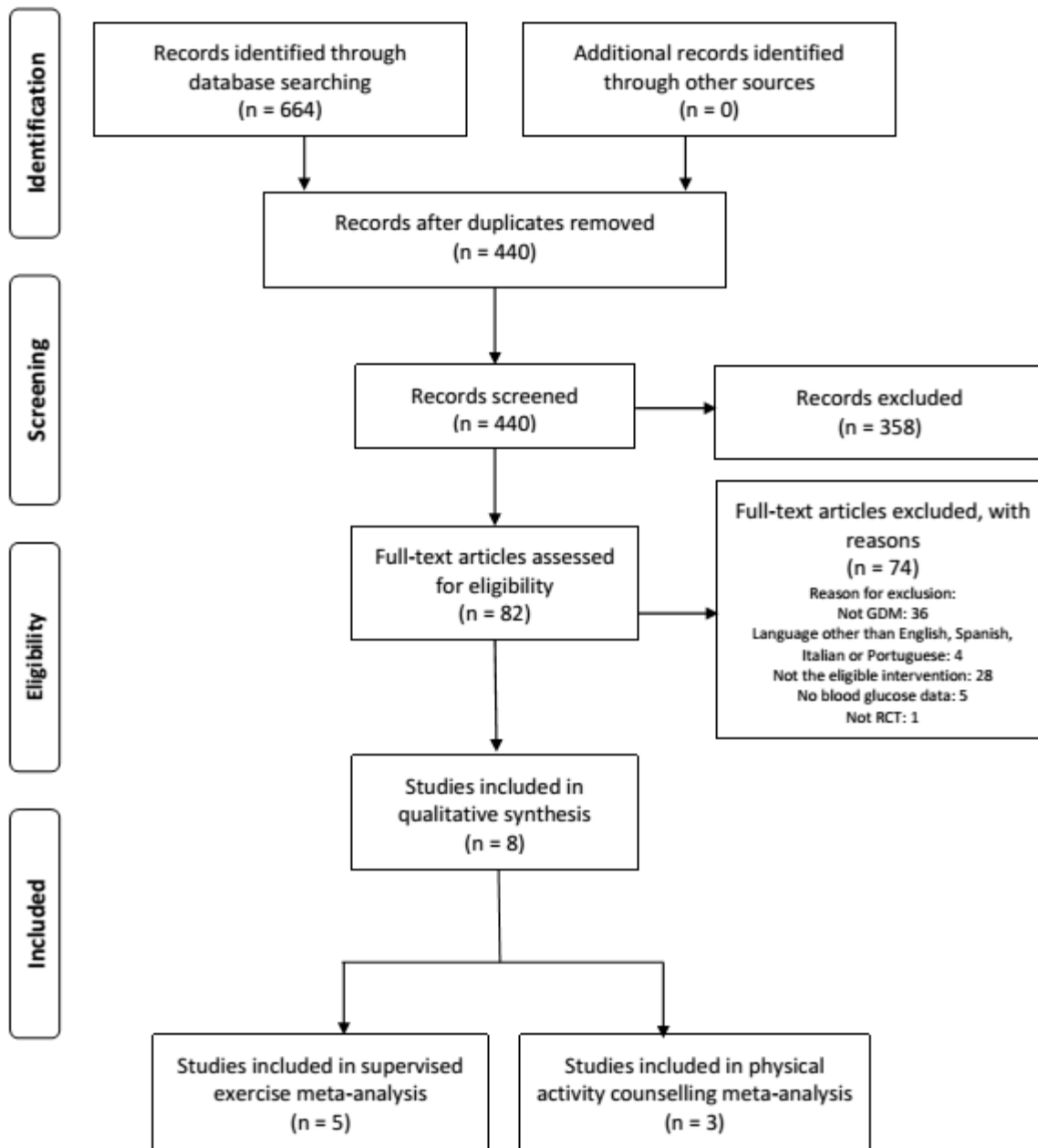


Figure 1. Flow diagram of included studies.

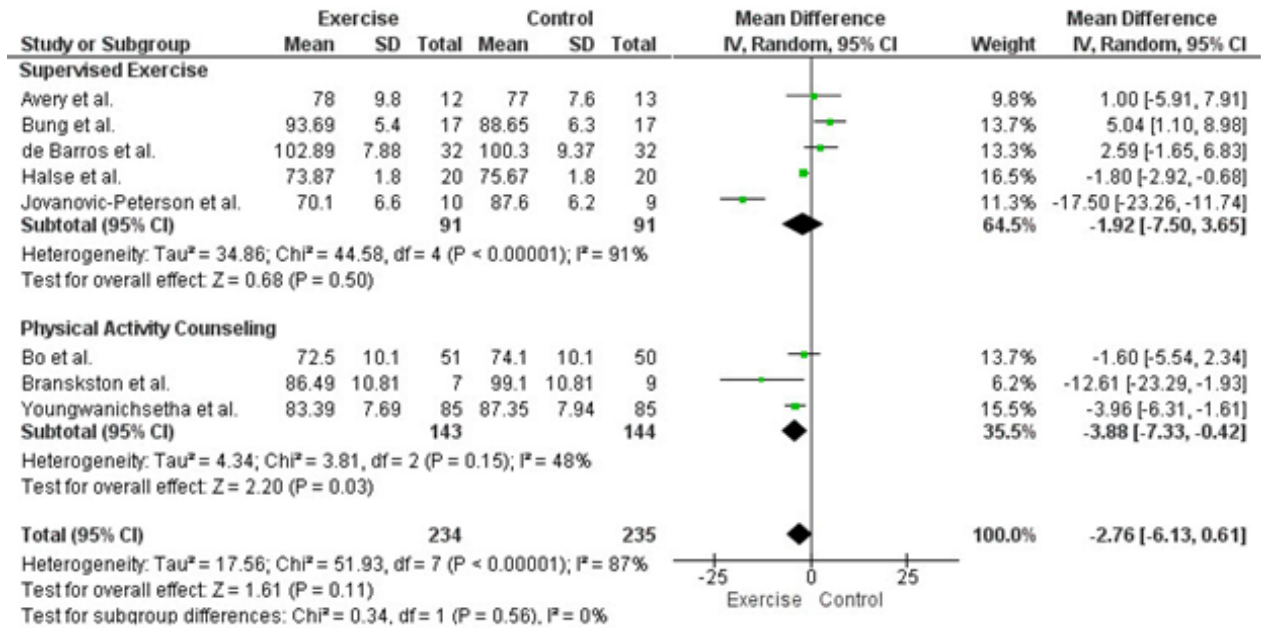


Figure 2. Mean weighted difference and 95% confidence interval (CI) on fasting blood glucose (in mg/dL) for weekly-supervised exercise versus prenatal standard care, and physical activity counseling versus prenatal standard care in women diagnosed with gestational diabetes mellitus. Squares represent study-specific estimates; diamonds represent pooled estimates of random-effects meta-analyses.

Table 1. Characteristics of the weekly-supervised exercise and physical activity counseling studies included in the meta-analysis (mean ± standard deviation).

Author/ Country (Year)	Sample size (n)	Age (years)	GA at entry (weeks)	Exercise intervention							Control group	Diet advice
				Frequency (times per week)	Intensity	Time (min)	Type	Time of follow up (weeks)	Adherence	Drop- out rate (n)		
WEEKLY-SUPERVISED EXERCISE												
Avery et al./ USA (1997)	I: 14 C: 14	I: 32.2±4.9 C: 30.4±5.1	I: 28.7±3.0 C: 26.3±8.1	2 with supervision 1-2 without supervision	70% HR _{max} and RPE	30	Cycle ergometer or walking	NR	NR	I: 1 C: 3	Dietary therapy and usual physical activity	Yes
Bung et al./ USA (1991)	I:21 C:20	I:31.0±4.5 C:32.0±5.7	I: 30.3±1.9 C: 30.3±2.0	3	50% of the last VO _{2max} .	45	Recumbent bicycle	Minimum of 4	> 90%	I: 4 C: 3	Insulin therapy and diet protocol	NR
de Barros et al./ BRA (2010)	I:32 C: 32	I: 32.4±5.4 C:31.8±4.8	I:31.0±2.3 C: 31.5±2.2	2 with supervision 1 without supervision	RPE 5-6 ("somewhat hard")	30-40	Circuit type resistance training	7	NR	I: 1 C: 1	Prenatal routine care	Yes
Halse et al./ AUS (2014)	I: 20 C: 20	I: 34±5 C: 32±3	I: 28.8±0.8 C: 28.8±1.0	3 with supervision 2 without supervision	Interval: 55%-85% age- predicted HR _{max} and RPE 9-16	25 to 45	Cycle ergometer	6±1	96%	0	Usual physical activity regimen	Yes
Jovanovic- Peterson et al./ USA (1989)	I: 10 C: 9	I:29.5±2.5 C:31.1±2.8	I: 28 C: 28	3	70% reserve HR	20	Arm ergometer	6	NR	0	Diet	Yes
PHYSICAL ACTIVITY COUNSELING												
Bo et al./ ITA (2014)	I: 51 C: 50	I: 35.9±4.8 C: 33.9±5.3	Range 24- 26	7	RPE 12-14	At least 20	Walking	12-14	68.8%	I: 0 C: 0	Diet	Yes
Branskston et al./ CAN (2004)	I: 16 C: 16	I: 30.5±4.4 C: 31.3±5.0	I: 29.0±2.0 C: 29.6±2.1	2.0±0.9	"Somewhat hard"	NR	Circuit type resistance training	26-32 weeks' pregnancy to delivery	NR	6	Standard diabetic diet	Yes

Youngwani- chsetha et al./ THA (2014)	I: 85 C: 85	I: 32.5±5.0 C: 31.2±4.5	Range 24- 30	5	NR	15-20	Yoga	8	> 80%	I: 5 C: 5	Standard diabetes care	Yes
--	----------------	----------------------------	-----------------	---	----	-------	------	---	-------	--------------	------------------------------	-----

I: intervention group; C: control group; GA: gestational age; BMI: body mass index; RPE: ratings of perceived exertion; NR: not reported; HR: heart rate;
Max.: maximum; VO₂: oxygen consumption;

Table 2. Newborn characteristics of the weekly-supervised exercise and physical activity counseling studies included in the meta-analysis.

