



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES

**CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL FETAL, PESO FETAL E PESO DA GESTANTE
PODEM PREVER DIABETES GESTACIONAL: modelo preditor de risco**

GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES

**CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL FETAL, PESO FETAL E PESO DA GESTANTE
PODEM PREVER DIABETES GESTACIONAL: MODELO PREDITOR DE RISCO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz de Figueiredo

Recife
2023

Catálogo na fonte:
Elaine Freitas- CRB4:1790

P921c	Prazeres, Glauco Desmoulins Darce Cardoso Wanderley Circunferência abdominal fetal, peso fetal e peso da gestante podem prever diabetes gestacional: modelo preditor de risco / Glauco Desmoulins Darce Cardoso Wanderley Prazeres. – 2023. 92 p. : il. Orientador: José Luiz de Figueiredo. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2023. Inclui referências, apêndice e anexos. 1. Diabetes mellitus gestacional. 2. Peso das gestantes. 3. Aumento da circunferência abdominal fetal. 4. Peso fetal estimado. 5. Níveis de insulina no cordão umbilical. 6. Peso ao nascer. 7. Modelo preditor. I. Figueiredo, José Luiz de (orientador). II. Título. 617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2023 -197)
-------	--



GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES

**CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL FETAL, PESO FETAL E PESO DA GESTANTE
PODEM PREVER DIABETES GESTACIONAL: MODELO PREDITOR DE RISCO.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Cirurgia.

Aprovada em: 21/03/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Luiz de Figueiredo (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Esdras Marques Lins (Examinador Interno) Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Elias Ferreira de Melo Júnior (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dra. Débora Farias Batista Leite (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira (Suplente Interno)
Universidade Federal de Pernambuco.

Prof. Dra. Daniele Sofia de Moraes Barros Gattás. (Suplente externo) Universidade Federal de Pernambuco.



Dedico esta tese:

Inicialmente ao nosso criador Deus pai todo poderoso, *Deus* único de todo o universo,
Yahweh.

Aos meus pais:

Gabriel Wanderley Prazeres e Dilza Darce Cardoso Wanderley Prazeres.

Aos meus irmãos:

*George Descartes Darce Cardoso Wanderley Prazeres e Gabriel WanderleyPrazeres
Júnior.*

À minha esposa:

Micheline Fernandes Vitorino.

Aos meus filhos:

Camila Vitorino Prazeres e João Lucas Vitorino Prazeres.



AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador *Prof. Dr. José Luiz de Figueiredo*, referência em ensino e pesquisa, a quem devo os ensinamentos e “Fôlego científico”, para a realização desta pesquisa.

Aos Professores da Pós-Graduação pelo acolhimento, pela construção do conhecimento necessário ao crescimento acadêmico:

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz, Prof. Carlos Teixeira Brandt, Profa. Emmanuelle Tenório Albuquerque Godói, Prof. Epitácio Leite Rolim Filho, Prof. Esdras Marques Lins, Prof. Euclides Dias Martins Filho, Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto, Prof. Flávio Kreimer, Prof. Geraldo de Aguiar Cavalcanti, Prof. José Lamartine Andrade de Aguiar, Prof. José Luiz de Figueiredo, Prof. Josemberg Marins Campos, Prof. Josimário João da Silva, Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho, Profa. Magdala de Araújo Novaes, Prof. Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho, Prof. Paulo Sérgio Ramos de Araujo, Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira, Prof. Salvador Vilar Correia Lima, Prof. Sílvia da Silva Caldas Neto, Profa. Simone Cristina Soares Brandão, Prof. Thiago Freire Pinto Bezerra.

Aos Professores da Obstetrícia:

Elias Ferreira de Melo Júnior, Débora Farias Leite e Aline Duarte Maranhão.

Aos colegas de Plantão da Obstetrícia e Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal De Pernambuco:

Dr. Raimundo Maciel Feitosa, Dra. Berta Maria Brunet, Dra. Camylla Melo, Fernandes Maranhão Lima, Dra. Carla Aguiar Cabral Fernandes, Dra. Dirceu Pereira dos Santos, Dra. Emanuelle Menezes Honorato, Dra. Erica Almeida Machado Coutinho, Dra. Katarina de Souza Azevedo Rachid.

Aos Profs. *Emídio Cavalcanti de Albuquerque* e *Epitácio Leite Rolim Filho*, pela paciência e dedicação ao ensino da estatística.



Aos Biomédicos do Laboratório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco:

Dra. Arione Vieira do Nascimento e Dra. Aline Cavalcante de Lira.

As Gêmeas:

Márcia Virgínio de Araujo e Mércia Virgínio de Araújo, pelo carinho e dedicação na formatação e correção ortográfica.

À Dra. Carolina Ribeiro da Costa Paes, pela Cooperação na Coleta de Dados.

As minhas *Pacientes*, principalmente as menos favorecidas, pela motivação profissional, pela humilde requisição de cuidados e pelos ensinamentos diários da relação médico-paciente.

Enfim, sou eternamente grato aos *Colegas* que indiretamente contribuíram para a elaboração desta pesquisa.

RESUMO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) afeta negativamente a gravidez e pode resultar em complicações com risco de vida para mães e bebês quando o diagnóstico e o tratamento precoces não são feitos adequadamente. Medições das circunferências abdominais fetais (CAF) usando imagens de ultrassom (US) têm sido usadas em mulheres grávidas (MG) com DMG ou com suspeita de DMG, mas é difícil identificar um aumento não fisiológico na resistência à insulina com uma diminuição anormal na compensação de células β , em estágios iniciais. Avaliar se o modelo : aumento do CAF, peso fetal estimado (PFE) e o peso da gestante (PG) pode prever o aumento do nível de insulina no cordão umbilical e elevação do peso ao nascer. Avaliar a acurácia do modelo preditor comparado ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Métodos: 99 PW com gestação única, com ou sem DMG, sem malformações fetais ou comorbidades maternas que impactassem o crescimento fetal, foram inicialmente submetidas a US para sequenciamento de CAF entre 20 e 34 semanas de gestação (SG) e PFE. Dessas, 41 MG apresentaram aumento da CAF $>25\%$, entre 20 e 34 SG e foram denominadas provável DMG (PGDM), independentemente do resultado do TOTG, e foram incluídas no estudo. A insulina no cordão umbilical e o peso foram avaliados nos recém-nascidos. Um grupo de 41 gestantes sem aumento de CAF $>25\%$ entre 20 e 34 SG foi chamado de controle (CGDM). O aumento da CAF foi de 97,2% no grupo PGDM e 6,5% no grupo CGDM ($p = 0,001$). O peso de MG no grupo PGDM foi de 84,9 $\pm$ 20,8 kg e 75,1 $\pm$ 15,8 KG no grupo CGDM ($p = 0,021$). O PFE em 34 semanas $> 80\%$ foi de 75,0% no grupo PGDM e 2,2% no grupo CGDM ($p < 0,001$). O nível médio de insulina neonatal foi de 9,0 (uU/ml) no grupo PGDM e 5,5 (uU/ml) no grupo CGDM ($p < 0,001$). O peso ao nascer dos bebês $> 90\%$ foi de 55,6% no grupo PGDM e 0,1% no grupo CGDM ($p < 0,001$). O modelo preditor (peso > 80 kg e/ou USG 34 sem peso $F \geq 80\%$ e/ou $> 25\%$ ($\uparrow$ CA – USG) = (insulina > 8.0 uu/ml e/ou peso do RN $> 90\%$) tem sensibilidade de 97%, especificidade de 60%, valor preditivo positivo de 60.78%, valor preditivo negativo de 97% e acurácia de 0,74. Acrescenta 37,5% ao diagnóstico de diabetes gestacional se TOTGs negativos. O modelo : aumento de CAF $> 25\%$ entre 20-34 SG, peso materno > 80 kg e PFE $> 80\%$ em 34 semanas prediz nível elevado de insulina e peso ao nascer, tem elevada acurácia e melhora o diagnóstico de diabetes gestacional quando comparado ao TOTG.



Palavras-chave: diabetes mellitus gestacional; peso das gestantes; aumento da circunferência abdominal fetal; peso fetal estimado; níveis de insulina no cordão umbilical; peso ao nascer; modelo preditor.

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) negatively affects pregnancy and can result in life-threatening complications for mothers and babies when early diagnosis and treatment are not done properly. Fetal abdominal circumference (FAC) measurements using ultrasound (US) imaging have been used in pregnant women (PW) with or suspected GDM, but it is difficult to identify a nonphysiological increase in insulin resistance with an abnormal decrease in compensation of β cells, in initial stages. To evaluate whether the model: increased FAC, estimated fetal weight (EFW) and pregnant weight (PW) can predict increased insulin levels in the umbilical cord and increased birth weight. To evaluate the accuracy of the predictor model compared to the oral glucose tolerance test (OGTT). 99 PW with a single pregnancy, with or without GDM, without fetal malformations or maternal comorbidities that impacted fetal growth, were initially submitted to US for CAFsequencing between 20 and 34 weeks of gestation (GW) and EFW. Of these, 41 PW showed an increase in FAC $>25\%$, between 20 and 34 GW and were named probableGDM (PGDM), regardless of the OGTT result, and were included in the study. Umbilical cord insulin and weight were assessed in newborns. A group of 41 pregnant women with no FAC increase $>25\%$ between 20 and 34 GW was called control (CGDM). The FAC increase was 97.2% in the PGDM group and 6.5% in the CGDM group ($p = 0.001$). The MG weight in the PGDM group was 84.9 ± 20.8 kg and 75.1 ± 15.8 kg in the CGDM group ($p = 0.021$). EFW at 34 weeks $>80\%$ was 75.0% in the PGDM group and 2.2% in the CGDM group ($p < 0.001$). The mean neonatal insulin level was 9.0 (uU/ml) in the PGDM group and 5.5 (uU/ml) in the CGDM group ($p < 0.001$). The birth weight of babies $> 90\%$ was 55.6% in the PGDM group and 0.1% in the CGDM group ($p < 0.001$). The predictor model (weight > 80 kg and/or USG 34 without weight $F \geq 80\%$ and/or $> 25\%$ ($\uparrow AC - USG$) = (insulin > 8.0 uu/ml and/or NB weight $> 90\%$) has 97% sensitivity, 60% specificity, 60.78% positive predictive value, 97% negative predictive value, and 0.74 accuracy. It adds 37.5% to the diagnosis of gestational diabetes if negative OGTTs. The model: increase of FAC $> 25\%$ between 20-34 GW, maternal weight > 80 kg and EFW $> 80\%$ at 34 weeks predicts high insulin level and birth weight, has high accuracy and improves the diagnosis of gestational diabetes when compared to OGTT.



Keywords: gestational diabetes mellitus; weight of pregnant women; increased fetal abdominal circumference; estimated fetal weight; insulin levels in the umbilical cord; birth weight; predictor model.



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Critérios HAPO: concentrações de glucose plasmática e <i>odds ratios</i>	22
Quadro 2 - Critérios utilizados para o diagnóstico de diabetes gestacional utilizando o teste de tolerância oral à glicose (TOTG).	23
Figura 1 - Placenta e suas faces: órgão formado durante a gestação – entre 6 e 8 semanas.	23
Quadro 3 - Os transportadores de glicose e suas topografias.	25
Quadro 4 - Fatores reguladores no transporte placentário de glicose.	25
Figura 2 - Vias de Sinalização da Insulina:	26
Figura 3 - Representação esquemática dos efeitos da supernutrição na prole em gestações complicadas por obesidade, síndrome metabólica ou DMG e as possíveis consequências no ciclo da vida.	27
Figura 4 - “Roubo Fetal” O efeito do hiperinsulinismo fetal na glicemia materna.	28
Figura 5 - Efeito da hiperinsulinemia fetal no resultado do TOTG com 25 e 31 semanas.	29
Figura 6 - Medula do córtex da adrenal por idade gestacional de mães diabéticas.	32
Figura 7 - Desenho esquemático do controle hormonal da adrenal. Efeito do ACTH exógeno.	32
Figura 8 - Organograma de diagnóstico do estudo pré- TOTG. Considerar Diabetes Mellitus diagnosticado na gestação se jejum > 126 mg/dl, ou glicemia ao acaso > 200 mg/dl ou HbA1c > 6.5% ou TOTG 2h > 200 mg/dl.	35
Figura 9 - Fluxograma da coleta de dados.	37



LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tabela de Dados morfométricos do pâncreas fetal.....	31
Tabela 2 - Variáveis Materno – Fetais - Numéricas.....	47
Tabela 3 - Variáveis Materno – Fetais. Categóricas.....	48
Tabela 4 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos do modelo proposto para desfecho insulina e peso fetal, com e sem TOTG. Acurácia 0.74	54
Tabela 5 - TOTG negativo X Insulina ≥ 8.0 ou peso fetal $> p90$	56



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Associação Americana de Diabetes
AGE	Advanced Glycation End-products
Akt/PKB	Akt/ Proteína quinase B
CONEP	Comissão Nacional de Ensino e Pesquisa
CDMG	Controle para Diabetes Melitus Gestacional -
DM	diabetes mellitus
DMG	diabetes mellitus gestacional
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid
F	Feto
GLUT	transportador de glicose
GSK-3	glicogênio sintase quinase 3
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HC	Hospital das Clínicas
IADSPG	Grupo em Estudo de Diabetes na gestação
IMC	Índice massa corpórea
IR	Receptor de insulina
IRS	substrato receptor de insulin
M	Maternal
MG	glicose materna
MHC	complexo maior de histocompatibilidade
MHG	glicose materna alta
mTOR	Alvo mamífero da Rampamicina



NICE	Instituto Nacional para Cuidado e Excelência em Saúde
PDMG	Probabilidade de diabetes gestacional
PKC ζ	Proteína kinase tipo C zeta
RNs	recém-nascidos
TOTG	teste de tolerância oral à glicose
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USG	Ultrassonografia
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	17
1.2	JUSTIFICATIVA.....	20
1.3	OBJETIVOS	20
1.3.1	Objetivo geral.....	20
1.3.2	Objetivos específicos	20
2	LITERATURA	21
2.1	DIABETES GESTACIONAL: DESVENDANDO OS SEGREDOS DO TOTG	21
2.1.1	Conceito e diagnóstico.....	21
2.2	A IMPORTÂNCIA DA PLACENTA NA METABOLÔMICA MATERNO-FETAL	23
2.3	O FETO DE MÃE DIABÉTICA	27
2.4	A IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO FETAL PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL. O MÉTODO IMAGEM	30
3	MÉTODO	35
3.1	DESCRIÇÃO DO SUJEITO E DESENHO DE ESTUDO	35
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA SELEÇÃO.....	36
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS.....	37
3.4	VARIÁVEIS ESTUDADAS DO BINÔMIO MATERNO – FETAL	38
3.5	VARIÁVEL PREDITORA DE RISCO.....	41
3.6	VARIÁVEL DESFECHO COMBINADO PRIMÁRIO	42
3.7	VARIÁVEL COMPOSTA PARA AVERIGUAR POSSÍVEL VIÉS NESTE ESTUDO.....	42
3.8	PROCEDIMENTOS TÉCNICOS.....	42
3.9	PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS.....	43
3.10	CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	43
3.11	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	44
4	RESULTADOS	46
5	DISCUSSÃO	57



6	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICE A - PARECER CONSUBSTACIADO DA PLATAFORMA BRASIL	
		77
	ANEXO A - TABELAS	85
	ANEXO B – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..	887
	ANEXO C - QUESTIONÁRIO DE PESQUISA	899
	ANEXO D - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	90

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A evolução da organização social e os modelos de produção fizeram surgir uma nova era de tecnologia e estilo de vida modificando o perfil metabólico para a obesidade. Esta predispõe a humanidade ao risco de diversas patologias sendo a diabetes a mais frequente⁽¹⁾.

A diabetes mellitus (DM) acomete 8,3% da população adulta mundial, sendo o tipo 2 responsável por 90% dos casos. Nos anos 2012 e 2013, foi responsável pela morte de 1,5 – 5,1 milhões de indivíduos, sendo a 8ª causa mundial de óbito. Aproximadamente 8% das crianças e 26% dos adultos jovens tem DM. O Brasil ocupa o 4º lugar com 14,3 milhões de indivíduos acometidos e se espera que alcance 23,3 milhões em 2040. Acredita-se que o aumento da prevalência de 30% para 2035 implicará em 593 milhões de óbitos, causando semelhante impacto nos custos econômicos⁽²⁾.

Brasil, Índia, China, Nigéria, Paquistão, Indonésia, Bangladesh e México, juntos, são responsáveis por 55% dos casos de diabetes diagnosticados mundialmente. Da mesma forma que a prevalência de obesidade entre não grávidas de 20 – 39 anos (com índice de massa corpórea, IMC, $> 30 \text{ kg/m}^2$) tem ascendido nos últimos anos de 9% em 1970 para 30 % em 2019⁽³⁾, a conjunção do binômio obesidade e gravidez implica em aumento de resultados adversos materno-fetais. A diabetes mellitus gestacional (DMG) atinge 19,2% das gestações, sendo a principal complicação pré-natal, seguido pela pré-eclâmpsia, com 17,3%⁽⁴⁾.

O período gestacional representa um desafio fisiológico à resposta pancreática pelo aumento de hormônios contra insulínicos placentários. A inadequada resposta materna leva ao estado de resistência insulínica, que revela a propensão para

Tese formatada conforme orientação da Biblioteca Central e Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011.

desenvolver desordens metabólicas e resultados adversos ao binômio materno-fetal^(5,6).

Até o presente, o diagnóstico da diabetes gestacional é feito pelo estudo laboratorial do nível glicêmico no plasma materno, frente ao teste de tolerância oral à glicose (TOTG) entre 24-28 semanas. Os critérios foram definidos através de um estudo (HAPO) que levou em consideração o desfecho de feto grande para idade gestacional dentre outros resultados adversos neonatais, porém, ainda não há consenso mundial⁽⁷⁾. Ainda mais, subtraiu a participação fetal e seus efeitos na modulação metabólica durante o ciclo gravídico.

As principais evidências afirmam que a placenta transporta glicose e que o fluxo é ditado pelo gradiente transplacentário⁽⁸⁾. O hiperinsulinismo fetal modula os níveis maternos, fenômeno conhecido por “clearance fetoplacentário ou stealing fetal”. Este pode implicar na elevação de perdas diagnósticas durante o pré-natal^(9,10) pois o pâncreas humano é morfogeneticamente configurado na quarta semana da embriogênese e níveis de insulina são detectados facilmente a partir de 14 semanas^(11,12).

Enquanto o hiperinsulinismo fetal consequente ao diabetes gestacional é ponto pacífico em conceito, acredita-se que o pâncreas fetal responde à hiperglicemia materna já no início da gravidez⁽¹³⁾. A elevação dos níveis de insulina após a 14ª semana está associado ao risco materno de desenvolver diabetes gestacional, do peso fetal ultrapassar o percentil 90 e de óbito intra-útero^(14,15).