Author/ Country	Gestational age at birth (weeks)	Birth weight (g)	Birth length (cm)	APGAR score in 1 minute	APGAR score in 5 minutes
WEEKLY-SUPERVISED EXERCISE					
Avery et al. (1997)/ USA	I: 39.4±1.2 C: 39.7±0.9	I: 3419±528 C: 3609±428	NR	I: 8 C: 9	I: 9 C: 9
Bung et al. (1991)/ USA	I: 38.9±1.7 C: 38.3±2.0	I: 3369±534 C: 3482±502	I: 49.3±2.0 C: 51.0±3.0	I: >8 C: >8	I: >8 C: >8
de Barros et al. (2010)/ BRA	I: 38.5±1.2 C: 38.6±1.1	I: 3230±450 C: 3330±490	NR	NR	NR
Halse et al. (2014)/ AUS	I: 38.6±1.7 C: 38.7±1.2	I: 3176±526 C: 3319±478	I: 49.8±2.5 C: 49.9±2.9	I: 9±1 C: 9±1	I: 9±0 C: 9±0
Jovanovic-Peterson et al. (1989)/ USA	I: range 39.5 – 40.5 C: range 39.4 – 40.0	I: 3634±317 C: 3465±343	NR	NR	NR
PHYSICAL ACTIVITY COUNSELING					
Bo et al. (2014)/ ITA	NR	NR	NR	NR	NR
Branskston et al. (2004)/ CAN	NR	NR	NR	NR	NR
Youngwanichsetha et al. (2014)/ THA	NR	NR	NR	NR	NR

I: intervention group; C: control group; NR: not reported;

Effect of weekly-supervised exercise or physical activity counseling on fasting blood glucose in diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Supplementary Material

Supplementary Material Table S1. PRISMA checklist.

Section/topic	#	Checklist item	Page
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	61
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	62
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	63
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	64
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	64
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	64
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	64
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	65
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	65
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	66
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data	66

		synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	66
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.	66
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	66
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	67
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	68
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	68
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	68
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	69
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	69
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	-
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	70
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	72
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	73
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	76
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	77

Supplementary Material Table S2. Literature search strategy used for the PubMed database.

#1- Search (((((((((((((exercise) OR "Physical Exercise") OR "Isometric Exercise") OR "Aerobic Exercise") OR "Resistance Exercise") OR "Strength Training") OR "Plyometric Exercise") OR "Muscle Stretching Exercises") OR "Weight Bearing") OR Weightbearing) OR "Pilates-Based Exercises") OR "Pilates Training") OR "Motor Activity") OR "training"[All Fields]) OR Walking

#2- Search (((Pregnancy) OR Gestational) OR "pregnant"[All Fields]) OR Pregnancies) OR Maternal

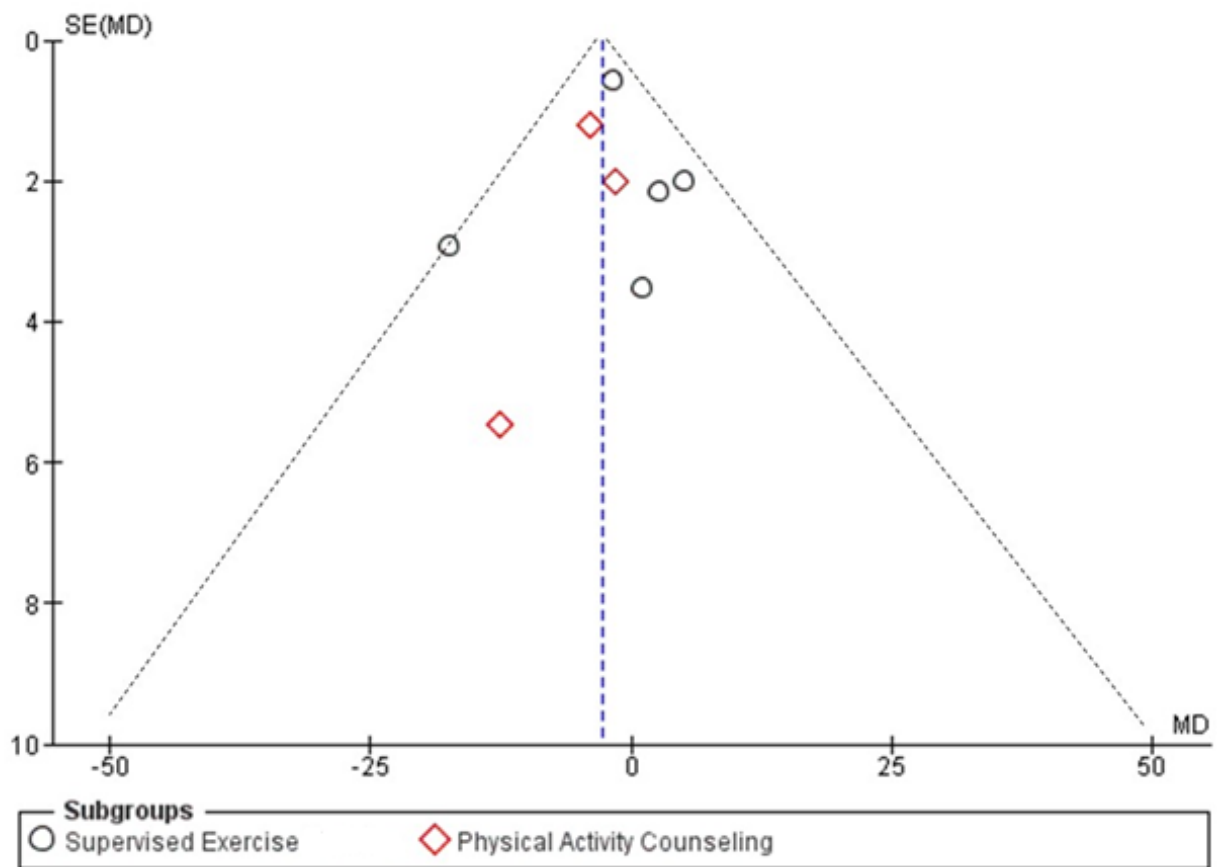
#3- Search (((((((("Gestational Diabetes Mellitus") OR "Gestational Diabetes") OR "Pregnancy-Induced Diabetes") OR "Insulin Resistance") OR "Insulin Sensitivity") OR "Glucose Intolerance") OR hyperglycemia

#4- Search (((((((((((("Randomized controlled trial") OR "controlled trial") OR "randomized controlled trials") OR "random allocation") OR "double-blind method") OR "single-blind method") OR "clinical trial") OR "clinical trials") OR "follow-up studies") OR "pilot study") OR "pilot studies"

#1 AND #2 AND #3 AND #4

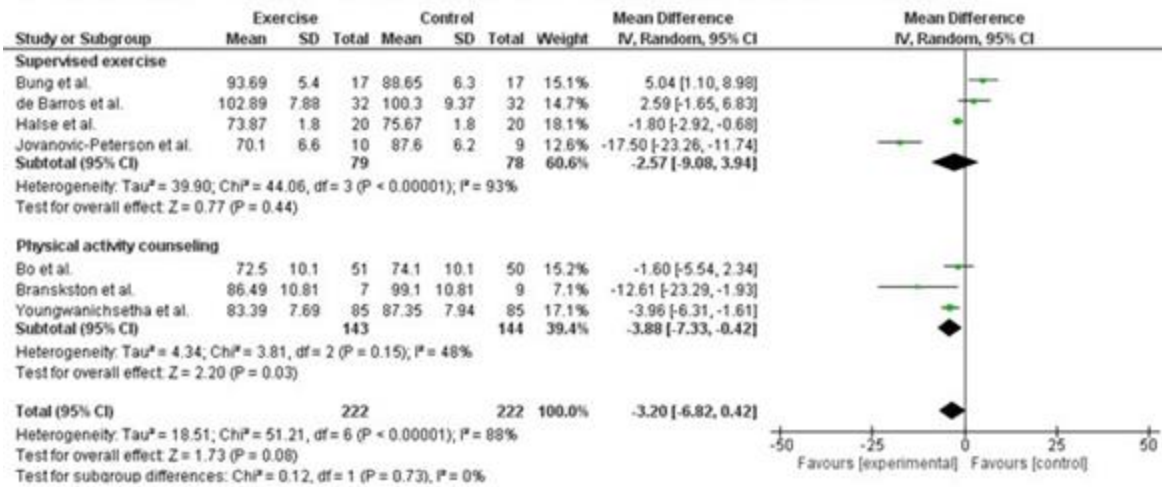
Supplementary Material Table S3. Risk of bias of studies included in the meta-analysis: weekly-supervised exercise and physical activity counseling groups.