Em recente publicação Sovio et al., em estudo prospectivo com 4069 gestantes nulíparas, observaram que 171 participantes com idade gestacional superior a 28 semanas apresentaram diabetes gestacional. O TOTG é realizado até 28 semanas. A combinação deste diagnóstico com obesidade estava associada ao aumento de 5x no risco de apresentar circunferência abdominal fetal acima do percentil 90⁽¹⁶⁾. O diagnóstico de diabetes gestacional é precedido pelo rápido aumento da circunferência abdominal fetal entre 20 e 28 semanas.

Essas alterações metabólicas específicas do período, em essência, nos levam a compreender a hipótese da supernutrição fetal. Acredita-se que gestantes diabéticas, obesas, dislipêmicas ou hiperaminoacidêmicas poderiam apresentar alterações na organogênese levando a implicações antropométricas, comportamentais e funcionais ao longo da vida⁽¹⁷⁾.

Barker, epidemiologista inglês, foi pioneiro ao descrever a mudança da programação genética fetal determinada pela oferta de nutrientes no período da embriogênese-fetogênese⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Dentre os mecanismos epigenéticos de modulação gênica o aumento de risco de diabetes e coronariopatias é evidente quando fetos são expostos a níveis elevados de glicose, implicando em repercussões ao longo de toda a vida⁽²¹⁾.

Ao avaliar a metabolômica materna, Weiss et al., em 2001, sinalizaram o papel do hiperinsulinismo fetal na modificação do resultado do teste de tolerância oral à glicose em pacientes com diabetes gestacional. Embora tenha pesquisado um número relativamente pequeno de pacientes, explicou o efeito redutor na hiperglicemia materna pela hiperfunção pancreática fetal, induzida pelos elevados níveis maternos não detectados pelo TOTG⁽¹⁷⁾.

Outro grupo de gestantes com resultados da glicemia de jejum, de 1 hora e 2 horas após o TOTG com 75 gramas considerados normais, foram encontrados fetos grandes para idade gestacional, sinalizando a possibilidade de falha diagnóstica⁽²²⁾.

Ainda mais, a intolerância à glicose foi demonstrada em jovens de 10- 14 anos cujas mães apresentaram IMC elevado e TOTG normais, colocando em xeque o real valor do teste em pacientes com elevado risco para o distúrbio metabólico. O mesmo sinaliza a necessidade de método diagnóstico mais robusto e que o acréscimo de tecido adiposo fetal pode estar associado a outros marcadores, neste caso os triglicerídeos. Barbour et al, coletaram amostras às 16 e 28 semanas de gestação⁽²³⁾.

Embora revisões sistemáticas tenham mostrado um número razoável de estudos em que os ácidos graxos e triglicerídeos contribuem para o acréscimo de gordura fetal⁽²⁴⁾, estudos mais consistentes são necessários para melhor esclarecer as alterações na metabolômica materno fetal⁽¹⁶⁾. Além disso, um marcador biofísico, não invasivo, de alta reprodutibilidade e baixo custo tal qual a circunferência abdominal fetal tem sido pouco pesquisado^(15,25) frente aos demais estudos de modelos preditivos dispendiosos, complicados e pouco reprodutíveis. Digo do recente estudo europeu com micro RNAm⁽²⁶⁾. Correlacionar estes achados junto ao peso materno com níveis onfálicos pós-natal de insulina e peso fetal pode gerar evidência científica de grande valia e, portanto, auxílio complementar ao diagnóstico de diabetes gestacional.

1.2 JUSTIFICATIVA

Pesquisas recentes demonstraram elevada acurácia para cálculo de pesos de recém-nascidos (RNs) baseadas no percentil das circunferências abdominais, sendo 100% abaixo do percentil 50, 97% abaixo do 75 e 96% abaixo do percentil 90. Em outros estudos foram encontrados fetos grandes de gestantes supostamente normoglicêmicas. Ainda mais, pouco valor foi atribuído ao hiperinsulinismo fetal como possível normalizador da glicemia materna⁽²⁵⁾. Quanto aos métodos diagnósticos a principal crítica tem sido o período de aplicação do teste e a acurácia.⁽²⁷⁾ Deste modo, as alterações materno-fetais tardias tem sido subdiagnosticadas, implicando em resultados adversos a curto e longo prazo para gestantes e conceito^(28,29).

Diante do estado atual da arte, do elenco de idiosincrasias da metabólômica materno-fetal e da possibilidade de utilização dos métodos de diagnóstico por imagem para predição da hiperinsulinemia do cordão umbilical e do elevado peso fetal, estudar o comportamento dos marcadores biofísico-epidemiológicos materno-fetais frente às gestantes susceptíveis ao diabetes, pode acrescentar valor relevante diante da lacuna diagnóstica existente.

1.3 OBJETIVOS:

1.3.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo é avaliar se o aumento da CAF entre 20 e 34 semanas, peso fetal estimado (PFE) e peso da gestante com suspeita ou diagnóstico de DMG podem prever aumento do nível de insulina no cordão umbilical e/ou bebês de peso elevado ao nascer.

1.3.2 Objetivos específicos

- Elaborar um modelo preditor para diabetes gestacional a partir das variáveis estudadas.
- Avaliar a acurácia do modelo preditor comparando com o TOTG.

2 LITERATURA

2.1 DIABETES GESTACIONAL: DESVENDANDO OS SEGREDOS DO TOTG

2.1.1 Conceito e diagnóstico

Diabetes gestacional é a complicação mais frequente do ciclo gravídico. É a disfunção do metabolismo da glicose que se desenvolve na segunda metade da gestação e desaparece ao término⁽³⁰⁾. A Associação Internacional de Grupo de estudo de Diabetes e Gestação (IADSPG), a Organização Mundial de Saúde (WHO) e a Associação Americana de Diabetes (ADA) isentam desta definição os casos de resistência à insulina detectados já no primeiro trimestre e os classifica em diabetes diagnosticado na gravidez^(31,32).

A identificação clínica é de suma importância devido a possibilidade de prevenir as complicações do binômio materno-fetal. O diagnóstico é feito pela administração do carboidrato dextrosol, 75 gramas em aproximadamente 150- 200 ml, no período gestacional da 24ª à 28ª semana. Em seguida são coletadas amostras do sangue materno para determinação do nível glicêmico após uma e duas horas e essas medidas acrescidas da glicemia de jejum compõem a curva glicêmica do TOTG. Embora não haja consenso para análise do TOTG, os principais parâmetros são: IADSPG – glicemia de jejum: 92 mg/dl, após 1 hora :180 mg/dl e 153 mg/dl após 2 horas; Grupo Nacional de Dados de Diabetes (NDDG): jejum 105 mg/dl, 190,165 e 145 mg/dl para primeira, segunda e terceira hora . Quando mudamos os parâmetros de curva e concentração de dextrosol para 95 mg/dl em jejum, 180, 155 e 140mg/dl após ingestão de 100 g analisando 3 horas seguidas a sensibilidade é bastante elevada. Enfim, curvas de sensibilidade e especificidade diferentes são encontradas ao longo dos continentes⁽³³⁻³⁸⁾.

Tendo em vista a falta de consenso mundial no diagnóstico de diabetes gestacional o estudo HAPO (hiperglicemia e resultados adversos da gestação) baseado em um processo iterativo de tomada de decisões, o qual reuniu especialistas de todo o planeta, pavimentou o caminho com novos critérios de diagnóstico. O mesmo declarou que os valores da IADPSG poderiam ser utilizados ao longo dos serviços porque racionalizava em prol de diminuir os resultados adversos neonatais, entre estes, fetos

grandes e hiperinsulinêmicos^(33,37). Mesmo assim, protocolos diferentes ainda são utilizados, por exemplo, os que utilizam o critério de Coustan et al., que estabeleceram os valores normais apenas pela distribuição de curva de normalidade com dois desvios padrão⁽³³⁾. Já o critério original de O'Sullivan, pioneiro na proposta de diagnóstico, baseou-se na subsequente probabilidade da gestante desenvolver diabetes clínico⁽³⁴⁾. Por sua vez, a maior crítica referente ao estudo HAPO reside no fato de não ter apresentado pontos de corte porque utilizou análise contínua de níveis de glicemia para cálculo de *odds ratios*. Assim a relação entre níveis maternos de glicemia e crescimento fetal parece ser um fenômeno básico biológico e a construção de critérios diagnósticos para a condição de diabetes gestacional não se resume aos desfechos de curto prazo. Os pesquisadores enfim acordaram que a escolha dos parâmetros seria arbitrária, porque não havia clareza na relação ponto de corte e desfecho primário. Hiperinsulinemia, bebês grandes e obesos foram os desfechos primários considerados neste estudo multicêntrico mundial com multiespecialidades. Os Limites utilizados foram *odds ratios* de 1.5, 1.75 e 2.0 vezes para a possibilidade de resultados adversos sobre a curva arbitrariamente escolhida (Quadro 1)⁽³⁴⁾. O estudo HAPO não incluiu o seguimento a longo prazo do binômio materno-fetal e não esclareceu as dúvidas relativas ao período gestacional para realização do teste diagnóstico⁽³³⁾. Pouca atenção foi direcionada à fisiologia da unidade feto-placentária. Desta forma persistem os debates ainda sobre os melhores critérios de diagnóstico para diabetes gestacional apesar de decorridos mais de 50 anos desde o pioneirismo de O'Sullivan⁽³⁴⁾.

Quadro 1 - Critérios HAPO: concentrações de glucose plasmática e *odds ratios*

Hora da amostra	“ <i>Odds Ratio</i> ”		
Dextrosol (75g)	Glicose plasmática (mg/dl)		
	1.5	1.75	2.0
JEJUM	90	92	95
1-Hora após	167	180	191
2-Horas após	142	153	162

Os valores plasmáticos de glucose representam a média de valores limites para “*odds ratio*”, razão de possibilidade para aumento da gordura neonatal, feto grande para idade gestacional e o peptídeo C do cordão umbilical >90%.

Fonte: O'Sullivan & Mahan⁽³⁴⁾.

Quadro 2 - Critérios utilizados para o diagnóstico de diabetes gestacional utilizando o teste de tolerância oral à glicose (TOTG).

Critério	Gravidez	Totg (s)	Etapas	Glic (g)	Glucose (mmol/L)			
O'Sullivan & Maha ⁽³⁴⁾	Todas	24-28 (s)	2	100	J	1H	2H	3H
WHO ⁽³⁵⁾	Todas	24-28 (s)	1	75	5.0	9.2	8.1	6.9
ADA ⁽³⁶⁾	alto R	10-14 (s)	1	100	7.0	—	7.8	—
	médio R	28-32(s)			5.3	10.0	8.6	7.8
IADPSG ⁽³⁷⁾								
NICE ⁽³⁸⁾	alto R	Mais cedo possível	1	75	5.6	—	7.8	—
ADA ⁽³⁹⁾	Todas	24-28(s)	1	75	5.1	10.0	8.5	—

Organização Mundial de Saúde (Who), Associação Americana de Diabetes (ADA), Instituto Nacional para Cuidado e Excelência em Saúde (NICE), Associação Internacional para Grupo em Estudo de Diabetes na gestação (IADPSG). Fonte: o autor (2022)

2.2 A IMPORTÂNCIA DA PLACENTA NA METABOLÔMICA MATERNO-FETAL

O termo “gestacional” utilizado para o estudo em tela implica imediatamente no reconhecimento de mudanças fisiológicas no metabolismo materno, não somente da glicose mas de outros atores da metabolômica, estando a placenta na condição de regente do insulto à hiperglicemia⁽⁴⁰⁾.

Figura 1 - Placenta e suas faces: órgão formado durante a gestação – entre 6 e 8 semanas.



Fonte: Weetman⁽⁴⁰⁾ (1999).

Logo após a concepção começam as alterações endócrino-imuno- metabólicas de adaptação cujo propósito é o suprimento de nutrientes e energia para o feto.

Inicialmente o trofoblasto exerce a função imunomoduladora. Os antígenos da classe 1 e 2 do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) dos vilos trofoblásticos estão ausentes, que os deixa inertes imunologicamente durante todos os estágios da gestação⁽⁴⁰⁾. Ao mesmo tempo, são produzidos hormônios e precursores de maneira ascendente de acordo com as demandas da resposta fetal a adaptação placentária. Gonadotrofina coriônica humana, lactogênio placentário humano, adrenocorticotropina coriônica, hormônio do crescimento, hormônio liberador similar hipotalâmico, hormônio liberador de gonadotrofina, hormônio liberador de corticotropina, hormônio liberador de hormônio do crescimento, relaxin, proteína liberadora do hormônio da paratireoide, leptina, neuropeptídeo Y, inibina, activina, estrógenos, progesterona, cortisol, prolactina, fator de necrose tumoral alfa, são os principais responsáveis pela tempestade endócrino-metabólica do período gestacional e a maioria dos citados, quase todos, tem efeito diabetogênico⁽⁴¹⁾.

Desde que o pâncreas materno não consiga suportar o desafio hiperglicêmico associado ao aumento da resistência periférica à insulina exercida pelos hormônios placentários, mudanças fisiológicas são associadas ao aumento dos marcadores de inflamação; citocinas tipo interleucina-6, fator nuclear Kb, inibidor do ativador de plasminogênio, proteína C reativa e o fator de necrose tumoral alfa, o que resulta na condição patológica: diabetes gestacional^(42,43). Níveis aumentados de glicose causam modificação de substâncias de grande valor para os sistemas biológicos. Assim os ácidos nucleicos e as proteínas são convertidos em compostos de elevada glicosilação (AGE). Em resposta o organismo materno ativa células T e citoquinas mediadoras da inflamação desencadeando uma série de reações que causam dano nos tecidos, sendo esta a fisiopatologia das complicações do diabetes gestacional do lado materno^(44,45).

E o que acontece do lado fetal? Antes da resposta, necessário se faz navegar pela compreensão do sistema de transportadores placentários e seu comportamento diante da síndrome metabólica acontecendo além dos vilos placentários.

Diversos tipos de transportadores são conhecidos, para os mais diversos nutrientes, no entanto daremos ênfase aos glicotransportadores.

O fluxo de glicose através da placenta é mediado pelo grupo de proteínas facilitadoras. GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-8, GLUT-9 e GLUT -12, são as mais encontradas na espécie humana. Ver tabela abaixo⁽¹⁰⁾.

Quadro 3 - Os transportadores de glicose e suas topografias.

GLUT classes	GLUT isoforms	Gene name	Tissue distribution	Substrate specificity	Trans-acceleration	Crystal structure/ computer model
I	GLUT1	SLC2A1	Red blood cells, Ubiquitous	Glucose/Galactose/ Dehydroacetic Acid	Yes	Crystal structure
I	GLUT3 (GLUT14)	SLC2A3 (SLC2A14)	Neurons (Testis)	Glucose/Galactose/ Dehydroacetic Acid	Yes	Computer model
I	GLUT4	SLC2A4	Muscle cells, Fat cells (Adipocytes)	Glucose/Dehydroacetic Acid	No	Computer model
I	GLUT2	SLC2A2	Intestine, Liver, Kidney, Beta cells	Glucose/Fructose/ Galatose/Glucosamine/ Dehydroacetic Acid	No	N/A
II	GLUT5	SLC2A5	Intestine, Kidney, Muscle, Sperm, Brain	Fructose	N/A	Computer model
II	GLUT7	SLC2A7	Intestine, Colon	Fructose/Glucose	N/A	Computer model
II	GLUT9	SLC2A9	Kidney, Liver, Placenta, Colon	Urate/Fructose/Glucose	Yes	Computer model
II	GLUT11	SLC2A11	Muscle, Heart, Placenta, Kidney, Pancreas, Fat	Glucose	N/A	N/A
III	GLUT6	SLC2A6	Brain, Spleen	Glucose	N/A	N/A
III	GLUT8	SLC2A8	Testes, Brain, Fat, Liver, Spleen	Glucose/Fructose	N/A	N/A
III	GLUT10	SLC2A10	Heart, Lung	Glucose	N/A	N/A
III	GLUT12	SLC2A12	Insulin-sensitive tissues	Glucose/Fructose	N/A	N/A
III	GLUT13 (HMIT)	SLC2A13	Brain	Myo-inositol	N/A	N/A

Fonte: Stanirosowski et al.⁽¹⁰⁾ (2018)

Em estudo recente, onde a membrana intacta do trofoblasto foi observada para verificar a expressão e densidade do GLUT-1 notou-se aumento destes parâmetros em pacientes diabéticas controladas com insulina⁽⁴⁶⁾.

O transporte placentário de glicose e demais metabólitos é um processo bastante complexo que envolve fatores reguladores onde diversas substâncias modulam suas ações (quadro 4 abaixo). A localização e concentração de transportadores também varia com a idade gestacional, fatores maternos, placentários e fetais⁽⁴⁷⁾.

Quadro 4 - Fatores reguladores no transporte placentário de glicose

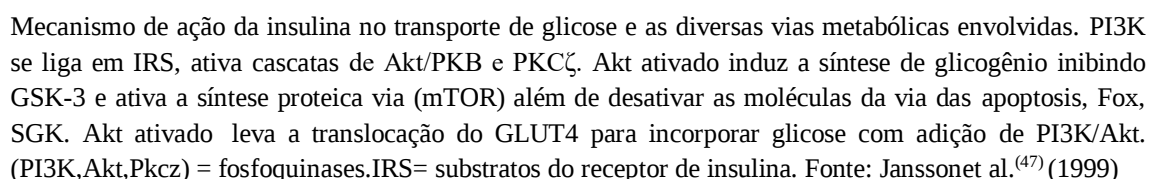
Fatores maternos

Tipo de diabetes, controle glicêmico (hipo ou hiperglicemia), fluxo placentário, hormônios (insulinae glicocorticoides) e fatores de crescimento tipo Insulina (IGF1)

Fatores placentários

Hipo e hiperglicemia, insulina fetal, factor de crescimento fetal 1 tipo insulina (IGF1)

Figura 2 - Vias de Sinalização da Insulina:



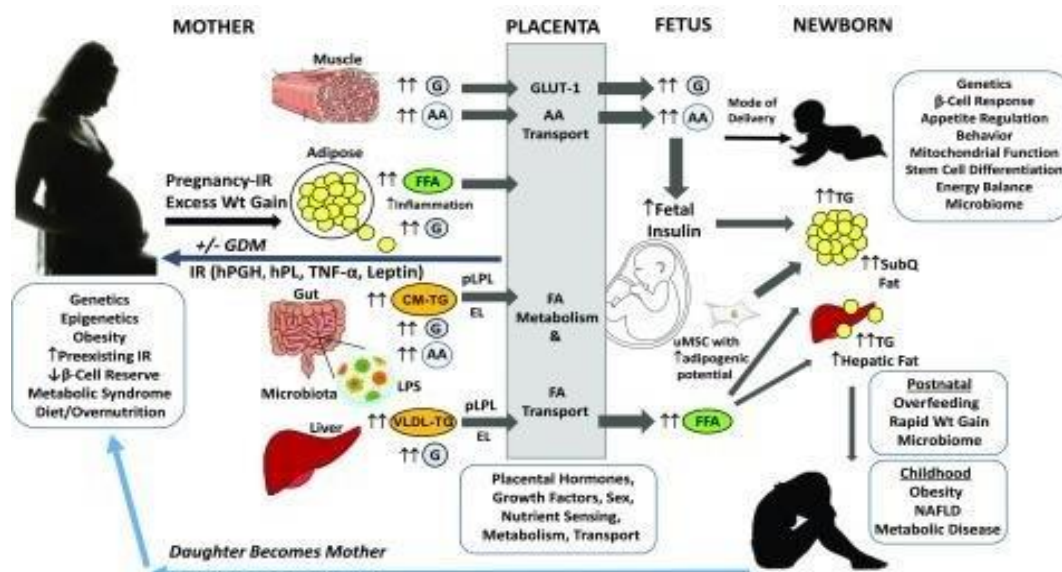
Embora ênfase maior tenha sido atribuída ao metabolismo da glicose, os demais metabólitos das classes dos lipídeos, triglicerídeos e aminoácidos são implicados em uma minoria de fetos grandes com níveis aceitáveis de insulina. Estudos de metabolômica do microbioma materno mostraram a influência sobre a resistência à insulina e a resposta inflamatória sobre o processo de síntese, armazenamento e excreção da célula beta e subsequente oferta de nutrientes à unidade feto-placentária⁽⁴⁸⁾.