Author	Adequate sequence generation	Allocation Concealment	Blinding of participants or personnel	Blinding of outcome	Description of losses and exclusions	Intention to treat analysis	Incomplete outcome data	Selective reporting
Weekly-supervised exercise								
Avery et al.	Yes	Unclear	No	No	Yes	No	Yes	Free
Bung et al.	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No	Yes	Free
de Barros et al.	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Free
Halse et al.	Yes	Yes	No	Unclear	Yes	No	Yes	Not free
Jovanovic-Peterson et al.	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No	Yes	Free
Physical activity counseling								
Bo et al.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No losses	Yes	Free
Brankston et al.	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Not free
Youngwanichsetha et al.	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	No	Yes	Free

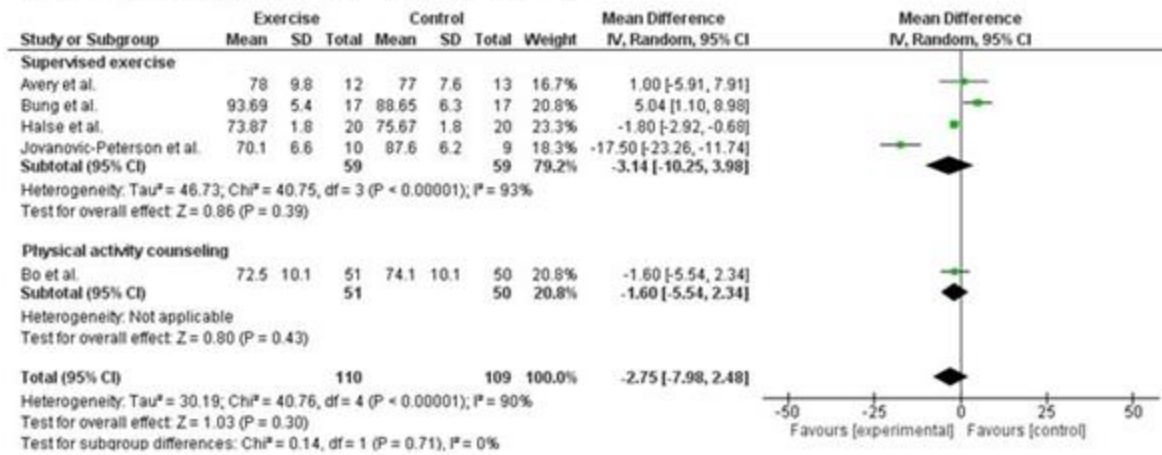


Supplementary Material Figure S1. Funnel plot of each trial observations for weekly-supervised exercise and physical activity counseling in fasting blood glucose change.

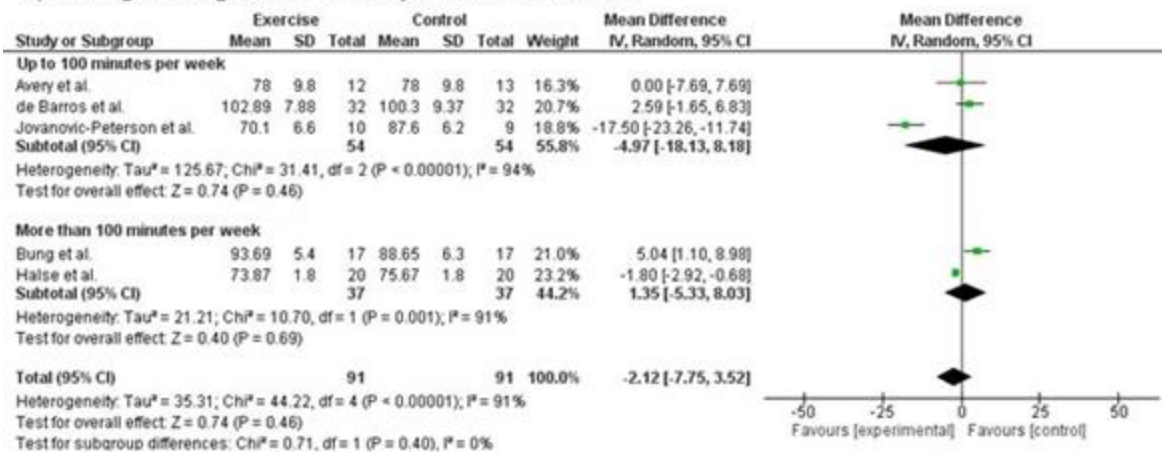
A) Fasting blood glucose – Diet counseling integrated with the exercise intervention



B) Fasting blood glucose – Aerobic exercise only

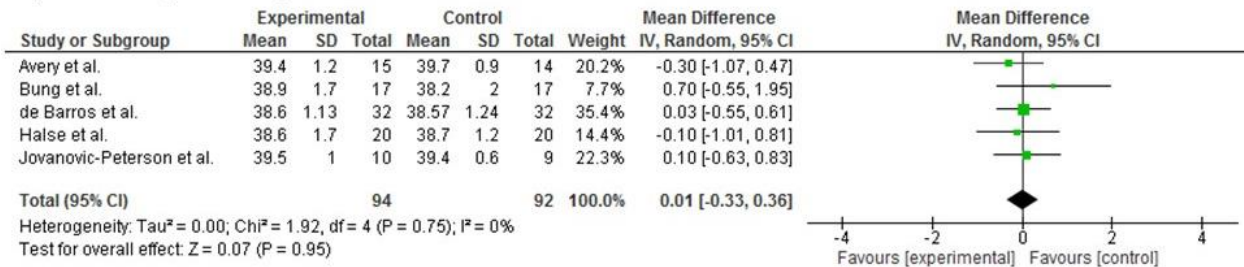


C) Fasting blood glucose – Weekly amount of exercise

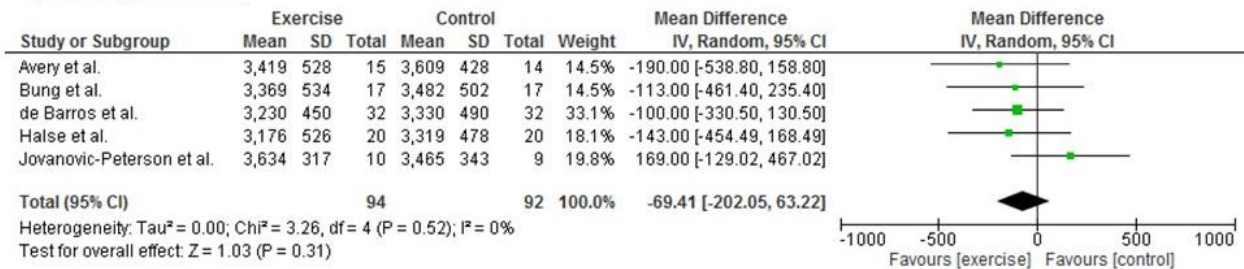


Supplementary Material Figure S2. Weighted mean difference and 95% confidence interval (CI) for A) studies with a diet counseling integrated with the exercise intervention, B) aerobic exercise only performed during pregnancy, and C) weekly amount of exercise in fasting blood glucose. Squares represent study-specific estimates; diamonds represent pooled estimates of random-effects meta-analyses.

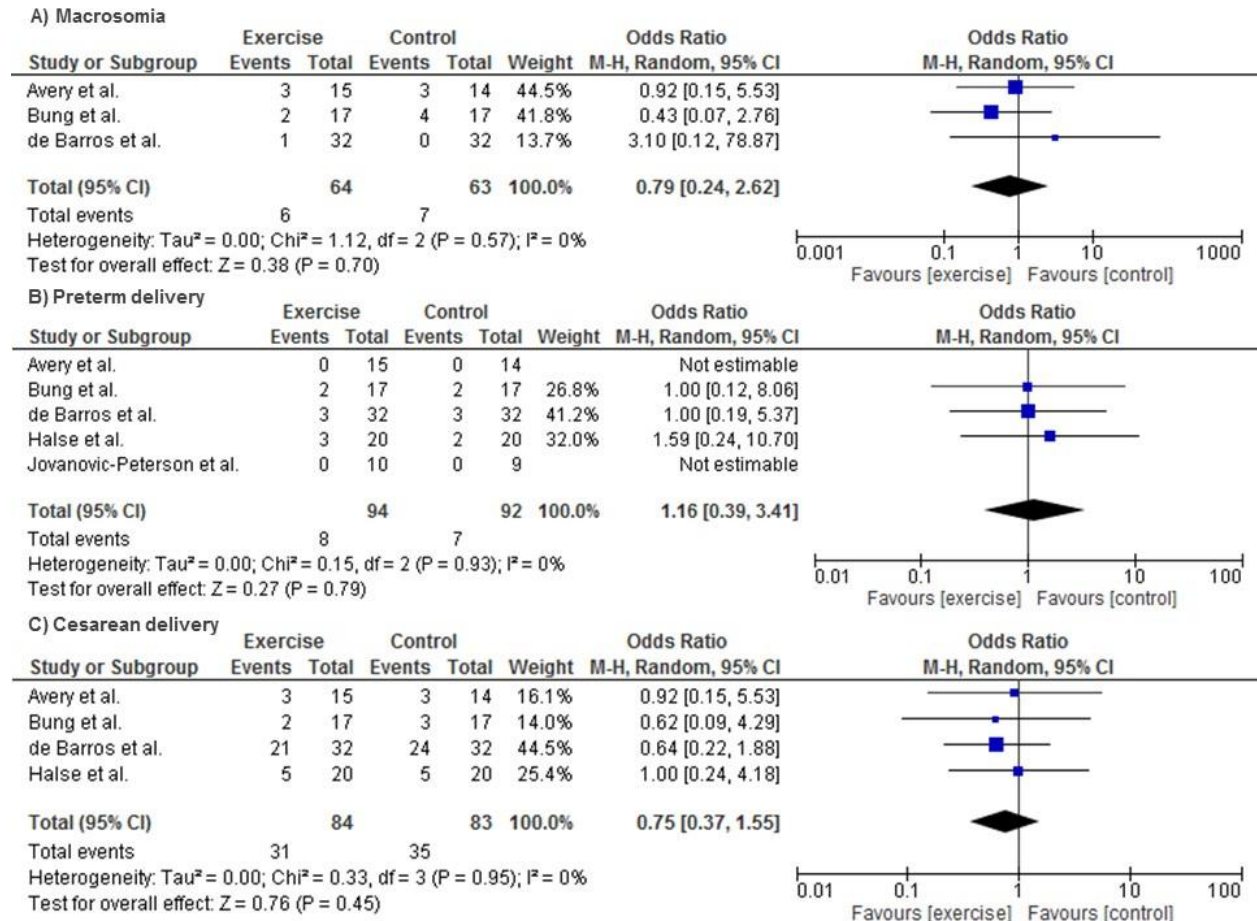
A) Gestational age at delivery



B) Birthweight at delivery



Supplementary Material Figure S3. Weighted mean difference and 95% confidence interval (CI) for A) gestational age of delivery, and B) birthweight at delivery for weekly-supervised exercise during pregnancy. Squares represent study-specific estimates; diamonds represent pooled estimates of random-effects meta-analyses.



Supplementary Material Figure S4. Odds ratio and 95% confidence interval (CI) for A) macrosomia (birth weight at birth greater than 4000 g), B) preterm delivery (< 37 weeks of gestation) and C) cesarean delivery for weekly-supervised exercise during pregnancy. Squares represent study-specific estimates; diamonds represent pooled estimates of random-effects meta-analyses.

Supplementary Material References.

- a) Avery MD, Leon AS, Kopher RA. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1997;89:10-15.
- b) Bo S, Rosato R, Ciccone G, et al. Simple lifestyle recommendations and the outcomes of gestational diabetes. A 2x2 factorial randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1032–1035.
- c) Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, et al. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:188-193.
- d) Bung P, Artal R, Khodiguian N, et al. Exercise in gestational diabetes. No optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991;40:182-185.
- e) de Barros MC, Lopes MAB, Francisco RPV, et al. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet & Gynecol* 2010;203:551-556.
- f) Halse RE, Wallman KE, Newnham JP, et al. Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(9):1702–1709.
- g) Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):415–419.
- h) Youngwanichsetha S, Phumdoung S, Ingkathawornwong T. The effects of mindfulness eating and yoga exercise on blood sugar levels of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Appl Nurs Res* 2014;27:227–230.

6- ARTIGO 2

**Effects of an aerobic training in pregnant women diagnosed with gestational
diabetes *mellitus***

A brief report of the preliminary results

**Efeitos de um treinamento aeróbico em gestantes diagnosticadas com diabetes
mellitus gestacional**

Um breve relato dos resultados preliminares

BRIEF COMMUNICATION

**EFFECTS OF AN AEROBIC TRAINING IN PREGNANT WOMEN DIAGNOSED WITH
GESTATIONAL DIABETES *MELLITUS*: A BRIEF REPORT OF THE PRELIMINARY
RESULTS**

Roberta Bgeginski¹, Maria Lucia Rocha Oppermann², Sérgio H. Martins-Costa², Paulo José Cardoso Viera³, Rodrigo Sudatti Delevatti⁴, Felipe Barreto Schuch⁵, Luiz Fernando Martins Krueh⁴, José Geraldo Lopes Ramos²

¹Graduate Program in Medical Sciences: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Obstetrics and Gynecology Department and School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

³Graduate Program in Medical Sciences: Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴Graduate Program in Human Movement Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author:

Roberta Bgeginski

Graduate Program in Medical Sciences: Medical Sciences,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos

2400, Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: robertabg@gmail.com

Abstract:

Regular physical exercise is highly encouraged in women with gestational diabetes *mellitus* (GDM). This pilot study investigated the effects of an aerobic training in pregnant women diagnosed with GDM. Until this moment, nine GDM women were randomly assigned to either a supervised aerobic exercise or a stretching group. After 10 weeks of intervention, glycosylated hemoglobin increased for all participants, and HOMA-IR increased for all participants in the aerobic group and decreased for two (out of 5) participants in the stretching group.

Keywords: exercise, pregnancy, cycle ergometer, glycosylated hemoglobin, HOMA-IR

Introduction

Pregnancy has important anatomical, metabolic and cardiorespiratory adaptations mediated by gestational hormones initiated early in the first trimester (WEISSGERBER et al., 2006). In a normal pregnancy, there is a progressive physiologic increase of insulin resistance, compensated by an increase in insulin secretion by pancreatic β -cells (KIRWAN et al., 2002). When an imbalance between insulin resistance and insulin secretion occurs, it results in an increased circulating glucose concentration and gestational diabetes *mellitus* (GDM) may develop (HOMKO et al., 2001). Pregnancy has been referred as a metabolic stress test to evaluate the future risk of developing metabolic syndrome, thus, pregnant overweight/obese women, constitutionally insulin resistant, could be considered at higher risk of glycometabolic and hypertensive disorders than normal-weight pregnant women (IANNIELLO et al., 2013).

GDM is defined as glucose intolerance with first onset or recognition during pregnancy (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014; THOMPSON et al., 2013) and affects approximately 7% of all pregnancies in United States (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014) and 7.6% in Brazil (SCHMIDT et al., 2000; REICHELTL et al., 1998). It appears as a preview to important adverse metabolic complications such as type 2 diabetes (FEIG et al., 2008; BELLAMY et al., 2009) and cardiovascular disease (CARR et al., 2006; SHAH et al., 2008) in the years after delivery. The fetus can develop macrosomia (≥ 4000 g), hypoglycemia and shoulder dystocia during birth (ROUSE & OWEN 1999). Obesity, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and insulin resistance represent some of the identified cardiometabolic risk factors associated with a history of GDM (LAUENBORG et al., 2005; TARIM et al., 2006; RETNAKARAN et al., 2010; TAM et al. 2012).

Regular physical activity plays a major role in the regulation of metabolism in pregnant women (BESSINGER et al., 2003) and is highly encouraged in women with GDM (ACOG, 2003; DAVENPORT et al., 2008; RUCHAT et al., 2012). Physical exercise should be a part of the treatment of GDM, since the hypoglycemic effect of exercise can linger for hours or even days after a training session (REICHELTL et al., 2002; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014; THOMPSON et al., 2013). Similar to the effects of insulin, exercise increases the rate of glucose uptake in skeletal muscle through

translocation of GLUT-4 from intracellular compartments to the cell surface (GOODYEAR et al., 1991; HAYASHI et al., 1997). This is primarily in response to an exercise-induced increase in blood flow and resultant increased delivery of insulin to the working muscles (GOODYEAR & KAHN, 1998).

The aim of the present study was to verify the effects of an aerobic training in pregnant women diagnosed with GDM in the glycated hemoglobin (HbA1c) and in the Homeostasis Model of Assessment (HOMA-IR). We hypothesized that there is a drop in HbA1c and HOMA with aerobic exercise during pregnancy.

Methods

Participants

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (12-0008) and Grupo Hospitalar Conceição. All participants gave written informed consent. The present study is registered at ClinicalTrials.gov (NCT01885234).

Until the present moment, nine pregnant women diagnosed with GDM were randomly assigned (list of random numbers generated by computer) to either aerobic exercise in cycle ergometer (intervention group, n = 4) or stretching (control group n = 5) for 10 weeks. Each potential participant was approached about the study in an interview setting and given the information form and consent form. After giving consent, each woman was interviewed to determine age, lifestyle status (e.g., smoking, alcohol, education level, and occupational activity), medications, previous activity level, previous pregnancies and gestational age. Women were approached if they were older than 20 years old, gestational age between 24 and 28 weeks (confirmed by ultrasonography), not currently engaged in a structured exercise program (≥ 20 min, ≥ 2 x/week), and were medically cleared for exercise participation, with singleton pregnancy, diagnosed with GDM, and with no orthopedic limitations. Women with type 1 or type 2 diabetes, hypertension (> 140 mmHg systolic and/or > 90 mmHg diastolic), intrauterine growth restriction, or fetal malformations were excluded. Smokers were also excluded because it was important to control for confounding factors that could affect research outcomes.

Of the nine women, five were active (regular exercise 3 times per week) prior to pregnancy and two were practicing walking, but not on a regular basis, during pregnancy.

Pregnant women were screened to GDM between 24-28 weeks' gestation. If the fasting blood glucose test presented a value greater than 90 mg/dL (REICHEL, 2002) they were asked to do the 75g oral tolerance test of glucose (OTTG). GDM was diagnosed if fasting blood glucose \geq 92mg/dL, 1-hour post 180mg/dL or 2-hours post 153mg/dL according to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG; INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS, 2010).

Experimental design

After recruitment, each participant was scheduled the first visit to the laboratory. At this visit, standard medical and obstetric demographic data were confirmed and baseline assessment were done. Oxygen consumption and heart rate at the first ventilatory threshold were assessed from a submaximal test in cycle ergometer. The detailed methodology is described elsewhere (FINDELSTEIN et al., 2011).

Women were then randomized (random numbers list created electronically) to receive an exercise intervention (EXE) in combination with prenatal standard care or to continue with prenatal standard care alone (CON). Those allocated to EXE participated in an aerobic exercise program involving three sessions per week, continued per 10 weeks. Participants allocated to CON continued with their usual physical activity regimen for the duration of the intervention. The aerobic exercise and the stretching routine were performed with one or two participants at each visit, and one group was not aware of the other type of intervention. Prenatal standard care of GDM for both groups involved assessment of glycemic control and counseling by an endocrinologist, in combination with self-monitoring of daily fasting and 120 min postprandial glucose levels after breakfast, lunch, and dinner, recorded individually using personal glucometers into a diary each day.