2.3 O FETO DE MÃE DIABÉTICA

Há cerca de 70 anos, Pedersen mostrou os efeitos da hiperglicemia materna sobre o feto. Hiperinsulinemia, deposição de gordura subcutânea, aumento de peso e crescimento hipertrófico foram notificados⁽⁴⁹⁾. Atualmente, pesquisas envolvendo genômica, proteômica e metabolômica trazem fôlego à compreensão fisiopatológica topográfica tecidual do binômio materno-fetal incluindo o microbioma, fenótipos e doenças metabólicas futuras do concepto⁽⁵⁰⁾. Desta forma, o momento de exposição da unidade feto-placentária às alterações metabólicas leva a diferentes implicações na programação metabolômica fetal^(51,52). Através do mecanismo conhecido por indução epigenética, ou seja a provocação gerenciada pelos fatores de crescimento, pelo tipo e quantidade de nutrientes aos quais o concepto se expõe, se explica a modulação da atividade das células beta pancreáticas que responde em igual proporção agindo na diferenciação de células tronco para adipócito ou miócito bem como o acréscimo de gordura subcutânea ou visceral. Em outras palavras a metagenômica responde ao insulto epigenético⁽⁵³⁾. Altas taxas de consumo de oxigênio, acidose metabólica, policitemia, aumento de catecolaminas, cardiomiopatia hipertrófica, hipomaturação pulmonar, e alteração do neurodesenvolvimento são as consequências da hiper-reatividade fetal ao status de síndrome metabólica materna. O feto desenvolve o diabetes antenatal ou ainda anomalias congênitas.

O quadro abaixo sumariza os efeitos da supernutrição materna e manutenção do status metabólico nas gerações subsequentes. A resistência à insulina se manifesta em diversos órgãos. A angiogênese placentária e o transcriptoma são influenciados pelo sexo fetal, sendo mais notável no sexo feminino. Entende-se por transcriptoma o conjunto de genes ativados para codificação de proteínas entre outros nutrientes. O excesso de nutrientes provoca hiperinsulinemia no feto, que é um potente fator de crescimento e promove organomegalias⁽²³⁾.

Figura 3 - Representação esquemática dos efeitos da supernutrição na prole em gestações complicadas por obesidade, síndrome metabólica ou DMG e as possíveis consequências no ciclo da vida.



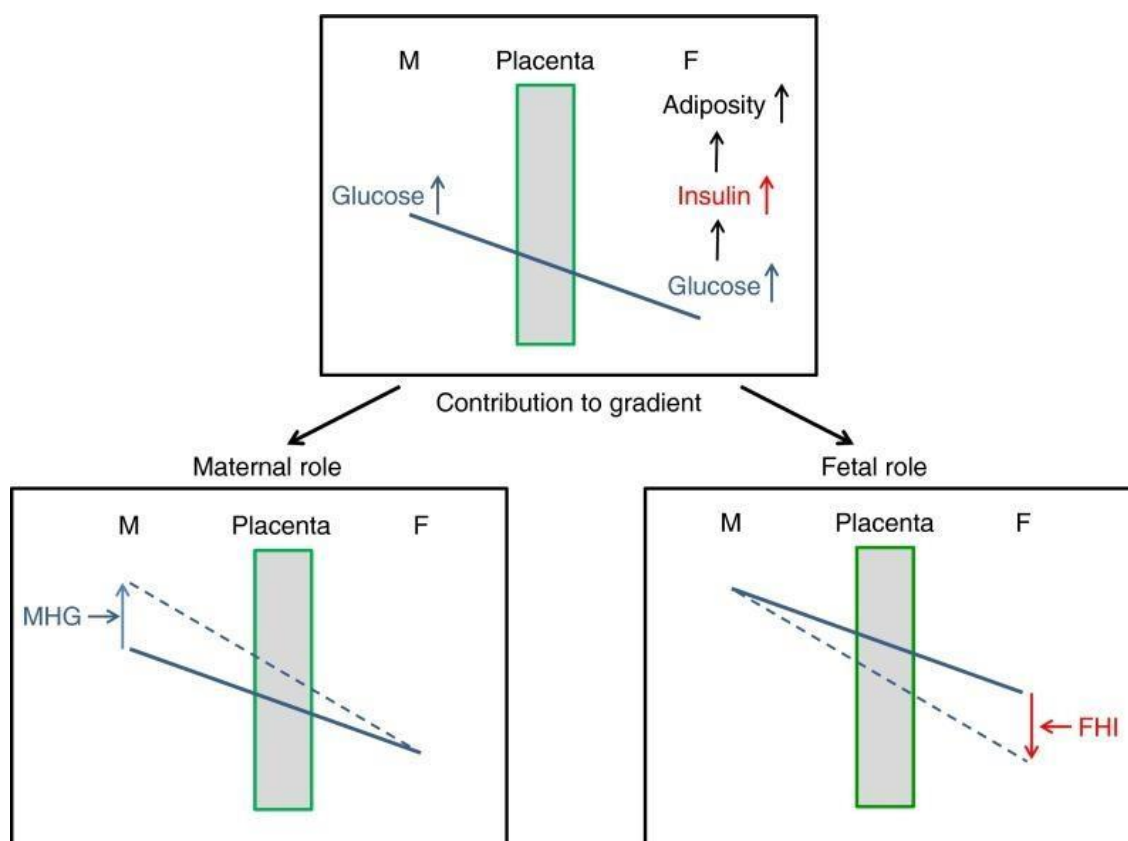
Representação esquemática dos efeitos da supernutrição na prole em gestações complicadas por obesidade, síndrome metabólica ou DMG e as possíveis consequências do ciclo de vida G=glucose; AA=aminoácidos;

AGL=grande para a idade gestacional; Aas= aminoácidos; Wt = peso; EL=lipase endotelial;

pLPL=lipoproteína lipase placentária; uMSC=célula-tronco mesenquimal umbilical. Fonte:Barbour & Feig⁽⁵⁰⁾ (2019)

Diante do painel metabólico apresentado até o momento há de se imaginar a possibilidade da placenta ser um portal entre concentrações diferente de nutriente e em especial de glicose. Há um gradiente de concentração, desta forma qualquer mudança de concentração em um dos compartimentos altera o fluxo de glicose pelo portal placentário. O feto hiperinsulinêmico de mães diabéticas abaixa a glicemia na placa corioamniótica da superfície fetal alterando o gradiente em favor de maior oferta de glicose. Este fenômeno conhecido como “roubo fetal” tem forte implicação no peso fetal e mascaramento dos resultados dos testes diagnósticos para diabetes na gestação^(52,54).

Figura 4 - “Roubo Fetal” O efeito do hiperinsulinismo fetal na glicemia materna

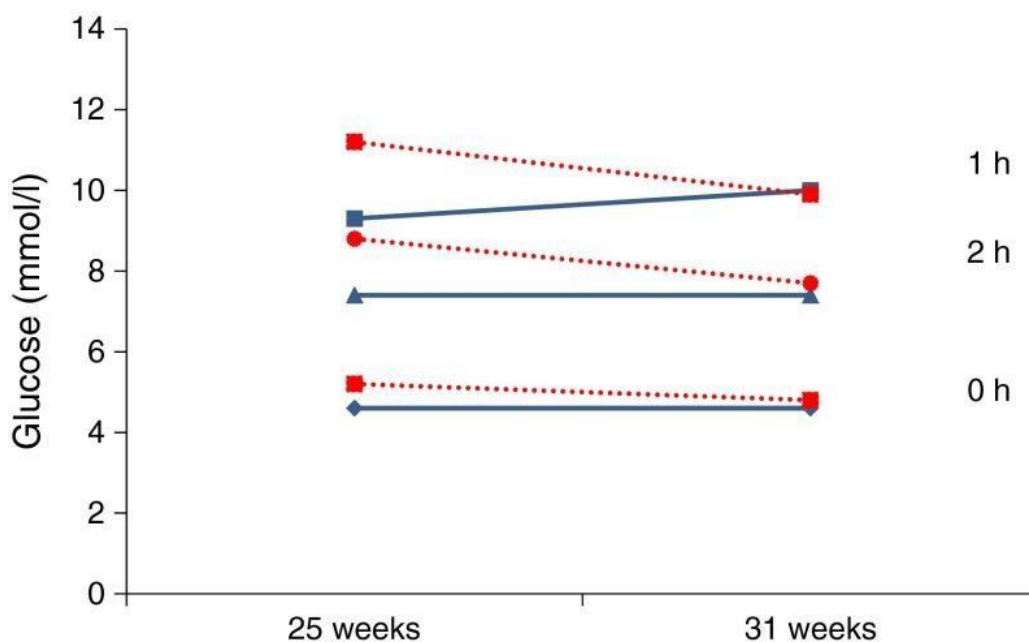


A glicose materna (M) é transferida para o feto (F) através da placenta por um gradiente de concentração. O gradiente de glicose é determinado pelos níveis de glicose materna e fetal. A glicose materna alta (MHG) e/ou glicose fetal mais baixa aumentará o gradiente, levando ao aumento do fluxo de glicose para o feto. Materna (M) fetal (F) glicose materna elevada (MHG) hiperinsulinemia fetal (FHI). Fonte: Pedersen & Bull⁽⁵⁴⁾, 1961

Apesar dos eventos elencados há ainda a possibilidade de acúmulo de adipócitos sem notável elevação do peso fetal⁽⁵⁵⁾. Diante do exposto há possibilidade de desvios metabólicos no complexo materno-feto-placentário não ser evidenciado pelo TOTG. Weiss et al., sinalizaram esse fenômeno há mais de duas décadas⁽¹⁷⁾.

Weiss et al., estudaram gestantes com fetos normoinsulínicos e hiperinsulínicos entre 25 e 31 semanas. TOTGs foram realizados em 34 pacientes diabéticas com 25 e 31 semanas, seguida de amniocentese para mensurar os níveis de insulina. Nas pacientes com fetos hiperinsulinêmicos os níveis de glicose materna eram mais baixos quando o teste de tolerância era realizado⁽¹⁷⁾.

Figura 5 - Efeito da hiperinsulinemia fetal no resultado do TOTG com 25 e 31 semanas



TOTGs realizados em 34 mães com DMG em 25 e 31 semanas antes de qualquer terapia com insulina. As amniocenteses foram realizadas nas semanas 25, 31 e os níveis de líquido amniótico foram medidos. Valor de glicose 1h (9.3 vs 10.0 mmol/l; $p = 0.0006$), azul fetos normoinsulinícos. (1 h, 11.2 vs 9.9 mmol/l, $p = 0.002$; 2 h, 8.8 vs 7.7 mmol/l, $p = 0.158$) vermelho, hiperinsulinêmicos. Fonte: Weiss et al.⁽¹⁷⁾, (2001)

2.4 A IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO FETAL PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL. O MÉTODO IMAGEM

Se o conceito pode “roubar glicose” pela alteração do gradiente transplacentário, investigar através de marcadores biométricos de composição corporal, parece ser uma ideia bastante promissora.

Em recente metanálise envolvendo 524 pacientes cujo objetivo era avaliar se o uso da imagem fetal mais os níveis de glicemia materna em comparação com somente os níveis de glicemia materna reduziram os riscos de resultados neonatais adversos pelo uso de terapia médica em pacientes com diabetes gestacional, não evidenciou desfechos significantes, porém os autores relatam limitações no desenho de estudo e inconsistências. Sinalizam que ainda não há evidência suficiente para avaliar a importância dos parâmetros biométricos no manejo terapêutico das alterações metabólicas da gestante⁽⁵⁶⁾.

Em contrapartida, um estudo não recente sobre dados morfométricos dopânceas fetal levantou a possibilidade de crescimento assimétrico determinado pelo meio ambiente intrauterino hiperglicêmico em paralelo a hiperplasia de células beta

pancreáticas fetais. Os achados da morfometria apresentaram diferença estatística significativa, $p \leq 0.0001$, para uma média de $5,1 \pm 1.6$ uv e $12.9 \pm 4,2$ uv entre controle e diabetes gestacional⁽⁵⁷⁾. Esses achados nos fornecem importante ferramenta para compreensão da resposta fetal em diferentes claustros maternos.

Tabela 1 - Tabela de Dados morfométricos do pâncreas fetal

MORFOMETRIA DO PÂNCREAS FETAL (MÉDIA +/- DP)

	DENSIDADE	% CÉLULAS B
NORMAL CONTROLE (n=40)	5.1 +/- 1.6	40+/-7.5
DIABETES GESTACIONAL(n=18)	12.9+/-4.2	63.8+/-8.9
ANENCÉFALO (HHSMD-)	5.0+/- 1.6	38+/- 9.7
ANENCÉFALO (HHSMD+)	11.6+/- 4.9	59.2+/- 6.9

(HHSMD+ ou -) sistema hipotálamo hipofisário preservado em gestantes diabéticas ou não. $p < 0.0001$. diabetes materno x controle. Fonte: Van Assche FA. 1997;

Outro estudo, observou a ecogenicidade pancreática do conceito e associação com níveis glicêmicos, foi conduzido com imagem ultrassonográfica de 24 e 28 semanas de gestação em uma coorte de 160 gestantes. Os grupos foram compostos com semelhanças epidemiológicas e o peso e comprimento fetal eram maiores em fetos de pâncreas hiperecogênicos ($p < .0001$, $p = .013$; respectivamente). Destarte, pâncreas com maior sinal ecográfico estão associados ao risco aumentado de 29.8 vezes para diabetes gestacional ($p < .0001$). Quiçá, um excelente biomarcador para complementação diagnóstica, porém é discutível sua reprodutibilidade pela subjetividade do caráter ecogenicidade e nuances de equipamentos utilizados⁽⁵⁸⁾.

Embora algumas síndromes gênicas, Simpson Golabi, POEMS e Beckwith – Wiedemann entre outras, sejam responsáveis pelo crescimento exagerado de vários órgãos, organomegalias fetais são um forte marcador de diabetes gestacional. Em estudo transversal incluindo a mensuração da glândula adrenal entre a 19ª e 41ª semanas de gestação, 62 fetos de mães diabéticas foram comparados com 370 do grupo controle. Em análise multivariada de regressão linear ficou evidente que as mensurações de fetos de mães diabéticas, principalmente a medida do córtex da adrenal ajustadas por

idade gestacional, foram significativamente maiores que no grupo controle, ($p < 0.05$)⁽⁵⁹⁾.

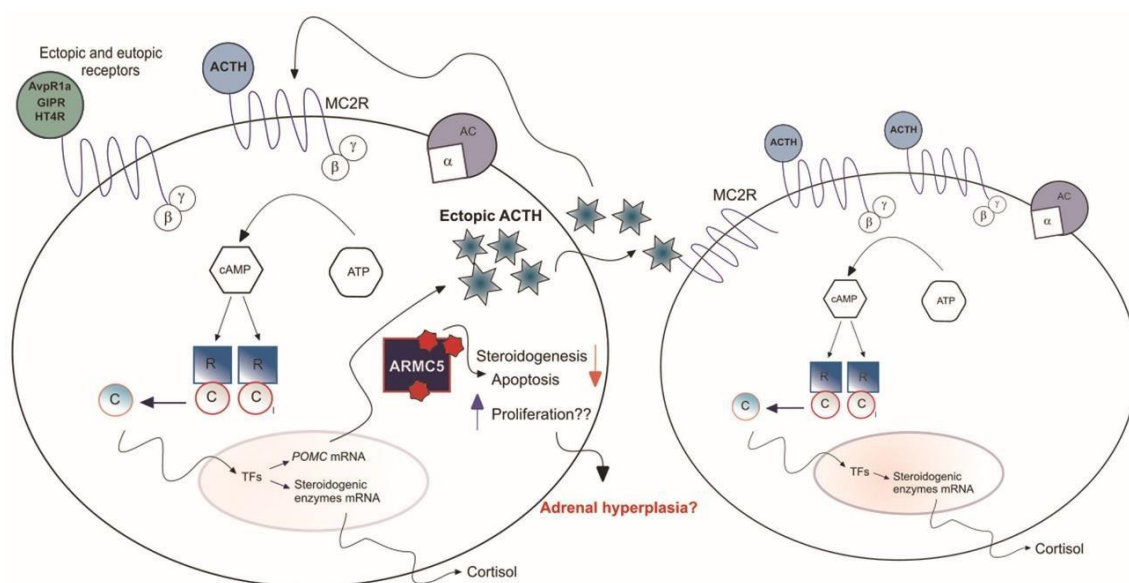
Figura 6 - Medida do córtex da adrenal por idade gestacional de mães diabéticas



Medida da adrenal fetal – ultrassonografia obstétrica. Recém-nascido de gestação com diabetes.

Fonte: Hetkamp et al.⁽⁵⁹⁾(2019).

Figura 7 - Desenho esquemático do controle hormonal da adrenal. Efeito do ACTH exógeno



O controle hormonal da Adrenal fetal depende também do ACTH exógeno ,placentário .O efeito hiperglicemiante depende do volume de cortisol que depende do ambiente feto-materno-placentário (ACTH exógeno). Fonte: Hetkamp et al.⁽⁵⁹⁾(2019).

Ainda seguindo a linha de raciocínio das organomegalias fetais, diversas publicações tem contribuído para a construção do conhecimento sobre as repercussões sistêmicas de uma gestação bilateralmente hiperinsulinêmica, além das anteriormente

citadas. Assim os marcadores mais estudados são: comprimento hepático, espessura da gordura abdominal subcutânea, circunferência abdominal, área da geleia de Warton, que é o tecido conjuntivo que envolve os vasos do cordão umbilical e espessura do septo interventricular. Especial atenção merece o trabalho de Ilhan et al., cujo objetivo era avaliar o volume hepático fetal em gestações complicadas pelo diabetes gestacional⁽⁶⁰⁾. A curva ROC mostrou que o ponto de corte de 32,72 cm³ para predição de diabetes gestacional com 28 semanas tem sensibilidade de 78.8% e especificidade de 56.3%. Aqui cabe um comentário adicional de que a mensuração em período gestacional mais avançado poderia ter apresentado resultados mais robustos da curva ROC. Os autores sugerem que o avanço do conhecimento e a utilização deste parâmetro em tela pode melhorar significativamente a maneira de abordagem terapêutica além do surgimento de novos paradigmas para diabetes e gravidez. Lembra ainda da importância de observar o conceito de maneira mais holística, aqui dizendo de outros parâmetros igualmente presentes e já citados. Por fim sugere que o volume hepático deve ser utilizado para diagnóstico e terapêutica⁽⁶⁰⁻⁶³⁾.