Exercise intervention (EXE)

Participants randomized to the EXE group completed three supervised sessions each week. The exercise program was commenced upon baseline assessment (24.3 ± 2.9 weeks of gestation) and was conducted and supervised by an exercise physiologist (R.B.) on an upright stationary cycle ergometer (360, EMBREEX, Brazil).

Each exercise session was composed by 1) a passive stretching and strengthening of the lower limbs, as a warm up, for 5 min; 2) aerobic exercise on the cycle ergometer for 50 min; 3) a passive stretching and strengthening of the lower limbs, as a cool down, for 5 min. Periodization for the aerobic training in cycle ergometer was the following: weeks 1 and 2: 5 x 9 min with 1 min 20 sec interval between sets; Weeks 3, 4 and 5: 4 x 12 min with 1 min 20 sec interval between sets; Weeks 6, 7 and 8: 3 x 16 min with 1 min 20 sec interval between sets; Weeks 9 and 10: 2 x 24 min with 1 min 20 sec interval between sets. Participants were cycling at the heart rate of the first ventilatory threshold. The cycling resistance was adjusted as appropriate to maintain the required intensity for each woman. The interval protocol was adopted to provide women a comfortable way to conclude 50 min of aerobic exercise since the first week of the program. Exercise sessions were suspended if any warning signs were observed (ACOG, 2003).

Control protocol (CON)

The women in the control group had weekly visits to the laboratory as a placebo protocol. One investigator conducted a passive stretching routine. The routine was always the same during the 10 weeks of follow up, and was composed by 30 different positions to stretch gently all main muscles groups. Participants were supposed to hold the position for 30 seconds. Total time for the complete stretching intervention was 50 min, identical to each session in the exercise group.

Both groups wore a heart rate monitor (FT1, Polar, Kempele, Finland) during the aerobic/stretching session to control the intensity. Ratings of Perceived Exertion Scale (BORG, 1982) were measured at regular intervals throughout the exercise, with the target perceived exertion of 12-14 ("somewhat hard") and also the talk test (DAVIES et al., 2003), according to international guidelines (ACOG, 2003, EVENSON, 2014, WOLFE & MOTTOLA, 2015). Blood pressure (BP) was measured following standard American Heart Association guidelines (PERLOFF et al., 1993) before, during and after the session.

Different BP cuff sizes were available, but, in the end, the same cuff size was utilized for all women in the study.

Measurements

Fasting blood glucose, insulin and glycosylated hemoglobin were assessed before the first session and 48h after the last session of the intervention. The HOMA-IR index assess the insulin resistance and provides an indirect measure (MATTHEWS et al., 1985) as a low cost, fast and easy application (VASQUES et al., 2008). HOMA-IR was calculated using the equation: $HOMA-IR = (\text{fasting glucose (mmol/l)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/l}))/22.5$). The plasma glucose level was measured by the enzymatic method of hexokinase (ADVIA 1800, SIEMENS, Germany). Plasma insulin was measured by the chemiluminescence method (Centaur XP, SIEMENS, Germany). Glycosylated hemoglobin was analyzed by high-pressure liquid chromatography (VARIANT II Turbo, Bio-Rad, California) and was certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

Weight and capillary blood glucose pre- and post-exercise session (Optium Xceed glycometer; Abbot blood glucose test strips; Accu-Chek Safe-T-Pro Uno single use lancing devices) were measured at visits 1, 10, 20 and 30 in the intervention group, and at visits 1, 3, 6 and 10 in the control group, which represents weeks 1, 3, 6 and 10 after enrollement..

The secondary outcomes of the present study were gestational age at delivery, rate of cesarean section, birth weight and birth length, rate of macrosomic babies (> 4000g), and first- and fifth-minute APGAR scores. Data were retrieved from the maternal information card.

Data analysis

Excel™ software was used for descriptive analysis. Results are presented as mean \pm SD. Statistical comparisons were not performed because data was only available for nine participants.

Results

Participant characteristics

The baseline characteristics are showed in Table 1. Maternal characteristics were similar between the experimental groups for all variables.

Supervised aerobic exercise program

One participant in the EXE group drop-out the study in the 6th week of follow up for personal reasons. Mean compliance to the supervised cycling program for each woman was 91% throughout the intervention. No adverse effects were reported in response to exercise. Participants cycled an average of 16.6 ± 4.2 km each session. Mean systolic and diastolic BP during aerobic exercise was 119.4 ± 6.9 mmHg and 62.5 ± 3.7 mmHg, respectively, and mean RPE was 12 ± 1 , indicating the exercise to be perceived as “somewhat hard”.

Fasting blood glucose, insulin, glycosylated hemoglobin and HOMA-IR.

Fasting blood glucose, insulin response, glycosylated hemoglobin and HOMA-IR pre- and post- 10 weeks of follow up are described in table 2.

Requirement for insulin therapy.

Three CON participants were unable to maintain self-monitored capillary glucose concentrations within the accepted clinical range during the intervention and so commenced insulin (n=1), glyburide (n=1) and metformin (n=1) therapy according to routine care. None of the EXE participants required pharmacological intervention to control blood glucose.

Weight gain and capillary blood glucose.

The mean weight gain during the 10 weeks of follow up for the CON group (n=5) was 2.9 ± 2.3 kg and 2.8 ± 1.4 kg for the EXE group (n=3). The capillary blood glucose response pre- and post-aerobic or stretching session is described in table 3.

Newborn characteristics.

Mean gestational age at delivery, birth weight and birth length was 38.5 ± 0.7 weeks, 3905 ± 0.335 g and 50.2 ± 2.3 cm, respectively for CON and 39.2 ± 1.2 weeks, 3628 ± 0.505 g and 49.8 ± 1.6 cm, respectively for EXE. The women in the EXE group delivered two male newborns compared to four in the CON group. Two CON (n=5) and one EXE (n=3) participants delivered macrosomic babies (> 4000g). Four CON (n=5) and

two EXE (n=3) delivered with a cesarean section. One CON newborn had first- and fifth-minute APGAR scores of 1 and 3, respectively, and died four days after birth. None of the EXE babies had first- and fifth-minute APGAR scores lower than 7.

Discussion

The main purpose of the present study was to verify the effects of an aerobic training in pregnant women diagnosed with GDM in the HbA1c and HOMA-IR. Contrary to our working hypothesis, our results showed an increase in HbA1c after 10 weeks of intervention, for all participants. Also, all participants in the EXE group showed an increase in HOMA-IR, while two participants in the CON group showed a drop in their values.

With a similar methodology design, Halse et al. (2014) showed the percentage of HbA1c to be higher at 6 weeks post-intervention assessment in both CON (prenatal usual standard care) and EXE (supervised aerobic exercise) compared to pre-intervention values, with no difference between groups. The post-intervention results of the present study were similar to those found in the cited study (CON $5.6 \pm 0.4\%$ vs $5.4\% \pm 0.3\%$, respectively; EXE $5.2 \pm 0.4\%$ vs. $5.3\% \pm 0.4\%$, respectively). Avery et al. (1997) found no difference between the exercise and usual standard care groups for HbA1c. HbA1c is indicative of glycemic control over the preceding 8–12 weeks (NATHAN et al., 2007), however, it is very difficult to design a 12-week follow-up with GDM women, since diagnose of GDM is done late in pregnancy (after 24 weeks' pregnant).

HOMA-IR shows a good correlation with gold standard tests to verify insulin resistance. In the present study, the majority of the women showed high insulin resistance pre- and post-intervention, as expected by the pregnancy condition (KIRWAN et al., 2002). Similar to this result, insulin concentrations increased for the majority of the participants post-10 weeks of follow-up. Insulin sensitivity and responsiveness has been shown to be improved for at least 2 days following a single session of exercise (MIKINES et al., 1988; PERSEGHIN et al., 1996), and the magnitude of this effect is augmented by a period of exercise training (PERSEGHIN et al., 1996; MIKINES et al., 1989), suggesting that exercise influences insulin action by both acute and chronic mechanisms (GILL & MALKOVA, 2006). However, in the present study the exercise training was not efficient to such a response. This is probably due to the population tested, which develops an

insulin-resistance due to placental secretions of antagonistic hormones to the action of insulin (human placental lactogen hormone, growth hormone, cortisol, estrogen and progesterone).

Mean fasting blood glucose concentrations were lower 10 weeks post-intervention in both groups compared to baseline. These results are in agreement with previous studies that also showed a decrease in blood glucose after intervention in GDM women (AVERY et al., 1997; BUNG et al., 1991; HALSE et al., 2014; JOVANOVIC-PETERSON et al., 1989). All women had counseling appointments with an endocrinologist, thus the change in lifestyle (e.g. better diet) could be one reason why the CON group also showed a drop in fasting blood glucose concentrations. Acutely, capillary blood glucose reduced more at each cycling session compared to stretching (CON group). Chronically, none of the EXE participants required insulin therapy to manage blood glucose. A possible explanation is that exercise stimulates glucose uptake through insulin-dependent and insulin-independent pathways, lowering blood glucose concentrations (ARTAL, 2003; RUCHAT et al., 2012). This response may have significant benefits for both mother and child, given the serious acute and long-term health consequences of maternal hyperglycemia (METZGER, 2007; METZGER et al., 2008; RETNAKARAN et al., 2008a; RETNAKARAN et al., 2008b).

Mean gestational age at delivery was similar for CON and EXE groups (38.5 ± 0.7 vs. 39.2 ± 1.2 weeks, respectively), as well as birth length (50.2 ± 2.3 cm vs. 49.8 ± 1.6 cm, respectively). However babies in the CON group were on average 277 g larger than in the EXE group (CON: 3905 ± 0.335 g; EXE: 3628 ± 0.505 g), with 40% (2 of 5) of the CON group delivering macrosomic babies (> 4000 g) compared to 30% (1 of 3) of the EXE group. Unfortunately, one newborn of the CON group (macrosomic at birth) had complications during birth and died four days after delivery. GDM has been associated with an increased perinatal morbidity, mainly with the association of fetal macrosomia (LAZER et al., 1986; LIPSCOMB et al., 1995; ROUSE & OWEN 1999). One of the main goals of blood control in GDM women is to prevent macrosomic babies, since it is well stated that fetal environment is linked to the susceptibility of future chronic disease in the offspring (HENRY et al., 2012; OKEN & GILLMAN, 2003; RAVELLI et al., 1999). The “Developmental Origins of Health and Disease” (DoHaD) has received the attention of

the scientific community to prevent chronic disease risk by manipulating the maternal and fetal environment (BARKER, 1990).

It is important to note the limitations of this preliminary report. First, dietary intake was not tracked and analyzed. However, the women in both groups received dietary intervention through conventional prenatal standard care. Second, exercise sessions were performed at a convenient time for the participant, with sessions distributed throughout the day according to each woman's daily living routine. Third, the number of prenatal visits was not controlled. Fourth, the achievement or not of the daily blood glucose targets was not controlled. Finally, since this study is a preliminary report, there is a very small sample size. A larger sample size would be required before making any confirming statements from these results.

In conclusion, contrary to our working hypothesis, until now our results showed an increase in HbA1c after 10 weeks of intervention, for all participants, and an increase in HOMA-IR for all participants in the EXE group, and a decrease for two (out of 5) participants in the CON group.

Acknowledgements

The authors would like to thank the participants for volunteering their time, Dr. Maria Amélia Campos and Luciano Marcelino for their help with recruitment, Johnson & Johnson for the free samples of products, researchers from the Exercise Pathophysiology Research Laboratory for their help and equipment to collect data, and a special thanks to Dr. Jorge Pinto Ribeiro (deceased) and Dr. Daniel Umpierre for intellectual support. This study was funded by Fundo de Incentivo à Pesquisa of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA) and CAPES Foundation (BEX 14179/13-0).

Author contributions

R.B., M.L.R.O., S.H.M.C., L.F.M.K. and J.G.L.R. contributed to study conception. R.B., M.L.R.O., F.B.S., L.F.M.K. and J.G.L.R. contributed to study design. R.B., P.J.C.V., R.S.D. and F.B.S. contributed to researched data. R.B., P.J.C.V., R.S.D., F.B.S. and J.G.L.R. contributed to analysis and interpretation of data. R.B., F.B.S. and J.G.L.R. contributed to drafting of the manuscript. R.B. and J.G.L.R. contributed to discussion. R.B., M.L.R.O., S.H.M.C., P.J.C.V., R.S.D., F.B.S., L.F.M.K. and J.G.L.R. reviewed, edited and approved the final version of the manuscript.

Disclosure of interest

All authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. ACOG. Exercise during pregnancy and the postpartum period. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(2):496-497.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:Suppl 1:S81-90.
3. Artal R. Exercise: the alternative therapeutic intervention for gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(2):479–487.
4. Avery MD, Leon AS, Kopher RA. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1997;89:10-15.
5. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301(6761):1111.
6. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–1779.
7. Bessinger RC, McMurray RG. Substrate utilization and hormonal responses to exercise in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(2): 467–478.
8. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377–381.
9. Bung P, Artal R, Khodiguian N, et al. Exercise in gestational diabetes. No optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991;40:182-185.
10. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2078–2083.
11. Davenport MH, Mottola MF, McManus R, Gratton R. A walking intervention improves capillary glucose control in women with gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(3):511-517.
12. Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol* 2003;28(3):329–341.
13. Evenson KR, Barakat R, Brown WJ, Dargent-Molina P, Haruna M, Mikkelsen EM, Mottola MF, Owe KM, Rousham EK, Yeo S. Guidelines for physical activity during pregnancy: Comparisons from around the world. *Am J Lifestyle Med* 2014;8(2):102-121.
14. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008;179:229–234.

15. Finkelstein I, Figueiredo PAP, Alberton CL, Bgeginski R, Stein R, Krue LFM. Cardiorespiratory responses during and after water exercise in pregnant and non-pregnant women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011;33(12):388-94.
16. Gill JM & Malkova D. Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(4):409-425.
17. Goodyear LJ & Kahn, BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Ann Rev Med* 1998;49(1):235-261.
18. Goodyear LJ, Hirshman MF, Horton, ES. Exercise-induced translocation of skeletal muscle glucose transporters. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 1991;261(6), E795-E799.
19. Halse RE, Wallman KE, Newnham JP, Guelfi KJ. Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(9):1702–1709.
20. Hayashi T, Wojtaszewski JFP, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 197;273(6):E1039-E1051.
21. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3983–3988.
22. Henry SL, Barzel B, Wood-Bradley RJ, Burke SL, Head GA, Armitage JA. Developmental origins of obesity-related hypertension. *Clin Exper Pharm Physiol*. 2012;39(9):799-806.
23. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:568–573.
24. Ianniello F, Quagliozzi L, Caruso A, Paradisi G. Low adiponectin in overweight/obese women: association with diabetes during pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(23):3197-3205.
25. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva AD, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676-682.
26. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):415–419.

27. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51(7):2207-2213.
28. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Hornnes P, Pedersen O, Damm P. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4004–4010.
29. Lazer S, Biale Y, Mazor M, Lewenthal H, Insler V. Complications associated with the macrosomic fetus. *J Reprod Med* 1986;31(6):501–505.
30. Lipscomb KR, Gregory K, Shaw K. The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 g: Los Angeles County + University of Southern California experience. *Obstet Gynecol* 1995;85(4):558–564.
31. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
32. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
33. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol.*2007;50(4):972–979.
34. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al, HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002.
35. Mikines KJ, Sonne B, Farrell PA, Tronier B, Galbo H. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am J Physiol* 1988;254:E248–E259.
36. Mikines KJ, Sonne B, Farrell PA, Tronier B, Galbo H. Effect of training on the dose-response relationship for insulin action in men. *J Appl Physiol* 1989;66:695–703.
37. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated hemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007;50(11):2239–44.
38. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res* 2003;11(4):496–506.
39. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-2470.

40. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996;335:1357–1362.
41. Ravelli AC, van Der Eulen JH, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999;70:811-816.
42. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1246-1249.
43. Reichelt AJ. Recomendações da 2a. Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(5):574-581.
44. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. The graded relationship between glucose tolerance status in pregnancy and postpartum levels of low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in young women: implications for future cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4345–4353.
45. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B. Glucose intolerance in pregnancy and future risk of pre-diabetes or diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(10):2026–2031.
46. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJG. Isolated hyperglycemia at 1 hour on oral glucose tolerance test in pregnancy resembles gestational diabetes mellitus in predicting postpartum metabolic dysfunction. *Diabetes Care* 2008;31(7):1275–81.
47. Rouse DJ & Owen J. Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography – A Faustian bargain? *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):332-338.
48. Ruchat SM, Davenport MH, Giroux I, Hillier M, Batada A, Sopper MM, McManus R, Hammond JA, Mottola MF. Effect of exercise intensity and duration on capillary glucose responses in pregnant women at low and high risk for gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(8):669-678.
49. Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, de Lima L, Duncan BB. Prevalence of gestational diabetes mellitus-do the new WHO criteria make a difference? Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabet Med* 2000;17(5):376-80.
50. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Gestational diabetes increases the risk of cardiovascular disease in young women. *Diabetes* 2008;57:A8–A9.

51. Tam WH, Ma RCW, Yang XL, Ko GT, Lao TT, Chan MH, Lam CW, Cockram CS, Chan JC. Cardiometabolic risk in Chinese women with prior gestational diabetes: a 15-year follow-up study. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73:168–176.
52. Tarim E, Yigit F, Kilicdag E, Bagis T, Demircan S, Simsek E, Haydardedeoglu B, Yanik F. Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:177–182.
53. Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Diabetes and pregnancy. Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines expert committee. *Can J Diabetes* 2013;37:S168-S183.
54. Vasques ACJ, Rosado LEFPL, Alfenas RCG, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- β pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online] 2008;52(1):32-39.
55. Weissgerber TL, Wolfe LA. Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal–fetal demands. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31(1):1–11.
56. Wolfe L, Mottola M. Physical activity readiness medical examination for pregnancy: PARmed-X for pregnancy. Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Society of Exercise Physiology and Health Canada; 2015. Available in: <http://www.csep.ca/cmfiles/publications/parq/parmed-xpreg.pdf>.

TABLE 1. Baseline maternal characteristics (mean \pm SD).

Characteristic	CONTROL (n= 5)	EXERCISE (n=4)
Maternal age (yr)	28.6 \pm 7.9	29.8 \pm 6.8
Gestational age at entry (wk)	24.9 \pm 2.9	23.6 \pm 3.2
Height (m)	1.7 \pm 0.1	1.6 \pm 0.1
Pre-pregnancy Body mass index (kg·m ⁻²)	32.1 \pm 8.2	29.7 \pm 4.4
Gravidity	2 \pm 1	2 \pm 2
Parity	1 \pm 1	1 \pm 2

TABLE 2. Fasting blood glucose, insulin, glycosylated hemoglobin and HOMA-IR delta (post- pre intervention) of each participant in control and exercise group.