Nos últimos anos a medicina fetal tem recebido novas lentes tecnológicas que cristalizaram a avaliação morfofisiológica do conceito. Os avanços da genética clínica aliados aos novos recursos de imagem clarearam sobremaneira o campo obscuro do diagnóstico antenatal. Pesquisadores apresentaram um score de marcadores ecográficos para melhorar a detecção do diabetes gestacional na população indiana. Os marcadores utilizados foram: macrossomia assimétrica, espessura do septo cardíaco interventricular, largura miocárdica, circunferência cardíaca, espessura do tecido adiposo subcutâneo, aumento de movimentos respiratórios fetais, polihidramnion, espessura placentária e aparência imatura placentária. Esses marcadores compuseram um escore capaz de substituir com sensibilidade de 93.2% e especificidade de 92% o tradicional teste de tolerância oral à glicose⁽²⁵⁾. Em outro estudo sobre a avaliação seriada da medida da circunferência abdominal fetal para predição de normalidade do peso fetal, os autores concluíram que a estimativa para os percentis calculados de 50, 75 e 90 foram 100%, 97% e 96% respectivamente. Estes resultados recentemente publicados ampliaram as buscas de métodos combinados de rastreamento para melhorar a eficácia do tradicional TOTG, alvo de grande inquietude no meio acadêmico⁽⁶⁴⁾.

Até o presente, o aumento da circunferência abdominal fetal ainda não foi estudado para predição de hiperinsulinemia e ou inadequação fetal para idade

gestacional devido ao sobrepeso. Diante das bases do processo fisiológico em curva exponencial da produção de hormônios contra-insulínicos na gestação e dos novos conhecimentos sobre a combinação das metabólômicas do binômio materno-fetal é mister que se deposite elevada atenção e fôlego sobre a importância do aumento da circunferência abdominal fetal ,do peso materno e sua provável correlação com diabetes gestacional não diagnosticado.

Diante da complexidade metabólica evidente e da repercussão fetal, a avaliação unitemporal de um método diagnóstico insensível ao gradiente transplacentário é insatisfatória para acompanhamento pré-natal. Destarte o TOTG necessita de suporte complementar diagnóstico. Avaliar o metabolismo fetal através de métodos de imagem de fácil reprodutibilidade aparenta ser um mecanismo promissor de complementação diagnóstica precoce.

3 MÉTODO

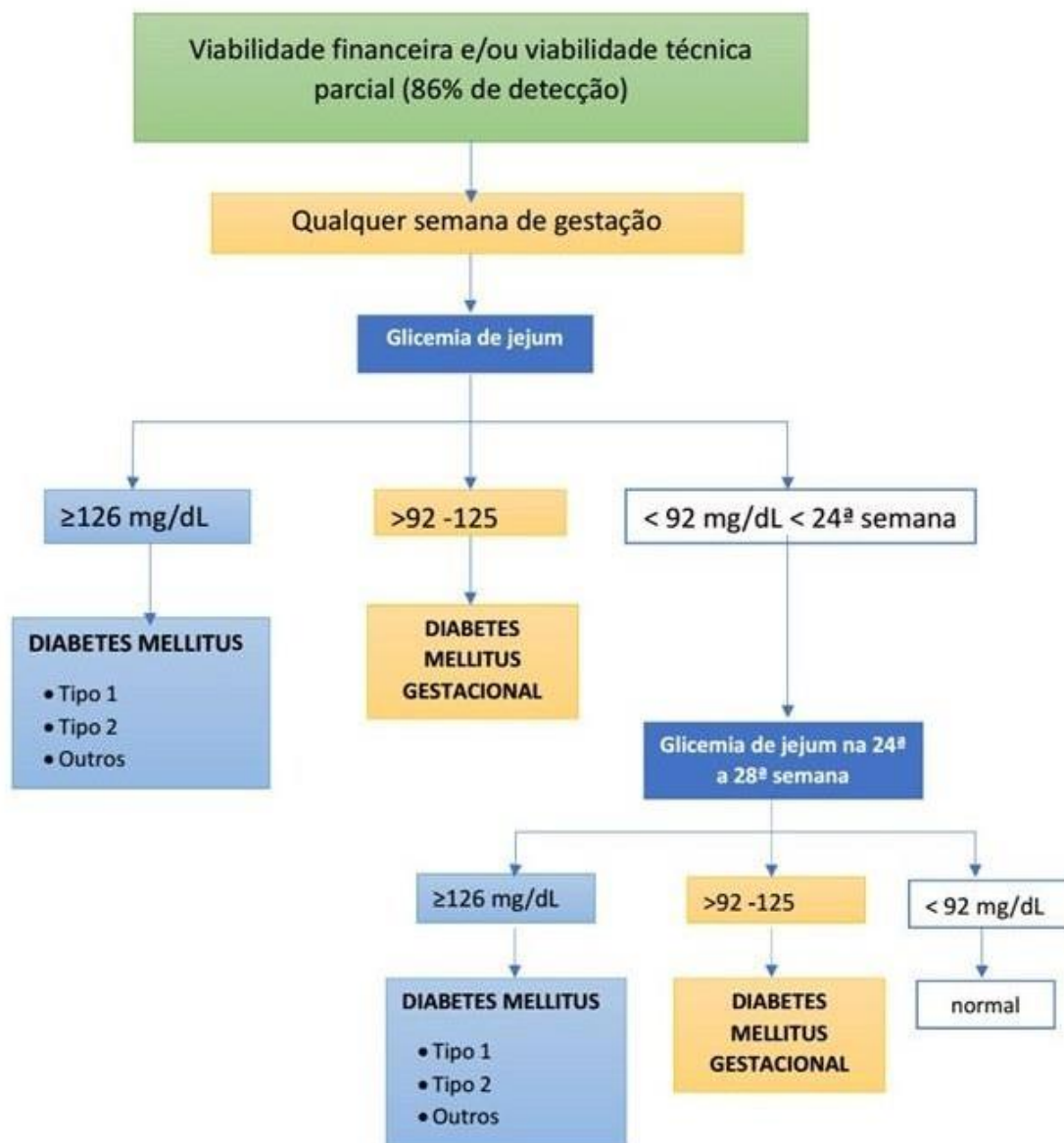
3.1 DESCRIÇÃO DO SUJEITO E DESENHO DE ESTUDO

Este foi um estudo prospectivo de coorte, onde foram estudadas grávidas com gestação única, complicadas ou não pelo diabetes gestacional, diagnosticadas pelos critérios da IADPSG, submetidas a internamento e parto no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – Recife - PE, Brasil, no período de janeiro de 2021 à outubro de 2021. Avaliação do aumento da circunferência abdominal fetal foi estudada em grupos separados, independente do resultado do teste de diabetes em conjunto com o peso e os níveis onfálicos de insulina ao nascimento.

Diabetes gestacional foi definida pelo resultado da curva glicêmica interpretada pelos critérios do Grupo de Estudo da Associação Internacional de Diabetes na Gestação⁽³⁷⁾, endossado pela OMS⁽³⁵⁾. Jejum ≥ 92 mg/dL, 1 hora após 75g dextrosol ≥ 180 mg/dL, 2 horas após ≥ 153 mg/dL. Diz-se de Diabetes diagnosticado na gestação quando a glicemia é ≥ 200 mg/dl (Figura 9).

A idade gestacional foi definida pela ultrassonografia do 1º trimestre e os partos foram termo. As pacientes foram submetidas ao questionário de antecedentes dentre outros da rotina pré-natal. As ultrassonografias realizadas com 22 e 34 semanas serviram de parâmetros para o presente estudo, onde as biometrias foram avaliadas pelas curvas de Hadlock e a estimativa do peso fetal utilizou a fórmula Hadlock 4 (DBP, CC, CA, CF). Logic S7 Expert, GE; Voluson E10, GE e Philips HD, foram os aparelhos de ultrassonografia utilizados nesta pesquisa. Os operadores não tinham informações sobre os objetivos da pesquisa. As pacientes que por ocasião do acompanhamento pré-natal foram diagnosticadas com diabetes, receberam orientações dietéticas- terapêuticas. Ao nascimento, o percentil do peso do RN foi avaliado pela curva de hadlock por idade gestacional. Foi coletado sangue venoso do cordão umbilical no parto e imediatamente encaminhado para análise da insulina, colesterol total, frações e triglicerídeos no laboratório do HC – UFPE. Foram anotados do RN: peso, apgar, presença de desconforto respiratório e sexo. Foi calculado o IMC neonatal.

Figura 8 - Organograma de diagnóstico do estudo pré- TOTG. Considerar Diabetes Mellitus diagnosticado na gestação se jejum > 126 mg/dl, ou glicemia ao acaso > 200 mg/dl ou HbA1c > 6.5% ou TOTG 2h > 200 mg/dl.



NORMAL - oferecer TOTG entre 24 – 28 semanas .Fonte: o autor (2022)

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA SELEÇÃO

Foram consideradas elegíveis para a pesquisa:

- ❖ Gestação única termo com ou sem diabetes gestacional;
- ❖ Ausência de alterações morfológicas fetais;
- ❖ Pré-natal realizado no HC- UFPE ou Unidades de atendimento básico de saúde da cidade de Recife;
- ❖ Ausência de comorbidades maternas que comprometem o crescimento e desenvolvimento fetal, exceto síndromes hipertensivas da gestação;
- ❖ Ausência de patologias autoimunes;
- ❖ Não utilização de soro glicosado 5% na ocasião do parto;
- ❖ Não utilização de anticoagulantes.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS

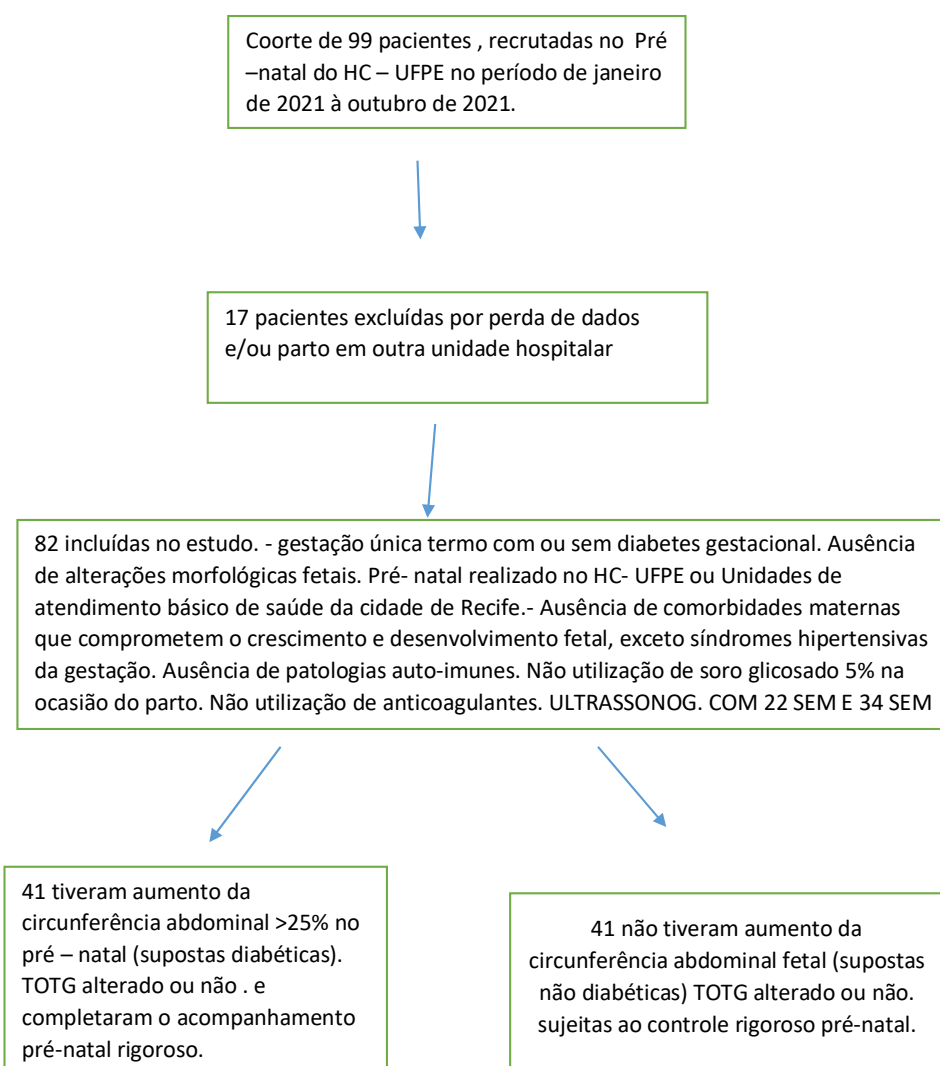
Foram consideradas prováveis diabetes

- ❖ as gestantes cujo feto apresentaram aumento da circunferência abdominal fetal $> 25\%$ no intervalo de realização de ultrassonografia obstétrica entre 20-22 semanas e 34 semanas.

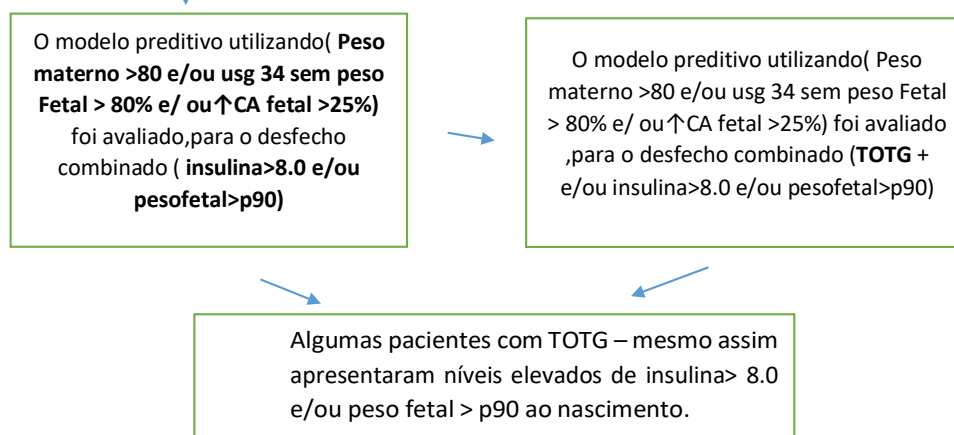
Foram consideradas não diabéticas para controle

- ❖ de forma exclusiva as gestantes que não apresentaram esta elevação da medida da circunferência abdominal fetal no mesmo período avaliado.

Figura 9 - Fluxograma da coleta de dados



Prazeres GDDCW. – Aumento da circunferência abdominal fetal / modelo preditor para Diabetes Gestacional.



Fonte: o autor (2022)

3.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS DO BINÔMIO MATERNO – FETAL

Pontos de corte para a análise bivariada foram as seguintes:

Nome da variável	Definição/categorização
Idade	Variável contínua discreta – medida desde a data do nascimento materno. Calculada em anos pela data do nascimento coletada do prontuário.
Escolaridade	Variável categórica: 1 - ensino fundamental completo; 2 - ensino médio completo; 3 - ensino superior completo.
Antecedente de diabetes familiar	Variável qualitativa definida pela presença de diabetes nos pais. Informação coletada do prontuário pela presença de um dos pais com níveis glicêmicos de jejum > 120mg/dl. Categorização: 1 - Presente; 2 - Ausente.
Antecedente de macrossomia	Variável qualitativa definida nesta pesquisa pelo antecedente de nascimento de RN > 4000 gr. Informação coletada do registro do prontuário. Categorização: 1 - Presente; 2 - Ausente.
Hipertensão arterial	Variável qualitativa definida por níveis tensionais maternos > 140 x 90mmhg. Informação coletada do cartão pré-natal – 1º consulta. Categorização: 1 - Presente. 2 – Ausente.
Pré-eclâmpsia	Variável qualitativa definida por níveis tensionais maternos > 140 x 90mmhg acrescido de edema e /ou proteinúria, ou alterações laboratoriais. Informação coletada do cartão pré-natal-última consulta. Categorização 1 – Presente; 2 – Ausente.
Profilaxia	Variável qualitativa. Refere-se ao uso de AAS 100 mg para profilaxia da pré-eclâmpsia e /ou restrição de crescimento fetal. Categorização: 1- sim; 2 - não.



Antecedente de diabetes gestacional	Variável qualitativa dicotômica definida pelo nível glicêmico >90mg/dl do jejum pelo TOTG, ou > 180 mg/dl na 1º hora , ou > 153 na 2º hora. Variável anotada do cartão pré-natal. Categorização 1- sim 2 - não.
Diabetes pré-gestacional	Variável qualitativa dicotômica definida pelo nível glicêmico de jejum >120mg/dl antes de 20 semanas. Variável anotada do cartão pré-natal. Categorização 1 - sim; 2 - não.
Líquido amniótico aumentado	Variável qualitativa dicotômica. Definida pela plotagem do cálculo do ILA (índice de líquido amniótico) na curva de normalidade de Hadlock. Os respectivos percentis serão anotados do resultado de USG do pré-natal. Categorização: 1 - sim; 2 - não.
Aumento da circunferência abdominal fetal >25% (↑CA-USG)	Variável qualitativa dicotômica, definida pela mudança de percentil da circunferência abdominal fetal > 25%, entre 20-22 semanas e 34 semanas. Categorização: 1 - sim; 2 - não.
Parto	Refere-se ao tipo de parto. Variável qualitativa dicotômica. Refere-se ao modo de delivramento. Utilizar-se-á dados do internamento. Categorização: 1 normal, 2 cesariana.
Sexo fetal	Sexo fetal. Variável qualitativa dicotômica. Resultado da USG morfológica. Categorização: 1 - masculino; 2 - feminino.
TTRN	Taquipneia transitória do Recém-nascido. Variável qualitativa dicotômica. Desconforto respiratório neonatal transitório, geralmente superado em 6 –12 horas por incompleta maturação pulmonar ou hipóxia. Categorização 1-sim; 2 - não.
TOTG	Teste de tolerância Oral à Glicose. Variável qualitativa dicotômica. Categorização: 1 - normal; 2 - alterado.
Peso materno Peso 80 kg ou mais, 85 kg ou mais, 85 kg ou mais, 90 kg ou mais 95 kg ou mais	Variável referente ao peso materno em quilogramas. Foi categorizada de maneiras diferentes para facilitar a composição do algoritmo de risco para diabetes gestacional. Variável qualitativa dicotômica. Categorização: 1 - sim; 2 - não.
IMC materno IMC 35 ou mais IMC 40 ou mais.	Da Variável quantitativa contínua $IMC = \frac{\text{superfície corporal}}{\text{altura}^2}$, foram elaboradas as categorias elencadas . Será considerada do início da gestação. Serão apreciados os dados de peso materno e superfície corporal do cartão pré-natal. Categorização 1- sim 2 –não.