Participant	Fasting blood glucose (Δ)	Insulin (Δ)	HOMA-IR (Δ)	HbA1c (Δ)
CONTROL				
1	-7	3.0	0.0	0.2
2	2	27.4	5.5	0.2
3	-21	8.7	0.2	0.1
4	-29	-2.7	-1.4	0.3
5	-17	0.8	-0.5	0.8
Mean	-14.4	7.4	0.8	0.3
SD	12.1	11.9	2.7	0.3
Participant	Fasting blood glucose (Δ)	Insulin (Δ)	HOMA-IR (Δ)	HbA1c (Δ)
EXERCISE				
1	-7	6.4	1.1	0.5
2	-3	9.5	1.7	0.5
3	-	-	-	-
4	-1	0.6	0.1	-0.2
Mean	-3.7	5.5	1.0	0.3
SD	3.1	4.5	0.8	0.4

SD: standard deviation; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment; HbA1c: glycosylated hemoglobin

TABLE 3. Capillary blood glucose values for each participant during follow up.

Participant	Capillary blood glucose (mg/dL) pre-stretching routine				Capillary blood glucose (mg/dL) post-stretching routine				Δ stretching routine (mg/dL)				
	Visit 1	Visit 3	Visit 6	Visit 10	Visit 1	Visit 3	Visit 6	Visit 10	Visit 1	Visit 3	Visit 6	Visit 10	
CONTROL	72	107	98	75	84	126	97	96	12	19	-1	21	
1	107	127	107	93	91	88	117	92	-16	-39	10	-1	
2	105	84	114	105	95	54	85	86	-10	-30	-29	-19	
3	193	100	123	89	184	174	116	83	-9	74	-7	-6	
4	116	98	161	99	107	97	112	94	-9	-1	-49	-5	
5	Mean	118.6	103.2	120.6	92.2	112.2	107.8	105.4	90.2	-6.4	4.6	-15.2	-2.0
	SD	44.8	15.7	24.4	11.4	41.0	45.0	13.9	5.5	10.7	45.1	23.6	14.5
Participant	Capillary blood glucose (mg/dL) pre-aerobic session				Capillary blood glucose (mg/dL) post-aerobic session				Δ aerobic session (mg/dL)				
	Visit 1	Visit 10	Visit 20	Visit 30	Visit 1	Visit 10	Visit 20	Visit 30	Visit 1	Visit 10	Visit 20	Visit 30	
EXERCISE	72	161	164	127	65	82	51	99	-7	-79	-113	-28	
1	73	82	101	87	66	63	80	75	-7	-19	-21	-12	
2	104	81	-	-	86	79	-	-	-18	-2	-	-	
3	129	98	77	77	96	83	64	86	-33	-15	-13	9	
4	Mean	94.5	105.5	114.0	97.0	78.3	76.8	65.0	86.7	-16.3	-28.8	-49.0	-10.3
	SD	27.4	37.8	44.9	26.5	15.3	9.3	14.5	12.0	12.3	34.3	55.6	18.6

SD: standard deviation

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- a) O efeito geral do exercício físico, em mulheres diagnosticadas com GDM, não foi significativamente diferente quando comparado ao grupo controle nas concentrações de glicemia de jejum. Porém, quando as intervenções foram analisadas separadamente, o aconselhamento de atividade física demonstrou uma diminuição significativa de 3,88 mg/dL nas concentrações absolutas da glicemia de jejum quando comparado ao grupo controle.
- b) Intervenções com aconselhamento de atividade física ou exercício supervisionado semanalmente com aconselhamento dietético integrado à intervenção com exercício, ou intervenções com apenas exercício do tipo aeróbico e, para os estudos que apresentaram volumes semanais de exercício até 100 min/sem ou maiores do que 100 min/sem não demonstraram efeito na glicemia de jejum de mulheres com DMG.
- c) O exercício supervisionado semanalmente não apresentou efeito na idade gestacional de parto, no peso do bebê ao nascer, nas taxas de bebês macrossômicos (maiores do que 4000 g) e de parto cesárea.
- d) Após 10 semanas de intervenção com exercício aeróbico, as variáveis HbA1c, HOMA-IR e insulina demonstraram aumento comparado ao momento pré-intervenção. A glicemia de jejum demonstrou valores mais baixos pós-intervenção para os grupos exercício e controle, comparada ao momento pré-intervenção.

- e) Agudamente, a glicemia capilar demonstrou maior redução após as sessões de exercício aeróbico comparado ao exercício de alongamento (grupo controle).
- f) Cronicamente, três gestantes do grupo controle iniciaram terapia medicamentosa para controlar a glicemia. Foram utilizados os medicamentos insulina (n=1), glibenclamida (n=1) e metformina (n=1) de acordo com a rotina clínica. Nenhuma das participantes do grupo exercício necessitou de intervenção medicamentosa para controle da glicemia.
- g) A média de idade gestacional de parto, peso e estatura do recém-nascido foram similares entre os grupos controle e exercício, porém dois bebês no grupo controle e um bebê no grupo exercício foram considerados macrossômicos (peso > 4000g) no nascimento. Um bebê do grupo CON apresentou escores de APGAR de um e cinco minutos de 1 e 3, respectivamente. Nenhum dos bebês do grupo exercício apresentou escores de APGAR abaixo de 7.
- h) Para o estudo piloto, o número amostral calculado, para um poder de 80% e um nível de significância de 5% nas variáveis HbA1c e HOMA-IR, foi de 26 participantes divididos igualmente nos grupos exercício aeróbico e controle. As estratégias de recrutamento utilizadas foram o chamamento pelos principais meios de comunicação locais (rádio, jornal e programas de televisão) e acesso aos pacientes com acompanhamento pré-natal nos Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Conceição. Após, quase 3 anos de recrutamento, apenas nove participantes aceitaram participar do estudo. Os motivos mais citados

para a recusa foram: falta de verba para ressarcir o deslocamento até o local onde as sessões de exercício ocorreram e a falta de interesse em ingressar em um programa de exercício físico. Tais dificuldades foram igualmente encontradas durante o meu estágio sanduíche, na *The University of Western Ontario – London/ Canadá*.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Claramente, mais investigações são necessárias nesta área de pesquisa, a fim de facilitar a inclusão de exercícios como parte do manejo do diabetes gestacional na rotina obstétrica. A partir dos resultados encontrados e conhecimentos adquiridos, bem como as limitações do estudo, sugerimos futuras linhas de pesquisas:

- a) Desenvolver maiores Ensaio Clínicos Randomizados com intervenção com exercícios em mulheres diagnosticadas com DMG.
- b) Diminuir progressivamente a quantidade de supervisão necessária, a fim de manter as taxas de participação de aderência semelhantes para alcançar resultados ideais de saúde, mas, ao mesmo tempo, reduzindo o custo total de implementação de uma intervenção com exercícios como parte da rotina cuidados clínicos de mulheres com DMG. Este tipo de intervenção poderia ser bem-sucedida com o auxílio de telecomunicações para manter a orientação ao longo da gestação, ao mesmo tempo em que há a redução da dependência em relação à presença de um treinador físico em todas as sessões de exercício.
- c) Investigar outras modalidades de exercício, como o treinamento de força, as atividades aquáticas e o treinamento concorrente.
- d) Oferecer um acompanhamento multidisciplinar, com obstetra, profissional de educação física, nutricionista ou endocrinologista e psicólogo ou psiquiatra, nas intervenções.
- e) Desenvolver estudos que ofereçam intervenção com exercício, supervisionado e/ou aconselhamento até 3, 6 e/ou 12 meses pós-parto.

- f) Acompanhar a mãe e o bebê 3, 6 e 12 meses pós-parto para verificar o controle glicêmico, as taxas de retenção de peso e a incidência de obesidade e diabetes do tipo 2.

9 ANEXOS

9.1 PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisou o projeto:

Projeto: 120008

Data da Versão do Projeto: 19/03/2012

Data da Versão do TCLE: 19/04/2012

Pesquisadores:

JOSE GERALDO LOPES RAMOS

LUIZ FERNANDO MARTINS KRUEL

SERGIO H DE ALMEIDA MARTINS COSTA

MARIA LUCIA D ELIA DA ROCHA

ROBERTA BGEGINSKI

RODRIGO SUDATTI DELEVATTI

Título: EFEITO DE UM TREINAMENTO AERÓBICO EM GESTANTES DIABÉTICAS E EM GESTANTES HIPERTENSAS CRÔNICAS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do CEP/HCPA.

Porto Alegre, 16 de maio de 2012.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

9.2 REGISTRO NO CLINICALTRIALS.GOV

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record 1 of 1 for: NCT01885234

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Aerobic Training in Pregnant Women With Gestational Diabetes and Chronic Hypertension

9.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO APROVADO PELO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Diabetes Mellitus Gestacional

Estamos convidando você a participar como sujeito do estudo intitulado “*Efeito de um treinamento aeróbico em gestantes diabéticas e em gestantes hipertensas crônicas: um ensaio clínico randomizado*”, que tem como objetivo verificar aspectos sanguíneos, a pressão arterial e batimentos cardíacos de gestantes e do bebê com diabetes mellitus gestacional após um treinamento aeróbico em bicicleta ergométrica.

A participação neste estudo poderá ser solicitada de duas maneiras, e faremos um sorteio para determinar esse aspecto. Você poderá participar em um dos dois grupos do estudo:

Grupo 1: Envolvimento com o estudo será por 10 semanas, a partir da 20ª semana de gestação, sendo que durante este período será necessária a sua contribuição **uma vez** por semana, por um período de, aproximadamente, 1 hora em cada dia e os encontros serão no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (localizada na Rua Ramiro Barcelos, 2350, 11º andar).

Grupo 2: Envolvimento com o estudo será por 10 semanas, a partir da 20ª semana de gestação, sendo que durante este período será necessária a sua contribuição **três vezes** por semana, por um período de, aproximadamente, 1 hora em cada dia e os encontros serão no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (localizada na Rua Ramiro Barcelos, 2350, 11º andar).