Ganho de peso na gestação	Variável categorizada, referente ao ganho de peso materno na gestação. Categorização: 1 - sim; 2 - não.
Ganho de peso de: 15kg ou mais, 20 kg ou mais e 25 ou mais	
Gesta codificada - $\geq 3, < 3$	Diz-se da quantidade de vezes que a paciente engravidou. Foi codificada para avaliar a importância da multiparidade no diabetes gestacional. Categorização 1-sim 2 -não.
USG 34 sem peso F% ≥ 80 USG 34 sem peso F% ≥ 90	Esta variável referente ao percentil de peso fetal estimado pela 4ª fórmula de Hadlock (DBP, CC, CA, F), calculado ainda no curso da gestação (34 semanas) e que inclui a circunferência abdominal, foi categorizada não só para análise bivariada, mas também pela importância clínica da possibilidade de ajuste do diabetes ainda durante a gestação. Categorização 1 - sim; 2 - não.
% Peso ≥ 75 (RN), % Peso ≥ 80 (RN), % Peso ≥ 90 (RN)	Estas variáveis foram categorizadas desta forma para maior compreensão da alteração dos níveis de insulina antes de serem testadas no modelo bivariado. O ” % PESO ≥ 90 (RN)” foi utilizado no consenso HAPO para escolha dos valores de referência do TOTG porque os RNs apresentaram maiores resultados adversos neonatais. Este critério foi importado nesta pesquisa para composição do desfecho composto. O desfecho composto inclui o nível de insulina e o peso do RN. Categorização: 1 - sim; 2 - não.
TOTG Semanas ≥ 30	Variável categórica que se refere ao tempo da gestação em semanas que realizou o Teste de Tolerância Oral à Glicose. O limite da 30ª semana foi escolhido, fora do tempo normalmente preconizado de 24 – 28 semanas, para testar os resultados provenientes de TOTGs tardios. Categorização: 1- sim; 2 - não.
Circunferência do braço, circunferência do braço ≥ 30 cm e ≥ 35 cm	Variável elencada para estudo pela praticidade de implementação na prática clínica e associação com peso materno e IMC materno e categorizações. Aferida pela mensuração do bíceps materno fletido em ângulo de 90°. Categorização: 1 - sim 2 - não.
Insulina RN, Insulina RN $\geq 8,0$ Uu/ml	Da variável numérica INSULINA RN foi estabelecido o corte ≥ 8.0 para categorizar os RNs com elevada probabilidade de hiperinsulinemia uma vez que em estudo de SIMMON D, DIABETOLOGIA, 1994 com 123 RNs a média de insulina do cordão umbilical ao nascimento foi 7.1 uU/ml para Indianos de mães não diabéticas gestacionais (101). Outro estudo com 1522 RNs, Jingya Wang, et al estabeleceram média de 7.39 uU/ml para adequados e z-scores de 0.31 (0.09 to 0.52) para > 90 (107) Esta variável foi estudada em modelo de desfecho composto com a variável PESO FETAL $> p90$. Categorização: 1 - sim; 2 - não.

APGAR 1' - APGAR 5' Teste para avaliação da oxigenação neonatal / vitalidade no primeiro e no quinto minuto de vida. O objetivo do teste é avaliar o ajuste imediato do recém-nascido à vida fora do útero da mãe. É o resultado do Apgar que

mostra como está a adaptação e se o bebê precisará de ajuda. Utiliza os seguintes parâmetros:

Frequência cardíaca: 0 - Ausência de batimentos cardíacos; 1 - Menos de 100 batimentos/minuto; 2 - Mais de 100 batimentos/minuto.

Respiração: 0 - Ausente; 1 - Fraca e irregular; 2 - Forte, com choro

Tônus Muscular: 0 - Mole, flácido; 1 - Flexão de braços e pernas; 2 - Boa flexão, movimento ativo.

Reflexos: 0 - Sem resposta à estimulação de vias aéreas; 1 - Algum movimento (caretas durante a estimulação); 2 - Espirros, tosse durante a estimulação

Cor da pele: 0 - Pálido ou roxinho; 1 - Rosado no corpo e roxinho nas extremidades; 2 - Rosado em todo o corpo. Apgar com nota de 8 a 10, presente em cerca de 90% dos recém-nascidos, significa que o bebê nasceu em ótimas condições. Uma nota 7 significa que o bebê teve uma dificuldade leve. De 4 a 6, traduz uma dificuldade de grau moderado, e de 0 a 3 uma dificuldade de ordem grave. Por fim, apesar de parecer uma sigla, Apgar é o sobrenome da anestesista, Dra. Virgínia Apgar, que criou o índice na década de 1950.

Fonte: o autor (2022)

3.5 VARIÁVEL PREDITORA DE RISCO

Elaborada após análise univariada das anteriormente descritas:

Nome da variável	Definição/categorização
------------------	-------------------------

Peso >80 ou USG 34 sem peso F%
> 80 ou >25% (↑CA – USG)

Trata-se de uma combinação de variáveis categóricas transportadas do modelo de regressão bivariada cuja finalidade foi testar a acurácia desta combinação com a do TOTG para elevar o valor do teste até então utilizado como padrão ouro para rastreamento de diabetes gestacional, cuja sensibilidade é 74% e especificidade 45%. Devido ao fato de algumas pacientes desenvolverem diabetes gestacional tardio a introdução de parâmetros fetais mostrou-se bastante promissora. É composta pelo peso materno > 80 kg, percentil do peso fetal estimado com 34 semanas > 80 e pelo aumento da circunferência abdominal fetal > 25% pela ultrassonografia nas curva de normalidade de Hadlock. Categorização: 1 – sim; 2 - não.

3.6 VARIÁVEL DESFECHO COMBINADO PRIMÁRIO

Nome da variável	Definição/categorização
Insulina > 8.0 e/ou peso RN >p90	Variáveis dependentes. A conjugação destas duas variáveis compõe o que chamamos desfecho combinado primário para diagnóstico de diabetes gestacional. Categorização: 1 - sim; 2 - não. Da variável numérica INSULINA RN foi estabelecido o corte ≥ 8.0 uU/ml para hiperinsulinemia, porque SIMMON D, DIABETOLOGIA, 1994 em estudo com 123 RNs a média de insulina do cordão umbilical ao nascimento foi 7.1 uU/ml para Indianos de mães não diabéticas gestacional (101). Outro estudo com 1522 RNs, Jingya Wang, et al estabeleceram média de 7.39 uU/ml para adequados e z-scores de 0.31 (0.09 to 0.52) para >90 (107) O peso RN >P90 foi definido seguindo COUSTAN DR, et al Estudo HAPO, 2010 (33)

3.7 VARIÁVEL COMPOSTA PARA AVERIGUAR POSSÍVEL VIÉS NESTE ESTUDO

Nome da variável	Definição/categorização
TOTG +, ou insulina > 8,0, ou peso fetal > p90	A entrada do teste de tolerância oral á glicose nesta composição de desfecho foi intencionada para esclarecer o viés presente no seguimento destas pacientes quanto aos níveis de insulina e peso fetal. Categorização: 1 - sim; 2 - não.

3.8 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

Da coleta de insulina do cordão umbilical do RN: Por ocasião do parto após desprendimento do polo cefálico, foram colhidos cerca de 7,0 ml de sangue da veia umbilical e colocados em dois tubos com EDTA, um para dosagem imediata de insulina, no próprio

hospital, outro para armazenamento no freezer para eventual confirmação de resultado.

O ensaio utilizado foi ARCHITECT insulin Reagent kit (8k41) Abbott, um imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência para a determinação quantitativa de insulina humana em soro ou plasma. Este ensaio apresenta reação cruzada com a proinsulina $\leq 0.1\%$ a concentração de 10^3 pg/ml, peptídeo C $\leq 0,001$ a 10^3 pg/ml e glucagon $\leq 0,001$ a 10^3 pg/ml. Apresenta sensibilidade ≤ 1.0 uU/ml e especificidade com interferência inferior a 10% para bilirrubina na concentração analisada de 20 mg/dl, hemoglobina 500 mg/dl, proteínas totais 12g/dl e triglicerídeos 3000 mg/dl. As amostras demasiado hemolisadas, com contaminação microbianas visível, com fibrina e inativadas termicamente não foram utilizadas. A análise foi realizada pelo Architect i System. O método considera que os intervalos de referência podem variar de país para país devido a diferença na constituição corporal e dieta.

3.9 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

Os dados coletados foram digitados no Excel em dupla entrada. As variáveis numéricas foram representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão apresentadas como médias e desvios padrão ou mediana, entre outras. Para verificação da normalidade as variáveis serão submetidas ao teste Kolmogorov-Smirnov. As que tinham distribuição gaussiana, foram analisadas pelo teste t de Student; em caso contrário, pelo teste de Mann – Withney.

As variáveis categóricas foram apresentadas através das frequências absoluta e relativa e comparadas em análise bivariada pelo teste de Qui-quadrado de Pearson e /ou teste exato de Fisher. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O cálculo do tamanho da amostra considerou a prevalência de 18% para diabetes gestacional.

3.10 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi calculado a partir da população infinita. Foi utilizado o cálculo com base na prevalência.

Para determinar o tamanho da amostra foi utilizado o programa EPI-INFO na versão 7.2.2.16. Sendo estabelecido um erro de 5,0%, confiabilidade de 95,0% e proporção esperada de 18,0%. Utilizamos parâmetros mais elevados porque trabalhamos com população de risco

muito elevado durante a pesquisa. = n

$$m = \frac{z^2 p_e (1 - p_e)}{e^2}$$

$$n = \frac{m}{1 - \frac{m}{N}}$$

Onde:

n = Tamanho amostral

z = Valor da curva normal relativa à confiabilidade de 95,0% (1,96); p_e =

Proporção esperada igual a 18,0%;

e = erro de 5,0% (0,05); N

= população infinita.

Sendo assim, foram totalizados 227 indivíduos. No entanto, um estudo piloto realizado durante a coleta de dados evidenciou importante diferença estatística entre os grupos. Foi utilizada, então uma amostra por conveniência com 82 indivíduos, devido aos custos elevados e pela pandemia de COVID 19.

Para os demais parâmetros estudados:

- ❖ Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows e o Excel 2010;
- ❖ Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança;
- ❖ Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa;
- ❖ Foi verificada a existência de associação: Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas;
- ❖ Foram utilizadas Medidas Epidemiológicas: Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo;
- ❖ Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para variáveis quantitativas;
- ❖ Para Comparação com dois grupos foi utilizado o Teste t Student (Distribuição Normal) e Mann-Whitney (Não Normal);
- ❖ Para compor o modelo de regressão logística levou-se em consideração as variáveis que obtiveram significância $\leq 0,20$ na análise bivariada;
- ❖ A Regressão Logística foi realizada pelo método de ENTER.

3.11 PROCEDIMENTOS ÉTICOS



O protocolo de pesquisa foi aprovado pela CONEP, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CAAE: 16426719.6.0000.8807, parecer 4.154.761, onde excluiu a amniocentese do projeto inicial. O termo de consentimento foi apresentado e devidamente assinado pela gestante ou representante legal.

4 RESULTADOS

As Tabela 1 e 2 apresentam as características clínicas da população estudada e sintetiza a análise das variáveis por grupo.

O aumento de circunferência abdominal fetal , $> 25\%$ ($\uparrow$ CA - USG), foi de 97,2 no grupo PGDM e 6,5% no grupo CGDM ($p = 0,001$). Três fetos foram selecionados como controles por serem limítrofes. O peso da gestante foi maior no grupo de prováveis diabetes melitus gestacional, PGDM = 84,9 kg, do que no grupo controle ,CGDM = 75,1 kg. O percentil de peso fetal estimado(PFE) pela USG $> 80\%$ às 34 semanas de gestação foi maior no grupo PGDM (75,0%) em comparação ao grupo CGDM (2,2%). O peso dos RN do grupo PGDM (3,712 g) foi superior ao dos RN do grupo CGDM (3,122 g). O peso ao nascer dos bebês $> 90\%$ foi de 55,9% no grupo PGDM e 0,0% no grupo CGDM. Da mesma forma, o IMC dos RN do grupo PGDM (14,8) foi maior em relação ao IMC do grupo CGDM (13,4). Houve diferença estatística entre o comprimento do RN do grupo PGDM (49,9 cm) em relação ao comprimento do RN do grupo CGDM (48,6 cm). Os APGARS 1' e 5' dos RN do grupo PGDM foram menores que os APGARS dos RN do CGDM. O nível de insulina no cordão umbilical foi maior no grupo PGDM (9,0 (Uu/ml)) em comparação ao grupo CGDM (5,5 Uu/ml). A idade materna e a semana de realização do TOTG não diferiram entre os grupos.

Taquipnéia transitória do RN (TTNB) foi mais observada no grupo PGDM do que no CGDM, 9 RN contra apenas 1. Testes positivos para OGTT foram mais observados no PGDM em comparação aos controles, 23 e 19, mas encontramos 13 pacientes no grupo PGDM com testes OGTT negativos e 27 no CGDM. O peso materno maior que 80kg foi mais marcante no grupo PGDM (21) do que no CGDM (13). O peso ao nascer dos bebês $> 75\%$ foi de 69,4% no grupo PGDM e 2,2% no grupo CGDM. (tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis Materno – Fetais - Numéricas

Variáveis	Grupos		p-valor
	PDMG	CDMG	
	Média ± DP	Média ± DP	
Idade	30,5 ± 6,4	29,4 ± 7,2	0,468 *
TOTG semanas	28,2 ± 5,0	26,4 ± 4,8	0,097 *
Peso	84,9 ± 20,8	75,1 ± 15,8	0,021 *
Altura	164,0 ± 7,7	161,7 ± 7,8	0,187 *
IMC	31,6 ± 7,4	29,1 ± 5,8	0,095 *
Ganho de peso	12,4 ± 7,2	10,2 ± 5,8	0,121 *
Circunferência braço	33,0 ± 4,7	31,2 ± 3,9	0,056 *
IMC esposo	27,7 ± 4,7	26,3 ± 4,5	0,171 *
USG 34 sem peso F %	82,2 ± 18,9	46,1 ± 16,4	< 0,001 *
N0 consultas PN	10,5 ± 3,6	10,4 ± 3,4	0,961 *
Peso RN	3712,3 ± 496,8	3122,1 ± 381,9	< 0,001 *
% Peso	78,6 ± 21,9	40,0 ± 18,4	< 0,001 *
Comp	49,9 ± 1,8	48,6 ± 1,8	0,001 *
IMC – RN	14,8 ± 1,7	13,4 ± 1,6	< 0,001 *
	Mediana (Q1; Q3)	Mediana (Q1; Q3)	
Gesta	2,0 (1,0; 4,0)	2,3 (1,0; 3,0)	0,246 **
Para	2,0 (1,0; 2,8)	2,0 (1,0; 3,0)	0,501 **
Idade ULT filho	2,0 (0,0; 7,0)	3,9 (0,0; 6,3)	0,731 **
IG do parto	38,0 (37,0; 39,0)	38,4 (38,0; 39,0)	0,349 **
APGAR 1'	8,5 (7,0; 9,0)	8,9 (8,8; 9,0)	0,011 **

APGAR 5 '	9,0 (9,0; 10,0)	9,7 (10,0; 10,0)	0,003 **
Insulins RN	9,0 (6,1; 12,2)	5,5 (3,2; 6,6)	<0,001 **

(*) Teste t Student (**) Teste de Mann-Whitney. Fonte: o autor (2022). PDMG : Provável Diabetes Melitus Gestacional. CDMG; grupo Controle para Diabetes Melitus Gestacional.

Tabela 3 - Variáveis Materno – Fetais. Categóricas

Variáveis	Total n (%)	Grupos		p-valor
		PDMG	CDMG	
		n (%)	n (%)	
Escolaridade				
1º Grau	28 (34,1)	14 (38,9)	14 (30,4)	0,712 *
2º Grau	41 (50,0)	17 (47,2)	24 (52,2)	
3º Grau	13 (15,9)	5 (13,9)	8 (17,4)	
Ant Diab Fam				
Sim	47 (57,3)	23 (63,9)	24 (52,2)	0,287 *
Não	35 (42,7)	13 (36,1)	22 (47,8)	
Ant Macros				
Sim	9 (11,0)	4 (11,1)	5 (10,9)	1,000 **
Não	73 (89,0)	32 (88,9)	41 (89,1)	
Hipertensão				
Sim	32 (39,0)	13 (36,1)	19 (41,3)	0,632 *
Não	50 (61,0)	23 (63,9)	27 (58,7)	
PRE-EC				
Sim	5 (6,1)	3 (8,3)	2 (4,3)	0,650 **
Não	77 (93,9)	33 (91,7)	44 (95,7)	
Profilax – PE				
Sim	20 (24,4)	7 (19,4)	13 (28,3)	0,356 *
Não	62 (75,6)	29 (80,6)	33 (71,7)	
Ant Diab Gest				
Sim	7 (8,5)	4 (11,1)	3 (6,5)	0,694 **
Não	75 (91,5)	32 (88,9)	43 (93,5)	
Diabetes pré-gestacional				



Sim	1 (1,2)	1 (2,8)	0 (0,0)	0,439 **
Não	81 (98,8)	35 (97,2)	46 (100,0)	
Liq. amniótico aumentado				
Sim	5 (6,1)	3 (8,3)	2 (4,3)	0,650 **
Não	77 (93,9)	33 (91,7)	44 (95,7)	
> 25% (↑CA - USG)				
Sim	38 (46,3)	35 (97,2)	3 (6,5)	< 0,001 *
Não	44 (53,7)	1 (2,8)	43 (93,5)	
Parto				
Normal	28 (34,1)	9 (25,0)	19 (41,3)	0,122 *
Cesárea	54 (65,9)	27 (75,0)	27 (58,7)	
Sexo Fetal				
Masculino	37 (45,1)	20 (55,6)	17 (37,0)	0,093 *
Feminino	45 (54,9)	16 (44,4)	29 (63,0)	
TTRN				
Sim	10 (12,2)	9 (25,0)	1 (2,2)	0,004 **
Não	72 (87,8)	27 (75,0)	45 (97,8)	
TOTG				
OK	40 (48,8)	13 (36,1)	27 (58,7)	0,042 *
Alt	42 (51,2)	23 (63,9)	19 (41,3)	
Peso 80Kg ou mais				
Sim	34 (41,5)	21 (58,3)	13 (28,3)	0,006 *
Não	48 (58,5)	15 (41,7)	33 (71,7)	
Peso 85Kg ou mais				
Sim	29 (35,4)	18 (50,0)	11 (23,9)	0,014 *
Não	53 (64,6)	18 (50,0)	35 (76,1)	
Peso 90Kg ou mais				
Sim	20 (24,4)	14 (38,9)	6 (13,0)	0,007 *
Não	62 (75,6)	22 (61,1)	40 (87,0)	
Peso 95Kg ou mais				
Sim	16 (19,5)	10 (27,8)	6 (13,0)	0,095 *
Não	66 (80,5)	26 (72,2)	40 (87,0)	
IMC 35 ou mais				