O risco relacionado à sua participação nestes grupos é muito baixo, sendo a possibilidade de desconforto pequena. A intensidade do exercício sempre será mantida em uma intensidade confortável e será imediatamente suspenso, se necessário for e você receberá o atendimento adequado.

Os benefícios de participar deste estudo serão controle da pressão arterial semanal e a possibilidade de realização de atividade física orientada por um profissional de educação física.

Caso você queira participar deste estudo, é necessário que entenda e assine a declaração escrita a seguir:

Eu, por meio deste, autorizo o Dr. José Geraldo Lopes Ramos, a doutoranda Roberta Bgeginski e demais bolsistas envolvidos no estudo, a realizarem os seguintes procedimentos:

- Fazer-me responder um questionário específico sobre qualidade de vida;
- Fazer-me medidas corporais de peso, altura, altura uterina, pressão arterial, batimentos cardíacos;

Eu entendo que, durante os testes:

- Estão envolvidos riscos e desconfortos, tais como dor e cansaço muscular temporário. Há possibilidade de mudanças anormais da minha frequência cardíaca e/ou da pressão arterial durante os testes. Entretanto, os riscos são mínimos, sendo o treinamento muito seguro. Entendo que minha frequência cardíaca e pressão arterial serão monitoradas durante todo o treinamento. A intensidade de treinamento é adequada para o bem-estar da gestante e do feto, e eu posso terminar o teste em

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA
VERSÃO APROVADA
16/05/2012
M21AMM8 SZ

qualquer momento, sob meu critério, assim como decidir sair da pesquisa sem qualquer prejuízo à assistência recebida.

2. Todos os pesquisadores que estão aplicando os testes têm formação em suporte básico para urgências, assim como estará disponível uma linha telefônica para Assistência Médica de Emergência.
3. Todos os dados relativos à minha pessoa serão confidenciais, e disponíveis somente sob minha solicitação escrita. Além disso, eu entendo que, no momento da publicação, os dados publicados não serão associados à minha pessoa.
4. Não haverá compensação financeira pela minha participação no estudo.
5. Posso realizar contato com o Dr. José Geraldo Lopes Ramos e Roberta Bgeginski, para quaisquer problemas referentes à minha participação no estudo, ou caso eu sentir que haja violação dos meus direitos, através do telefone (51) 9192-2961, ou poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, através do telefone (51) 3359-8304.
6. Você receberá uma via deste documento para seu arquivo e outra ficará guardada com os pesquisadores.

Os procedimentos expostos acima têm sido explicados para mim pela doutoranda Roberta Bgeginski e pelo Dr. José Geraldo Lopes Ramos.

Porto Alegre, _____ de _____ de _____.

Nome em letra de forma da gestante: _____

Assinatura: _____

Nome em letra de forma do pesquisador: _____

Assinatura: _____

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA
VERSÃO APROVADA
16/05/2012
Nº 180008 RB

9.4 FICHA DE FICHA DE TREINAMENTO INDIVIDUAL – GRUPO EXPERIMENTAL

SEM	TREINO	Nº	IG	DATA	FCpré	PApré	BORG	PAexerc	FCmáx	FCméd	FCpós	PApós	RPM	KM	OBS	
1	5x9min c/i=1'20	1														
		2														
		3														
2		4														
		5														
		6														
3	4x12min c/i=1'20	7														
		8														
		9														
4		10														
		11														
		12														
5		13														
		14														
		15														
6	3x16min c/i=1'20	16														
		17														
		18														
7		19														
		20														
		21														
8		22														
		23														
		24														
9	2x24min c/i=1'20	25														
		26														
		27														
10		28														
		29														
		30														

Sessão 1: Glicemia capilar pré: _____ Glicemia capilar pós: _____ Peso: _____ Altura uterina: _____

Sessão 10: Glicemia capilar pré: _____ Glicemia capilar pós: _____ Peso: _____ Altura uterina: _____

Sessão 20: Glicemia capilar pré: _____ Glicemia capilar pós: _____ Peso: _____ Altura uterina: _____

Sessão 30: Glicemia capilar pré: _____ Glicemia capilar pós: _____ Peso: _____ Altura uterina: _____

9.5 FICHA DE FICHA DE TREINAMENTO INDIVIDUAL – GRUPO CONTROLE

SEM	IG	DATA	FCpré	PApré	BORG	PAexerc	FCmáx	FCméd	FCpós	PApós	OBS
<u>1</u>											
<u>2</u>											
<u>3</u>											
<u>4</u>											
<u>5</u>											
<u>6</u>											
<u>7</u>											
<u>8</u>											
<u>9</u>											
<u>10</u>											

Sessão 1: Glicemia capilar pré: _____ Glicemia capilar pós: _____ Peso: _____ Altura uterina: _____

Sessão 3: Glicemia capilar pré: _____ Glicemia capilar pós: _____ Peso: _____ Altura uterina: _____

Sessão 6 Glicemia capilar pré: _____ Glicemia capilar pós: _____ Peso: _____ Altura uterina: _____

Sessão 10: Glicemia capilar pré: _____ Glicemia capilar pós: _____ Peso: _____ Altura uterina: _____

9.6 QUESTIONÁRIO DE CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

NOME: _____

DATA: ____/____/____

IDADE: _____

1 – Data da última menstruação: _____

2 – Data provável do parto: _____

3 – Idade gestacional (em semanas): _____

4 – Peso antes da gestação: _____

5– Número de gestações incluindo a atual: _____

6–Qual o seu grau de escolaridade: _____

7–Qual a sua atividade ocupacional: _____

8– Na atual gestação, você apresenta ou apresentou algum dos sintomas abaixo? (marque com um X)

- A – Sangramento vaginal.
- B – Dor ou edema nas pernas.
- C – Náuseas e vômitos.
- D – Infecções (virais ou bacterianas).
- E – Dores de cabeça fortes e persistentes.
- F – Cólica abdominal.
- G – Cansaço e perda de resistência.
- H – Edema no rosto, mãos e pés.

Se você marcou algum dos sintomas acima, explique com detalhes:

9– Assinale se você apresenta ou apresentou algum dos problemas abaixo:

- A – Doença cardíaca.
- B – Doenças respiratórias.
- C – Dor ou palpitação no peito.
- D – Pressão alta.
- E – Dor ou problemas ósseos, articulares e ligamentares.
- F – Diabetes.

Explique: _____

10 – Você fuma? Quantos cigarros por dia? _____

11 – Antes da gravidez, você praticava alguma atividade física? _____

Explique quantas vezes por semana e modalidade: _____

12 – Cite as atividades que você está praticando atualmente: _____

Obrigado por ter preenchido o questionário.

9.7 FICHA DE DADOS DO TRABALHO DE PARTO E DO RECÉM-NASCIDO

NOME MÃE: _____ ID: _____

1- Tipo de parto: _____ 2- Duração do parto: _____

3- Analgesia: _____ 4- Idade gestacional (em semanas): _____

5- Tempo de dilatação: _____ 6- Tempo de expulsão: _____

7- Peso mãe: _____ 8- Condição: _____

9- Peso e alterações anatomopatológicas da placenta: _____

1 – Nome recém-nascido: _____

2 – Data e hora de nascimento: _____ 3 – Sexo: _____

4 – Peso: _____ 5– Estatura: _____

6- APGAR min 1: _____ 7- APGAR min 5: _____ 8- APGAR min 10: _____

9- Cor da pele: _____ 10- Circunferência do crânio: _____

11- Circunferência abdominal ecográfico: _____ 12- Circunferência abdominal ao nascer: _____

13- Circunferência torácico ecográfico: _____ 14- Circunferência torácico ao nascer: _____

15-pH: _____ 16- Excesso de base: _____ 17-O_{2st}: _____

18- Adequação peso: _____

10- PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Produção científica durante doutorado no Brasil

PORTELLA EG, BGEGINSKI R, KRUEL LFM. Treinamento aeróbico e de força no tratamento do diabetes gestacional: uma revisão sistemática. Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde; 19(4): 400-409, 2014.

Produção científica durante estágio sanduíche – The University of Western Ontario/ Canada

BGEGINSKI R, SCHUCH FB, MOTTOLA MF, RAMOS JGL. Translation and cross-cultural adaptation of the PARmed-X for Pregnancy into Brazilian Portuguese Appl. Physiol. Nutr. Metab. Ahead of print. 2015.

Tradução do instrumento PARmed-X for Pregnancy, disponível em: http://www.csep.ca/cmfiles/publications/parq/PARmedXPreg_Portuguese_CSEPFeb2015.pdf [acesso em 11 de Outubro de 2015].

BGEGINSKI R, MOTTOLA MF, ROSAS-ARELLANO P, DONOVAN L, MILLER D, GIROUX I, MCMANUS R. Families Defeating Diabetes (FDD) postpartum intervention after gestational diabetes: diabetes prevention awareness. Apresentado como *Poster Discussion* no Diabetes World Congress. Vancouver/ Canada. 30 nov-5 dez/2015.

BGEGINSKI R, MOTTOLA MF, ROSAS-ARELLANO P, DONOVAN L, MILLER D, GIROUX I, MCMANUS R. Families Defeating Diabetes (FDD) postpartum intervention after gestational diabetes: activity pre- and post-partum. Apresentado como *Poster* no Diabetes World Congress. Vancouver/ Canada. 30 nov-5 dez/2015.

Trabalho apresentado em congresso internacional

RAMOS JG, BGEGINSKI R, OPPERMAN ML, MARTINS-COSTA S, DELEVATTI R, SCHUCH F, KRUEL LFM. Effect of aerobic training in pregnant women diagnosed with gestational diabetes: a preliminary report. Abstracts / Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 5 (2015) 53–156.