Sim	17 (20,7)	10 (27,8)	7 (15,2)	0,164 *
Não	65 (79,3)	26 (72,2)	39 (84,8)	
IMC 40 ou mais				
Sim	8 (9,8)	6 (16,7)	2 (4,3)	0,130 **
Não	74 (90,2)	30 (83,3)	44 (95,7)	
Ganho de Peso 15Kg ou mais				
Sim	19 (23,2)	10 (27,8)	9 (19,6)	0,382 *
Não	63 (76,8)	26 (72,2)	37 (80,4)	
Ganho de Peso 20Kg ou mais				
Sim	10 (12,2)	6 (16,7)	4 (8,7)	0,322 **
Não	72 (87,8)	30 (83,3)	42 (91,3)	
Ganho de Peso 25Kg ou mais				
Sim	2 (2,4)	2 (5,6)	0 (0,0)	0,190 **
Não	80 (97,6)	34 (94,4)	46 (100,0)	
Gesta codificada				
≥ 3	33 (40,2)	17 (47,2)	16 (34,8)	0,254 *
< 3	49 (59,8)	19 (52,8)	30 (65,2)	
USG 34 sem peso F% ≥ 80				
Sim	28 (34,1)	27 (75,0)	1 (2,2)	< 0,001 *
Não	54 (65,9)	9 (25,0)	45 (97,8)	
USG 34 sem peso F% ≥ 90				
Sim	20 (24,4)	20 (55,6)	0 (0,0)	< 0,001 *
Não	62 (75,6)	16 (44,4)	46 (100,0)	
% Peso ≥ 75 (RN)				
Sim	26 (31,7)	25 (69,4)	1 (2,2)	< 0,001 *
Não	56 (68,3)	11 (30,6)	45 (97,8)	
% Peso ≥ 80 (RN)				
Sim	25 (30,5)	25 (69,4)	0 (0,0)	< 0,001 *
Não	57 (69,5)	11 (30,6)	46 (100,0)	
% Peso ≥ 90 (RN)				
Sim	20 (24,4)	20 (55,6)	0 (0,0)	< 0,001 *
Não	62 (75,6)	16 (44,4)	46 (100,0)	

TOTG semanas ≥ 30				
Sim	19 (23,2)	11 (30,6)	8 (17,4)	0,161 *
Não	63 (76,8)	25 (69,4)	38 (82,6)	
Circunferência do braço ≥ 30 cm				
Sim	57 (69,5)	27 (75,0)	30 (65,2)	0,340 *
Não	25 (30,5)	9 (25,0)	16 (34,8)	
Circunferência do braço ≥ 35 cm				
Sim	22 (26,8)	12 (33,3)	10 (21,7)	0,240 *
Não	60 (73,2)	24 (66,7)	36 (78,3)	
Insulina RN $\geq 8,0$ Uu/ml				
Sim	24 (29,3)	19 (52,8)	5 (10,9)	< 0,001 *
Não	58 (70,7)	17 (47,2)	41 (89,1)	
Peso >80 ou usg 34 sem peso F% > 80 ou >25%($\uparrow$ CA – USG)				
Sim	51 (62,2)	36 (100,0)	15 (32,6)	< 0,001 *
Não	31 (37,8)	0 (0,0)	31 (67,4)	
TOTG + ou insulina > 8,0 ou peso fetal > p90				
Sim	56 (68,3)	35 (97,2)	21 (45,7)	< 0,001 *
Não	26 (31,7)	1 (2,8)	25 (54,3)	
Insulina >8.0 ou peso fetal >p90				
Sim	32 (39,0)	27 (75,0)	5 (10,9)	< 0,001 *
Não	50 (61,0)	9 (25,0)	41 (89,1)	

(*) Teste Qui-Quadrado (**) Teste Exato de Fisher. Fonte: o autor (2022) PDMG : Provável Diabetes Melitus Gestacional. CDMG; grupo Controle para Diabetes Melitus Gestacional.

Após estudo pela análise univariada e seleção para análise multivariada de regressão logística modo “Enter” para o desfecho combinado” Insulina >8.0 ou peso fetal >p90 “, dentre as que iniciaram apenas três compuseram a regressão: “Gesta”, “aumento da circunferência abdominal fetal > 25% entre 22 e 34 semanas”, “Comprimento RN”. Destas a variável mais relevante para o modelo proposto é o sequenciamento da medida do abdômen fetal, com OR de 31,71 (IC 95%: 6,63 – 151,67) (Tabela 3).

Tabela 3 - Modelo Logístico para” Insulina >8.0 ou peso fetal >p90

Variáveis	OR	IC 95% OR	p-valor
Gesta			
≥ 2	8,54	1,52 – 47,97	0,015
< 2	1,00	---	
> 25%(↑CA USG)			
Sim	31,71	6,63 – 151,67	< 0,001
Não	1,00	---	
Comprimento			
≥ 50	14,90	3,01 – 73,34	0,001
< 50	1,00	---	

Variáveis que iniciaram no modelo: “Idade”, “Peso”, “Altura”, “IMC”, “Gesta”, “Para”, “Peso RN”, “Idade do último filho”, “USG 34 sem peso F% ≥ 80”, “> 25%↑CA -USG”, “IG Parto”, “InsulinsRn”, “Peso RN”, “% Peso ≥ 90”, “Comprimento”, “IMC RN”, “TTRN”, “Peso >80 ou USG 34 sem peso F% > 80 ou >25%↑CA -USG”, “TRIGLIC RN”, “Colest Total RN”, “HDL RN”, “LDL RN”, “VLDL RN” e “TOTG + ou insulina > 8,0 ou peso fetal > p90”.

Fonte: o autor (2022)

Embora a multicolinearidade tenha excluído do modelo logístico, duas variáveis voltaram para a composição do modelo preditor pela importância clínica.

As variáveis elegíveis para composição do modelo preditor de risco para diabetes gestacional foram: peso materno > 80 kg, USG 34 sem peso F≥80% e aumento da circunferência abdominal fetal > 25% entre 22 e 34 semanas. Estas foram testadas para acurácia considerando o desfecho combinado insulina neonatal ≥8.0 (uu/ml) e /ou peso fetal > 90%. O modelo preditor (peso > 80 kg e/ou USG 34 sem peso F≥80% e/ou > 25%(↑CA – USG) = (insulina > 8.0 uu/ml e/ou peso do RN >90%

) mostrou sensibilidade de 97%, especificidade de 60%, valor preditivo positivo de 60.78% , valor preditivo negativo de 97% e acurácia de 0,74 . Quando este modelo foi testado para o mesmo desfecho acrescido do TOTG+, a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram 0.79%, 0.73%, 0.86% e 0.61% respectivamente. Depois, quando somente TOTG+ foi avaliada para o desfecho combinado da insulina e peso fetal os valores encontrados foram 46.88%, 50.0%, 37.50% e 59.52% (Tabela 4).



Tabela 4. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos de (Peso materno >80 kg ou usg 34w peso fetal % > 80 ou $\uparrow$ CAF >25% para desfecho combinado (nível de insulina elevado ou peso do RN > 90%) com e sem TOTG .

Tabela 4 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos do modelo proposto para desfecho insulina e peso fetal, com e sem TOTG. Acurácia 0.74

Variáveis	Peso >80 ou usg 34 sem peso F% > 80 ou >25%(usg)		Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	VP Positivo (IC 95%)	VP Negativo (IC 95%)	p-valor
	Sim	Não					
	n (%)	n (%)					
TOTG(+) ou insulina >8,0 ou peso fetal > p90							<0,001 *
Sim	44 (78,6)	12 (21,4)	0,79 (0,68 – 0,89)	0,73 (0,56 – 0,90)	0,86 (0,77 – 0,96)	0,61 (0,44 – 0,78)	
Não	7 (26,9)	19 (73,1)					
Insulina > 8.0 ou peso fetal > p90							<0,001 *
Sim	31 (96,9)	1 (3,1)	0,97 (0,91 – 1,00)	0,60 (0,46 – 0,74)	0,61 (0,47 – 0,74)	0,97 (0,91 – 1,00)	
Não	20 (40,0)	30 (60,0)					



TOTG (–) ou Insulina >
8.0 ou peso fetal > p90

Sim	17 (53,1)	15 (46,9)	0,40 (0,26 – 0,55)	0,63 (0,47 – 0,78)	0,53 (0,36 – 0,70)	0,50 (0,36 – 0,64)	0,782 *
Não	25 (50,0)	25 (50,0)					

TOTG = teste oral de tolerância à glicose. (*) Teste Qui-Quadrado. Fonte: o autor (2022)

A tabela 5 sinaliza que o modelo preditor é passível de acrescentar 37,5% ao diagnóstico antenatal de diabetes gestacional para as gestantes com TOTG negativos.

Tabela 5 - TOTG negativo X Insulina ≥ 8.0 ou peso fetal $> p90$

TOTG	DIABETES GESTACIONAL		Total
	PDMG	CDMG	
Positivo	17	25	42
Negativo	15	25	40
Total	32	50	82

37,5 % das pacientes com TOTG - Apresentaram níveis elevados de insulina e peso fetal $> p90$.

Fonte: o autor (2022) PDMG : Provável Diabetes Melitus Gestacional. CDMG; grupo Controle para Diabetes Melitus Gestacional.

5 DISCUSSÃO

Principais descobertas:

O DMG afeta negativamente as gestações e pode resultar em complicações com risco de vida para mães e bebês quando o diagnóstico está ausente e o tratamento não é feito adequadamente.(94)A análise sequencial de parâmetros biológicos maternos e fetais combinados ajuda a entender o comportamento fetal intrauterino e diagnostica DMG quando não foram detectadas alterações no TOTG da mãe, durante a gravidez. A American Diabetes Association (ADA) recomenda TOTG com três medições de glicose plasmática (jejum e 1 e 2h após o consumo de 75 g de glicose) entre 24–28 semanas de gestação para o diagnóstico de DMG.(95) A proposta de quantificar o aumento da CAF > 25%, entre 20-34 SG e testar seu poder preditivo para hiperinsulinemia e feto grande, mostra a importância de identificar uma janela comum de resposta metabólica materna e fetal para diagnóstico e possível intervenção no DMG, quando não diagnosticado com o TOTG. No presente estudo, três pacientes com aumento do FAC > 25% foram considerados controles porque as curvas de Hadlock e as idades gestacionais não puderam definir com precisão, então decidimos incluir no grupo controle . (Tabela 2)

O TOTG tem sensibilidade de 82,3%, especificidade de 89,4% (IC 95%: 85,2 - 92,5%), valor preditivo positivo de 90% e valor preditivo negativo de 82%, considerando 104mg/dl a glicemia de jejum (74). Consideramos 92 mg/dl o ponto de corte da glicemia de jejum para o presente estudo. [98]. O mesmo é realizado somente até 28 semanas (96,97) e mostra divergências nas estratégias de diagnóstico(70-73). Destarte, o que acontece com o metabolismo materno-fetal após 28 semanas não é considerado.

Nosso estudo constatou que o aumento da CAF pode ocorrer principalmente no terceiro trimestre. Sequenciamos a CAF até 34 semanas porque é nesse período que a placenta é capaz de produzir mais hormônios hiperglicêmiantes. (99) E por que escolher hiperinsulinemia e peso neonatal acima do percentil 90 para o desfecho combinado, considerando um critério

diagnóstico substituto para DMG?

Porque a hiperinsulinemia fetal é uma resposta endócrina ao excesso de glicose do metabolismo materno. Tem sido estudada sua correlação com aumento da circunferência abdominal e morbimortalidade neonatal em pacientes diabéticos, seja no líquido amniótico ou no cordão umbilical. SIMMON D et al, em estudo com 123 RNs obteve média de insulina do cordão umbilical ao nascimento de 7.1 uU/ml para Indianos de mães não diabéticas gestacional. Em outro estudo com 1522 RNs, Jingya Wang, et al, estabeleceram média de 7.39 uU/ml para adequados e z-scores de 0.31 (0.09 à 0.52) acima do percentil 90. A maioria dos estudos sugere um ponto de corte de 7,0 uU/ml.(100,101,102,107). Consideramos 8,0 uU/ml para melhor composição do modelo de regressão logística. Em nosso estudo o nível de insulina no cordão umbilical foi maior no grupo PGDM (9,0 (Uu/ml)) em comparação ao grupo CGDM (5,5 Uu/ml), $p < 0.001$. Essa diferença estatística robusta entre os grupos com média mais baixa que o estudo de Jingya Wang et al para RNs adequados, devido ao contraste populacional latino – mongólico, nos deixa confiantes para utilizar estes pontos de corte ao estimar a nossa hiperinsulinemia fetal. De resto, o outro critério utilizado para o diagnóstico de diabetes gestacional, a saber o desfecho combinado, foi espelhado pelo estudo HAPO (hiperglicemia e desfecho adverso da gravidez), onde o peso do RN superior ao percentil 90 é utilizado em diversos continentes. O mesmo estudo não validou as curvas após 32 semanas (67). Então, quais são as novas descobertas e implicações clínicas deste estudo? Devido a janela aberta para oportunidades diagnósticas e terapêuticas após a 28ª semana, desenvolvemos um modelo preditor para DMG com base nas respostas fisiológicas fetais à hiperglicemia materna. Após análise univariada, encontramos diferenças significativas entre PGDM e CGDM para as variáveis do objetivo deste estudo: aumento da circunferência abdominal fetal maior que 25% no período de 20 a 34 semanas, percentil de peso fetal estimado em 34 semanas maior que 80% e peso materno maior que 80 kg. Outras variáveis também apresentaram diferenças significativas entre os grupos e podem ser observadas nas tabelas 1 e 2. Quando levado ao modelo de regressão logística, encontramos OR = 31,71 (IC: 6,63 – 151,67) para aumento da

circunferência fetal maior que 25% no período de 20 – 34 semanas considerando o desfecho combinado hiperinsulinemia e peso do recém-nascido acima do percentil 90. As três variáveis do objetivo deste estudo, ou seja o modelo preditor, apresentaram sensibilidade de 97%, especificidade de 60%, valor preditivo positivo de 61% e valor preditivo negativo de 97% para o diagnóstico de DMG. Na tabela 4, observamos que quando adicionado o teste TOTG+ ao modelo preditivo de risco, há um viés negativo. O principal motivo é que o estudo prospectivo realizado durante o pré-natal não interfere nas ações terapêuticas-educativas, das quais; uso de insulina, metformina, de correção alimentar, ganho de peso e orientação para atividade física. Estas ações corrigem o ganho excessivo de peso fetal com impacto negativo no aumento da circunferência abdominal maior que 25% e no peso fetal, variáveis estas presentes no modelo. Evidência semelhante foi descrita por Neft et al., em estudo retrospectivo europeu, com 144 pacientes(25). Portanto, sugerimos que o modelo também seja utilizado para controle clínico. Além disso, nosso estudo demonstrou que 37,5% de TOTG negativo pode ser melhor diagnosticado pelo modelo preditivo .

Comparação com estudos anteriores e implicações clínicas:

Em estudo prospectivo em gestantes nulíparas, Sovio U et al., Observaram crescimento fetal acelerado antecedendo o diagnóstico de DMG entre 22 e 28 semanas de gestação e quantificou as inter-relações entre supercrescimento fetal, DMG e obesidade materna.(16) A combinação de DMG e obesidade foi associada a um risco aproximadamente cinco vezes maior de circunferência abdominal fetal maior que o percentil 90 (4,52 [2,98-6,85]) e um risco aproximadamente três vezes maior de relação Circunferência cefálica/Circunferência abdominal menor que o percentil 10 (2,80 [1,64-4,78]) às 28 semanas de gestação . Os autores concluíram que o diagnóstico de DMG é precedido pelo crescimento excessivo da CA fetal entre 20 e 28 semanas , e seus efeitos no crescimento fetal são aditivos aos efeitos da obesidade materna.(16) Nós encontramos resultados semelhantes considerando o aumento do intervalo de

20 – 34 semanas, quantificamos este aumento em 25% e acrescentamos a insulina ao desfecho combinado e encontramos OR = 31.71 (6.63 – 151.67)

Quando Eimer et al. observaram o resultado combinado de feto grande e diabetes gestacional e compararam a importância da biometria fetal em oposição aos biomarcadores metabólicos maternos, com foco na dislipidemia, medida durante o TOTG entre 26-28 semanas, apontaram uma forte associação entre dislipidemia e macrosomia [26] . No presente estudo não conseguimos associação com hiperlipidemia nem hipertrigliceridemia.(anexos) Observamos que algumas variáveis conhecidamente preditoras de diabetes gestacional , dentre elas : ganho de peso materno, IMC elevado, antecedentes de diabetes gestacional, macrosomia fetal ,circunferência braquial materna , acompanharam as pesquisas anteriores e apresentaram forte colinearidade com aumento da CA >25%. (Tabela 3) Da mesma forma os resultados adversos neonatais próprios do DMG (escores baixos de Apgar e elevada prevalência de taquipnéia transitória) prevaleceram no grupo PGDM quando comparados ao CGDM .(Tabelas 1 e 2) Neste estudo pudemos observar que alguns fetos apresentaram hiperinsulinemia sem sobrepeso ou aumento da CAF, ao contrário, apresentaram distribuição excessiva de tecido adiposo ao exame físico neonatal. Outros apresentavam peso acima de 90% e hiperinsulinismo, mas distribuição lipídica aparentemente normal (IMC –RN). Isso implica necessidade de novos estudos para maior compreensão da resposta fetal à dieta e metabolismo maternos.

A hiperinsulinemia fetal, sua correlação com aumento da circunferência abdominal e morbi-mortalidade neonatal em diabéticas tem sido estudada, seja no líquido amniótico, seja no cordão umbilical. O ponto de corte sugerido pela maioria dos trabalhos tem sido 7.0 uU/ml. Em nosso estudo consideramos 8.0 uU/ml e encontramos resultados semelhantes^(65,66).

Vários marcadores ultrassonográficos foram universalmente descritos até o momento, variando dos mais simples aos mais complexos, incluindo alguns que dificilmente serão realizados rotineiramente, como a ecogenicidade e o volume do pâncreas [21]. Dentre os marcadores biofísicos fetais mais conhecidas, destacamos; medição da espessura do tecido subcutâneo abdominal, circunferência abdominal, volume de líquido amniótico e peso fetal. Todos mostraram associação com supercrescimento fetal e diabetes gestacional (16,64,82).

Outros marcadores metabólicos como: omentina, leptina, insulina, peptídeo C, acilcarnitina, aminoácidos, grelina, resistina, visfatina e várias subunidades de mRNA formam o grupo de marcadores bioquímicos mais estudados no sangue fetal em relação à sua associação com hiperinsulinismo e têm contribuído muito para a compreensão da metabolômica materno-fetal pré-natal. Estes foram estudados para compor um modelo preditivo de risco, mas com pouca aplicação clínica. (14,83,84) Em outro estudo observacional prospectivo, 188 pacientes foram submetidos ao modelo de regressão logística binomial para prever DMG entre 10 e 16 semanas. Índice de massa corporal, gordura abdominal e visceral, espessura da pele, circunferência do braço, peso e história familiar de diabetes foram as variáveis que compuseram o modelo inicial de predição de risco para DMG com acurácia de 0,86 (IC = 0,77 - 0,94) (24). Da mesma forma, nossas variáveis estudadas compuseram um modelo preditor de risco, com alta sensibilidade e valor preditivo negativo de 97%. Sugerimos utilizar como adjuvante ao TOTG para o diagnóstico de DMG. Em outro estudo, o IMC de crianças de dois a seis anos foi fortemente associado ao índice de massa corporal materna e DMG [104]. Embora fora dos nossos objetivos também encontramos forte associação entre o IMC de recém-nascidos e PGDM. (tabela 1)

Quando Eimer et al., observando o desfecho combinado feto grande-diabetes gestacional e comparando a importância da biometria fetal em oposição aos

biomarcadores da metabolômica materna, aferidos por ocasião da realização do TOTG entre 26-28 semanas, apontaram para forte associação daqueles em detrimento destes⁽⁸⁴⁾. Semelhante associação foi encontrada neste estudo, onde foram elencadas as variáveis de maior reprodutibilidade, as biometrias fetais que fazem parte da rotina dos exames de ultrassonografia do pré-natal.

Outros modelos preditores de risco para diabetes gestacional tem sido descritos: alguns utilizaram uRNA circulante, ou angiopoietina-like protein 8, para diagnóstico no início da gestação^(26,87-89). Já o estudo de Koos et al., com 92 gestantes em coorte prospectiva observacional, utilizou-se da metabolômica, dos quais 626 metabólitos endógenos urinários estudados, apenas sete foram elegíveis para composição do modelo. Embora elevada acurácia 96.7%, o modelo teve custo bastante elevado na pesquisa e transfere parte dos custos para a implantação. Destaforma, sobrevém a impossibilidade de ser utilizado universalmente⁽⁹⁰⁾.

Pontos Fortes e Limitações:

O presente estudo tem alguns pontos fortes. É o primeiro estudo a propor um modelo preditivo biofísico fetal de risco a ser realizado como adjuvante do TOTG, baseado em variáveis biométricas fetais de fácil execução presentes no monitoramento pré-natal ultrassonográfico de rotina. O sequenciamento de medição da CAF é altamente replicável e de baixo custo. No entanto, a maior preocupação foi a confiabilidade dessas medições. Para mostrar a replicabilidade da biometria fetal usamos o índice de correlação de Pearson e encontramos valor de $r = 0,826$, $p < 0,01$ bicaudal. (anexos) Correlacionamos o peso fetal estimado com 34 semanas de gestação com o percentil do peso ao nascer pelas curvas de HADLOCK. (Anexos). Em segundo lugar, pode ser utilizado independentemente das idades de triagem gestacional do TOTG, fornecendo mais informações sobre o metabolismo fetal. Em terceiro lugar, essa ferramenta metabólica, um modelo preditor, pode ajudar no controle precoce da hiperglicemia materna não diagnosticada, conforme reconhecido pelo fenômeno de roubo fetal descrito por Desoye e Weiss. (4). Ainda mais, acrescenta-se ao fato a impossibilidade de algumas

gestantes realizarem o exame, seja por intolerância, perda da oportunidade ou contra-indicação, por exemplo, as pacientes com cirurgia bariátrica⁽⁸⁰⁾. Nosso modelo preditor de risco poderá melhorar a taxa de detecção ao adicionar aos meios diagnósticos vigentes, o conjunto de modificações fetais criando um modelo de avaliação contínua incluindo os diagnósticos tardios, além de aumentar a prevenção da síndrome metabólica cuja programação tem início na vida fetal^(19,81).

Além do mais, síndromes de supercrescimento fetal, embora raras são fatores de confusão para diagnóstico de DMG, incluindo Pallister-Killian, Beckwith-Wiedemann, Sotos, Perlman, Simpson-Golabi-Behmel, outros como deficiência de glicoquinase e lipodistrofia congênita de Berardinelli Seip (103,104,105). Durante o processo de coleta de dados por ocasião de 20-22 semanas, excluímos fetos com alterações morfológicas que afetam a macrosomia e assim protegemos nosso estudo de vieses adicionais. A aferição da insulina foi realizada por meio de exame de diagnóstico laboratorial de alta precisão (The Architect insulin Reagent kit (8k41) Abbott assay) e os possíveis erros de coleta, armazenamento e leitura foram todos rigorosamente controlados. O ponto de corte para diagnóstico foi elevado de 7.0 Uu/ml para 8.0 uU/ml para melhorar a acurácia. A inclusão do peso fetal > 80% com 34 semanas de gestação favorece a terapêutica materna. A adição do peso materno > 80 kg, tem alta representatividade para uma gama de variáveis preditoras anteriormente estudadas. O método não exclui nem diminui a importância do TOTG e demais modelos preditores precoces, melhor ainda acrescenta possibilidade diagnóstica para os casos de desenvolvimento de diabetes gestacional tardio e ou para as pacientes impossibilitadas de realizar os outros testes, ou ainda, controlar a glicemia materna observando o conceito. Assim poderá também reduzir os custos na saúde pela contribuição para endocrinologia, medicina fetal, neonatologia e cirurgia geral.

Estudos adicionais com essa variável de desfecho preditivo podem melhorar o diagnóstico de DMG, diminuir desfechos perinatais adversos e atuar preventivamente na correção de distúrbios metabólicos endócrinos na infância e na idade adulta, sendo, portanto, de grande utilidade na prática clínica. Também pode reduzir os custos com saúde, melhorando a prática clínica em obstetrícia e endocrinologia com uma melhor compreensão do fenômeno

de roubo fetal e sua implicação no diagnóstico incorreto de DMG apoiado pela medicina fetal e reduzir a internação na UTI neonatal.

Este estudo contém algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiro em relação ao tamanho da amostra. Estudamos uma amostra não probabilística, selecionada por conveniência de acordo com a demanda de nosso Centro. Devido à pandemia de covid 19, a coleta de dados teve que ser interrompida várias vezes, o que levou à perda na população final estudada. Quanto às limitações, vale ressaltar que o número relativamente baixo de pacientes estudadas impediu separar os fetos por sexo, pois o sexo feminino é mais susceptível à hiperinsulinemia e elevação de propolipeptídeos da insulina, também impossibilitou criar categoria de pais com resistência elevada à insulina, dentre outras limitações^(91,92). Não obstante, o perfil populacional de baixa condição sócio- econômico- cultural, com alta prevalência de diabetes e inapropriação dietética, também constituem fatores que interferem na insulinemia fetal. Ainda mais, idiosincrasias materno- fetais, somam-se aos fatores intervenientes de difícil controle na pesquisa. A inclusão do desfecho combinado pode ser interpretado como limitação pois alguns conceitos apresentaram níveis indiscutivelmente elevados de insulina e peso abaixo do percentil 90.

Finalmente os demais metabólitos relacionados ao desfecho combinado não formaram o núcleo desta pesquisa e embora em menor grau são componentes do perfil metabólico e também justificam o elevado peso ao nascimento. (86,93). Não houve diferença entre os grupos quanto aos metabólitos colesterol, frações e triglicerídeos. A elevação do número de gestantes provavelmente mostrará diferença principalmente nos triglicerídeos.(anexos)

Ensaio clínico randomizado com amostras mais representativas ainda são necessários para estabelecer o real poder desse novo modelo preditivo adjuvante e validá-lo na prática clínica em diferentes perfis populacionais.



6 CONCLUSÃO

Considerando o método empregado, pode-se concluir que: O peso materno ≥ 80 kg, o percentil do peso fetal estimado de 34 semanas $\geq 80\%$ e o aumento da circunferência abdominal fetal $> 25\%$ podem prever o desfecho combinado hiperinsulinemia neonatal e/ou feto grande. O modelo preditor (PESO MATERNO ≥ 80 KG e/ou PESO FETAL ESTIMADO EM 34 SEMANAS e/ou AUMENTO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL FETAL $> 25\%$) $= (INSULINA > 8.0$ uu/ml e/ou PF90%) tem sensibilidade de 97% , especificidade de 60%, valor preditivo positivo de 61% e negativo de 97%. Este modelo é superior ao rastreamento somente com TOTG pois adiciona 37,5% de diagnóstico quando o TOTG é negativo. Mais estudos necessitam ser acrescentados às evidências apresentadas.

REFERÊNCIAS

1. RINSCHEN MM, IVANISEVIC J, GIERA M, SIUZDAK G. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. **Nat Rev Mol Cell Biol.** 2019;20(6):353-67.
2. TAO Z, SHI A, ZHAO j. Epidemiological Perspectives of Diabetes. **Cell Biochem Biophys.** 2015. Sep;73(1):181-5.
3. **Brasil. Ministério da Saúde** – SVS/ CGDANT. Ada Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. **Diabetes Care.** 2015; 38 (Suppl.1):S 8-16.
4. FRIEDMAN JE. Developmental programming of obesity and Diabetes in mouse, monkey, and man in 2018: where are we headed? **Diabetes** 2018; 67: 2137- 2151.
5. CATALANO PM, SHANKAR K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. **BMJ** 2017;356:J1.
6. REECE EA, COUSTAN D, BARBOUR LA, FRIEDMAN JE, HERNANDEZ TL . Metabolic changes in normal and obese pregnancies and in gestacional diabetes. In Diagnosis and management of Diabetes During Pregnancy. Reece EA, Coustan D, Eds. Philadelphia, PA, Wolters Kluwer Health .In pres
7. ANNUNZIATA L, METZGER BE. The post-HAPO situation with gestational diabetes: the bright and dark sides. **Acta Diabetol.** 2018;55(9):885-92
8. DESOYE G, VAN POPPEL M . The feto-placental dialogue and diabetes. **Bestpract res clin obstet gynecol.** 2015;29:15-23. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.05.012
9. CATALANO PM, MCINTYETESRE HD, CRUICKSHANK JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. **Diabetes Care.** 2012;35:780. doi:10.2337/dc11-1790.
10. STANIROVSK PJ, SZUKIEWICZ D, PAZURA et al. Placental expression of glucose transporter proteins in pregnancies complicated by gestational and pregestational diabetes mellitus. **Can J Diabetes,** 2018 Apr;42(2):209-217.
11. PATRICK Rorsman, FRANCES M et al. Pancreatic B-Cell Electrical Activity and Insulin secretion: Of Mice and Men. **Physiol Rev.** 2018 Jan 1;98(1):117-214. doi:10.1152/physrev.00008.2017.

12. VICTORIA L.Tokarz, PATRICK E et al.The cell biology of systemic insulin function. **J Cell Biol.**2018 jul 2; 217(7): 2273-2289. doi:10.1083/jcb.201802095 PMCID: PMC60 28526.
13. BRANDON B. Boland, CRISTOPHER J et al.The dynamic plasticity of insulin production in B – cells. **Mol.Metab.**2017sep;6(9):958-973.Published online 2017May 4.doi:10.1016/j.molmet.2017.04010 PMCID.PMC5605729.
14. RACHEL Kadakia, DENISE M.Scholtens al. Cord blood Metabolites Associated with Newborn Adiposity and Hyperinsulinemia.**J Pediatr** 2018;203:144-9.
15. THAKUR A. BASNET P et al. Risk Factors Related to intrauterine Fetal Death.**J Nepal Health Res Counc.** 2019 Apr28;17(1);46-50.doi: 1033314/jnhrc.1534.
16. SOVIO U, MURPHY HR et al. Accelerated fetal growth prior to diagnosis of gestational diabetes Mellitus: A prospective cohort study of nulliparous women. **Diabetes Care:** 2016 Jun;39(6);982-7.doi:102337/dc16-0160 Epub2016Apr7.
17. WEISS PAM, SCHOLZ HS, TAMUSSINO K, Effect of fetal hyperinsulinism on oral glucose tolerance test results in patients with gestational diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol.** 2001;184(3):470-5.
18. HALES CN, BARKER DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Int J Epidemiol** 2013;42:1215e22.
19. ALEKSANDRA M, JOLANTA PM et al. Fetal programming of the metabolic syndrome. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology** 2017; 56:133-138.
20. DELPHINE RR, ANNE CT, et al. A short periconceptional exposure to maternal type-1 diabetes is sufficient to disrupt the feto-placental phenotype in a rabbit model. **Molecular and Cellular Endocrinology** 2019;480:42-53.
21. MELISSA Woo & MARY- ELIZABETH Patti. Diabetes Risk Begins in Utero.**Cell Metabolism** 2008;8:5-7.
22. SCHOLTENS DM, KUANG A,LOWE LP, et al.;HAPO Follow up Study Cooperative Reserch Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS):maternal glycemia and childhood glucose metabolism. **Diabetes Care** 2019; 42: 381 – 392.
23. BARBOUR LA, FARABI SS, FRIEDMAN JE, et al.Post prandial triglycerides predict newborn fat more strongly than glucose in women with obesity in early pregnancy. **Obesity** (Silver Spring)2018; 26:1347-1356.
24. BARRET HL, DEKKER Nitert M, et al . Normalizing metabolism in diabetic pregnancy; is it time to target lipids? **Diabetes Care** 2014; 37;1484-1493.

25. NEFT KJ, CAROLINE Walsh, BRENDAN Kinsley, SEAN Daly. Serial Fetal Abdominal Circumference Measurements in Predicting Normal Birth Weight in gestational Diabetes Mellitus. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. 170 :106-110.
26. YOFFE L, POLSKY A, GILAM A, RAFF C, MECASSI F, OGNIBENE A. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus using circulating microRNAs. **Eur J Endocrinol**. 2019;181(5):565-77.
27. RAETS L, BEUNEN K, BENHALIMA K. Screening for gestational diabetes mellitus in early pregnancy: what is the evidence? **J Clin Med**. 2021;10(16):1257.
28. HIERONIMUS S, CUPELLI C, DURAND-REVILLE M, BONGAIN A, FENICHEL P. Pregnancy and type 2 diabetes: Which fetal prognosis? **Gynecol Obst Fertil** 2004 Jan; 32 (1):23-7.
29. WANG S, YANG HX. Clinical analysis of 105 intrauterine fetal deaths in 17 years. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi** 2017 Dec 25; 52 (12); 818 - 821.
30. **Practice Bulletin** No. 137: Gestational diabetes mellitus. **Obstet Gynecol**. 2013 Aug;122(2 Pt 1):406-416.
31. **Standards of Medical Care in Diabetes** – 2010. **Diabetes Care**. 2010;33(suppl. 1):S11–S61.
32. **Standards of Medical Care in Diabetes** – 2014. **Diabetes Care**. 2014;37(suppl. 1):S14–S80.
33. COUSTAN DR, LOWE LP, METGER BE, DYER AR, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol**. 2010;202(6):654.e1-6.
34. O’SULLIVAN JB, MAHAN CB. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. **Diabetes**. 1964;13:278.
35. **World Health Organization**. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization; 1999.
36. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. 2004;27(suppl 1):S5-S10.
37. 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.
38. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.
39. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Introduction. **Diabetes Care** 2016; 39 (Suppl. 1): S1-S2..
40. WEETMAN A. P. The immunology of pregnancy. **Thyroid, New York**, v. 9, p. 643-646, 1999.
41. PETRAGLIA F, D'ANTONA D. Maternal endocrine and metabolic adaptation to pregnancy. In: **Lockwood CJ, Snyder PJ, Eckler K** (eds.). 2014.
42. JENSEN DM, SORENSEN B, FEIBERG-JORGENSEN N, WESTERGAARD JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. **Diabet Med**. 2000 Apr;17(4):281-6.
43. COUSTAN DR. Diagnosis of gestational diabetes. **Scand J Clin Lab Invest**. 2014;244(1):27-33.
44. DANDONA P, ALIADA A, CHAUDHURI A, MOHANTY P. Endothelial dysfunction, inflammation and diabetes. **Rev Endocr Metab Disord**. 2004;5(3):189-97.
45. BAO W, BOWERS K, TOBIAS DK, HU FB, ZHANG C: Prepregnancy dietary protein intake, major dietary protein sources, and the risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. **Diabetes Care** 2013;36:2001-2008.
46. COLOMIERE M, PERMEZEL M, RILEY C, et al. Defective insulin signaling in placenta from pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. **Eur J Endocrinol** 2009;160:567–78.
47. JANSSON T, WENNERGREN M, POWELL TL. Placental glucose transport and GLUT 1 expression in insulin dependent diabetes. **Am J Obstet Gynecol** 1999;180:163–8
48. LOWE Jr W, BAIN JR, NODZENSKI M, REISETTER AC, MUEHLBAUER MJ, STEVENS RD. Maternal BMI and glycemia impact the fetal metabolome.

- Diabetes Care.** 2017;40(7):902-910.
49. PEDERSEN J. Diabetes and pregnancy: blood sugar of newborn infants. (Ph.D. thesis. Copenhagen: **Danish Science Press**, 1952:230.
 50. BARBOUR LA, FEIG DS. Metformin for gestational diabetes mellitus: progeny, perspective, and a personalized approach. **Diabetes Care.** 2019;42(3):396-99.
 51. Simmons D. Prevention of gestational diabetes mellitus: Where are we now?, **Diabetes Obes Metab.** 2015;17(9):824-34.
 52. DESOYE G, NOLAN CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. **Diabetologia.** 2016;59(6):1089-94.
 53. BAKER M, LINDELL SG, DRISCOLL CA, ZHOU Z, YUAN Q, SCHWANDT ML, et al. Early rearing history influences oxytocin receptor epigenetic regulation in rhesus macaques. **Proc Natl Acad Sci U S A.** [online] 2017 [citado 2017 out 16];114(44):11769-74.
 54. PEDERSEN J, OSLER M. Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mothers. **Dan Med Bull.** 1961;8:78–83
 55. CATALANO PM, THOMAS A, HUSTON-PRESLEY L, AMINI SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. **Am J Obstet Gynecol.** 2003;189:1698–1704
 56. RAO U, DE VRIES B, ROSS GP, GORDON A, Fetal biometry for guiding the medical management of women with gestational diabetes mellitus for improving maternal and perinatal health. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2019.
 57. VAN ASSCHE FA. Symmetric and asymmetric fetal macrosomia in relation to long-term consequences. **Am J Obstet Gynecol** 1997; 177: 1563.
 58. AKKAYA H, BUKE B, UYSAL G. Fetal pancreatic hyperechogenicity may be an early ultrasonographic sign of gestational diabetes mellitus. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2020;33(14):2387-94.
 59. HETKAMP T, HAMMER K, MOLLERS M, KOSTER HA, FALKENBERG MK, KERSCHKER L. et al. Fetal adrenal gland size in gestational diabetes mellitus. **J PerinatMed.** 2019;47(9):941-6.
 60. HAGEMANN LL, ZIELINSKY P. Estudo pré-natal da miocardiopatia hipertrófica e sua associação com os níveis de insulina em fetos de mães diabéticas. **Arq Bras Cardiol.** 1996;66(4):193-8.
 61. MIRGHANI H, ZAYED R, Thomas L, Agarwal M. Gestational diabetes mellitus:

- fetal liver length measurements between 21 and 24 weeks gestation. **J Clin Ultrasound**. 2007;35(1):34-7.
62. GARABEDIAN C, VAMBERGUE A, SALLERON J, DERUELLE P. Prediction of macrosomia by serial sonographic measurements of fetal soft-tissues and the liver in women with pregestational diabetes. **Diabetes Metab**. 2013;39(6):511-8.
63. ILHAN G, GULTEKIN H, KUBAT A, KARASU AFG, GUNGOR ES, ZEBITAY GA. et al. Preliminary evaluation of foetal liver volume by three-dimensional ultrasound in women with gestational diabetes mellitus. **J Obstet Gynaecol**. 2018;38(7):922-6.
64. PATIL V, SRINIVAS G, SUJATHA MS, SUDHA KD, HIREMATH R, SHABADI N. Diagnostic significance of ultrasonographic markers and score in detection of gestational diabetes mellitus in the Indian subcontinent. **Ultrasound Q**. 2019;37(4):362-9.
65. SCHAEFER Graf UM, KJOS SL, KILAVUZ O, PLAGEMANN A, BRAUER M, DUDENHAUSEN JW, VETTER K. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. **Diabetes Care**. 2003;26(1):193-8.
66. DESOYE G, HERRERA E. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: the 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. **Prog Lipid Res**. 2021;81(1):101082.
67. METZGER BE, LOWE LP, DYER AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **New Eng J Med** 2008; 358(5):1991-2002.
68. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. **Diabetes Care**. 2018;41:(Suppl. 1):S137–S143.
69. **Who. World health statistics 2018**: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals; 2018.
70. ARAFAT AM, MÜLLER L, MÖHLIG M, MAYR B, KREMENEVSKAYA N, PFEIFFER AFH. et al. Comparison of oral glucose tolerance test (OGTT) 100 g with OGTT 75 g for evaluation of acromegalic patients and the impact of gender on test reproducibility. **Clin Endocrinol**. 2011;75(5):685-91.
71. OZGU-ERDINC AS, ISKENDER C, UYGUR D, OKSUZOGLU A, SECKIN KD, YERAL MI. et al. One-hour versus two-hour postprandial blood glucose

- measurement in women with gestational diabetes mellitus: which is more predictive?. **Endocrine**. 2016;52(3):561-70.
72. FARRAR D, DULEY L, DOWSWELL T, LAWLOR DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. **Cochrane Database Syst Rev**. 2017;8(8):CD007122.
73. PHILLIPS, P.J. Oral glucose tolerance testing. **Aust. Fam. Physician** 2012, 41, 391.
74. KAUR G, LAKSHMI PVM, RASTOGI A, BHANSALI A, JAIN S, BANO H. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**. 2020;15(11):e0242415.
75. SCHAEFER-Graf UM, MEITZNER K, ORTEGA-Senovilla H, GRAF K, VETTER K, DAKN MA. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control. **Diabet Med**. 2011;28(9):1053-9.
76. BAHADO-SINGH RO, SONEK J, MCKENNA D, COOL D, AYDAS B, TURKOGLU O. Artificial intelligence and amniotic fluid multiomics: prediction of perinatal outcome in asymptomatic women with short cervix. **Ultrasound Obstet Gynecol**. 2019;54(1):110-8.
77. DALFRAM MG, SARTORE G, DI CIANNI G, MELLO G, LENCIONI C, OTTANELLI S. et al. Glucose variability in diabetic pregnancy. **Diabetes Technol Ther**. 2011;13(8):853-9.
78. BASHIR M, BAAGAR K, NAEM E, EIKHATIB F, ALSHAYBANI N, KONIE JC. Pregnancy outcomes of early detected gestational diabetes: a retrospective comparison cohort study, Qatar. **BMJ Open**. 2019;9(2):e023612.
79. JOKELAINEN M, STACH-LEMPINEN B, RONO K, NENONEN A, KAUTIAINEN H, TERAMO K. Oral glucose tolerance test results in early pregnancy: a finnish population-based cohort study. **Diabetes Res Clin Pract**. 2020;162(5):108077.
80. VAN BEEK AP, EMOUS M, LAVILLE M, TACK J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. **Obes Rev**. 2017;18(1):68-85.
81. SHEN Y, WANG P, WANG L, ZHANG S, LIU H, LI W. et al. Gestational diabetes with diabetes and prediabetes risks: a large observational study. **Eur J Endocrinol**.

- 2018;179(1):51-8.
82. PEROVIC M, GARALEJIC, GOJNIC M, ARSC B, PATIC I, BOJOVIC DJ. et al. Sensitivity and specificity of ultrasonography as a screening tool for gestational diabetes mellitus. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2012;25(8):1348-53.
 83. ALAMOLHODA SH, YAZDKHASTI M, NANDARI M, ZAKARIAVI SJ, MIRABI P. Association between C-reactive protein and gestational diabetes: a prospective study. **J Obst Gynaecol.** 2020;40(1):349-53.
 84. EIMER G, REYNOLDS CME, KILLALEA A, O'KELLY R, SHEEHAN SR, TURNER MJ. Maternal obesity and dyslipidemia associated with gestational diabetes mellitus (GDM). **Eur J Obstet Reprod Biol.** 2020;246(3):67-71.
 85. CREMONA A, O'GORMAN CS, ISMAIL KI, HAYES K, DONNELLY AE, HAMILTON J. A risk-prediction model using parameters of maternal body composition to identify gestational diabetes. **Clin Nutr Espen.** 2021;45(8):312- 21.
 86. WANG X, MARTINEZ MP, CHOWN T, XIANG A. BMI growth trajectory from ages 2 to 6 years and its association with maternal obesity, diabetes during pregnancy, gestational weight gain, and breastfeeding. **Pediatr Obes.** 2020;15(2):e12579.
 87. SORENSEN AE, VAN POPPEL MNM, DESOYE G, DAMM P, SIMMONS D, JENSEN DM, DALGAARD LT. **The Dali Core Investigator Group. Cells.** The predictive value of mir-16, -29a and -134 for early identification of gestational diabetes: a nested analysis of the DALI Cohort. 2021;10(1):170.
 88. RAN G, ZHU X, QIN Y. LncRNA SOX2OT is Upregulated in Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Correlated with Multiple Adverse Events. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: **Targets and Therapy** 2021;14 3989–3995.
 89. ABDELTAWAB A, ZAKI ME, ABDELDAYEM Y, MOHAMED AA, ZAIED SM. Circulating micro RNA-223 and angiopoietin-like protein 8 as biomarkers of gestational diabetes mellitus. **Br J Biomed Sci.** 2021;78(1):12-7.
 90. KOOS J, GORNBEIN JA. Early pregnancy metabolites predict gestational diabetes mellitus: implications for fetal programming. **Am J Obstet Gynecol.** 2021;224(2):215e1-215-e7.
 91. SHILDS BM, KNIGHT BA, POWELL RJ, HATTERSLEY AT, WRIGHT DE. Assessing newborn body composition using principal components analysis: differences in the determinants of fat and skeletal size. **BMC Pediatr.** 2006;17:6(8):24-7.

92. SHILDS BM, KNIGHT B, HOPPER H, HILL A, POWELL RJ, HATTERSLEY AT. et al. Measurement of cord insulin and insulin-related peptides suggests that girls are more insulin resistant than boys at birth. **Diabetes Care**. 2007;30(10):2661-6.
93. LOBO LL, KUMAR HU, MISHRA T, SUNDARI T, SINGH A, KUMAR CV. Small- for-gestational-age versus appropriate-for-gestational-age: comparison of cord blood lipid profile & insulin levels in term newborns (SAGA-ACT study). **Indian J Med Res**. 2016;144(2):194-9.
94. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **World Health Organization**; 1999.
95. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chapter 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. **Diabetes Care**. 2022;45(Suppl 1):S17–38).
96. ARAFAT AM, MÜLLER L, MÖHLIG M, MAYR B, KREMENEVSKAYA N, PFEIFFER AFH. et al. Comparison of oral glucose tolerance test (OGTT) 100 g with OGTT 75 g for evaluation of acromegalic patients and the impact of gender on test reproducibility. **Clin Endocrinol**. 2011;75(5):685-91.
97. PHILIPS, P.J. Oral glucose tolerance testing. **Aust. Fam. Physician** 2012, 41, 391.
98. KAUR G, LAKSHMI PVM, RASTOGI A, BHANSALI A, JAIN S, BANO H. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**. 2020;15(11):e0242415.
99. Qiongjie Zhou corresponding and Ganesh Acharya. Editorial: Placental Hormones and Pregnancy-Related Endocrine Disorders. **Front Endocrinol** (Lausanne). 2022; 13:905829
- 100.100.
SCHAEFER-GRAF 1, S L KJOS, K J BUHLING, W HENRICH, M BRAUER, et

- all. Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. **Diabet Med.** 2003 May;20(5):349-54.
- 101 SIMONS D. et al. Differences in umbilical cord insulin and birth weight in non-diabetic pregnancies of women from different ethnic groups in New Zealand. **Diabetologia** . 1994 Sep;37(9):930-6.
- 102 MARGIT Holzapfel-Bauer 1, MAGNET Eva, MARTINA Eder, HAAS Josef, DESOYE Gernot, UWE Lang. Amniotic fluid insulin levels versus mean maternal blood glucose levels in gestational diabetes mellitus: an analysis of the neonatal outcome. **Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.** 2009;49(4):249-53
103. WANG X, MARTINEZ MP, CHOW T, XIANG A. BMI growth trajectory from ages 2 to 6 years and its association with maternal obesity, diabetes during pregnancy, gestational weight gain, and breastfeeding. **Pediatr Obes.** 2020;15(2):e12579.
104. NEETA Vora , W BIANCHI Diana. Genetic considerations in the prenatal diagnosis of overgrowth syndromes. **Prenat Diagn.** 2009 Oct;29(10):923-9
105. TIMSIT José, CIANGURA Cécile , DUBOIS-LAFORGUE Daniele, SAINT-MARTIN Cécile, BELLANNE-CHANTELOT Chistine. Pregnancy in Women With Monogenic Diabetes due to Pathogenic Variants of the Glucokinase Gene: Lessons and Challenges. **Front Endocrinol** (Lausanne). 2022 Jan 5;12:802423
106. B Cristiane . BARRA D Roberta . SAVOLDELLI D Thais. Et al . Genetic and metabolic description of five patients with Berardinelli-Seip syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab** 55 (1) • Fev 2011
107. JINGYA Wang, SONGYING Shen, et al . Glucose, Insulin, and Lipids in Cord Blood of Neonates and Their Association with Birthweight: Differential Metabolic



Risk of Large for Gestational Age and Small for Gestational Age Babies. (**J**
Pediatr.2020;1-9).

APÊNDICE A - PARECER CONSUBSTACIADO DA PLATAFORMA BRASIL**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA****PARECER CONSUBSTACIADO DA CONEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: IMPORTÂNCIA DA MEDIDA ABDOMINAL FETAL SEQUENCIADA PELA ULTRASSONOGRAFIA ASSOCIADA A ANÁLISE DE METABÓLITOS PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.

Pesquisador: GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 16426719.8.0000.8807

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

Número do Parecer: 4.154.761

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1385645.pdf, de 28/02/2020).

RESUMO

A diabetes mellitus (DM) acomete 8,3% da população adulta mundial, sendo o tipo 2 responsável por 90% dos casos. Nos anos 2012 e 2013, foi responsável pela morte de 1,5 – 5,1 milhão de indivíduos, sendo a 8ª causa mundial de óbito. O objetivo deste estudo é correlacionar o marcador biofísico medida seriada da circunferência abdominal fetal com os desvios nas metabólômicas materna e fetal, em gestantes com imc >30, diabéticas ou não, sendo a hiperinsulinemia fetal o marcador extra uterino a ser estudado em confronto com a metabólômica materna e os resultados neonatais. OBJETIVOS: Objetivo geral: Conhecer o perfil metabólico das pacientes com imc > 30 atendidas no pré-natal de alto risco do Hc- Hospital das clínicas da UFPE. Objetivos específicos: Estabelecer a mudança de percentil da variável circunferência abdominal e sua importância na detecção precoce dos desvios metabólicos materno-fetais. Comparar as medidas biométricas fetais no segundo e terceiro trimestre. Relacionar as medidas biométricas fetais por ultrassonografia com os níveis de insulina e glicose do cordão umbilical. MATERIAL E MÉTODOS -

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 4.154.751

Trata-se de um estudo de CASO – CONTROLE a ser desenvolvido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) entre janeiro de 2020 e janeiro 2021. O universo da pesquisa corresponde a todas as gestantes assistidas pelo Serviço de Obstetrícia do HC-UFPE no período do estudo. A amostra será composta de pacientes atendidas no pré-natal deste serviço que aceitaram e assinaram o termo de consentimento informado e preenchem os critérios de inclusão no estudo. São critérios de inclusão para este estudo: Gestação única, feto vivo, idade gestacional inferior à 20 semanas e IMC >30. São critérios de exclusão para o presente estudo: Presença de alterações morfológicas fetais, tabagismo, quimioterapia, doenças auto imunes, patologias hematológicas.

CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA. Diante do cenário onde o dimensionamento da amostra a priori não é algo factível, utilizaremos nesse panorama, o cálculo da amostra a posteriori (i.e. post hoc power analyses). A amostra será calculada a posteriori levando em consideração os resultados obtidos em um estudo piloto a ser realizado. Vale salientar que o estudo piloto será realizado com um tamanho amostral de 30 pacientes em cada grupo. Até o presente não há trabalho semelhante na literatura o que confere o caráter de ineditismo levando a necessidade de um parâmetro novo para cálculo da amostra.

Aspectos estatísticos: Os dados coletados serão digitados no Excel em dupla entrada. A análise será realizada no pacote estatístico SPSS 24.0. As variáveis numéricas serão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão apresentadas como médias e desvios padrão ou mediana, entre outras. Para verificação da normalidade as variáveis serão submetidas ao teste kolmogorov-smirnov. Caso tenham distribuição gaussiana, serão analisadas pelo teste t de student; em caso contrário, pelo teste de Mann – withney. As variáveis categóricas serão apresentadas através das frequências absoluta e relativa e comparadas em análise bivariada pelo teste de Qui- quadrado de Pearson e /ou teste exato de Fisher. O valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo. Para análise multivariada utilizaremos Regressão logística pelo método de ENTER. Vale salientar que para compor o modelo levaremos em consideração as variáveis que obtiverem significância.

HIPÓTESE

O aumento da circunferência abdominal fetal associa-se a alterações metabólicas maternas não detectadas pela teste de rastreamento para diabetes gestacional (totg).

METODOLOGIA

MATERIAL E MÉTODOS Desenho e período do estudo – local de estudo. Trata-se de um estudo de CASO – CONTROLE a ser desenvolvido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 4.154.761

Pernambuco (HC-UFPE) entre janeiro de 2020 e janeiro 2021..Universe e amostra da pesquisa. O universo da pesquisa corresponde a todas as gestantes assistidas pelo Serviço de Obstetrícia do HC-UFPE no período do estudo. A amostra será composta de pacientes atendidas no pré-natal deste serviço que aceitaram e assinaram o termo de consentimento informado e preenchem os critérios de inclusão no estudo.

Variáveis: Idade materna • Renda familiar • Antecedentes familiares de DM clínico • História de macrosomia fetal • Ganho de peso na gestação • Índice de massa corporal • Diabetes mellitus gestacional • Hipertensão arterial • Sexo fetal • Tipo de parto • Gestações • Paridade • Antecedentes de diabetes clínico ou gestacional • Diabetes mellitus • Tipo de parto • Número de consultas pré-natal • Perfil lipídico: Colesterol total – HDL – LDL – VLDL • Triglicerídeos • Glicemia jejum e TOTG • Percentil da circunferência abdominal fetal. • Percentil do peso fetal • Volume de líquido amniótico • Insulina, Glicemia, Hemoglobina glicada, Triglicerídeos, Colesterol Total e Frações do Cordão Umbilical desprezado ao nascimento. • Hemoglobina glicada materna ao nascimento.

PROCEDIMENTOS TÉCNICOS A equipe entrará em contato com a chefia da Unidade de Atenção à Saúde da Mulher, explicará os objetivos e operacionalização da pesquisa. Caso concorde, o chefe da Unidade deverá assinar a Carta de Anuência. As mulheres elegíveis serão identificadas na sala de espera, enquanto aguardam a realização da ultrassonografia obstétrica...As pacientes incluídas passarão por avaliação ultrassonográfica seriada para estudo de vitalidade, avaliação biométrica (com notação dos percentis) e hemodinâmica com 22, 28 e 34 semanas de idade gestacional. Com objetivo de minimizar a variação inter e intraoperadores, serão utilizadas as médias das medidas automáticas realizadas pelo modelo E6 Volussom da General Electric®. A idade gestacional será calculada pela data da última menstruação quando a diferença foi inferior a dois dias em comparação à medida pela ultrassonografia do 1º trimestre, e será considerada a idade gestacional ultrassonográfica quando superior a dois dias. Com 22, 28 e 34 semanas, serão coletadas amostras sanguíneas para avaliação dos níveis séricos maternos DE ROTINA para triglicerídeos, perfil lipídico, glicemias de jejum e após teste oral de tolerância à glicose 75g (TOTG 75g) com 1h e 2h. As pacientes previamente diagnosticadas com diabetes clínico ou gestacional não se submeterão ao teste. Por ocasião do parto será realizada coleta de sangue na porção do cordão umbilical que será desprezada para detectar os níveis de insulina e glicose no recém nascido.

CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA Diante do cenário onde o dimensionamento da amostra a priori não é algo factível, utilizaremos nesse panorama, o cálculo da amostra a posteriori (i.e. post hoc power analyses). A amostra será calculada a posteriori levando em consideração os resultados obtidos em um estudo piloto a ser realizado. Vale salientar que o estudo piloto será realizado com um tamanho amostral de 30 pacientes em cada grupo. Até o

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.154.761

presente não há trabalho semelhante na literatura o que confere o caráter de ineditismo levando a necessidade de um parâmetro novo para cálculo da amostra. Aspectos estatísticos Os dados coletados serão digitados no Excel em dupla entrada.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

São critérios de inclusão para este estudo:

- Gestação única;
- Feto vivo;
- Idade gestacional inferior à 20 semanas;
- IMC >30.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

São critérios de exclusão para o presente estudo:

- Presença de alterações morfológicas fetais;
- Mulheres tabagistas;
- Mulheres em quimioterapia;
- Portadoras de doenças auto imunes, patologias hematológicas.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Conhecer o perfil metabólico das pacientes com imc > 30 atendidas no pré-natal de alto risco do HcC Hospital das clínicas da UFPE e as repercussões fetais.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Estabelecer a mudança de percentil da variável circunferência abdominal e sua importância na detecção precoce dos desvios metabólicos materno-fetais.
- Comparar os percentis das medidas da circunferência abdominal fetal no segundo e terceiro trimestre com a acurácia de diagnóstico do diabetes materno e fetal. Relacionar as medidas biométricas fetais por ultrassonografia com os níveis de insulina e glicose do cordão umbilical no recém-nascido.
- Avaliar a acurácia do TOTG na detecção do diabetes gestacional nas gestantes de fetos com circunferência abdominal acrescida acima de 2 quartis entre 20 -34 semanas.
- Estabelecer as principais alterações metabólicas maternas não glicêmicas que justificam os achados de fetos grandes para idade gestacional.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.154.761

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Diagnosticar precocemente durante o período gestacional patologias que são passíveis de correção é o desejo do atendimento pré-natal de excelência. Ainda mais em se tratando de Diabetes gestacional onde as repercussões são impactantes por toda vida. Assim, a possibilidade de desviar os fatores epigenéticos negativos sobre o conceito no sentido de proteger contra o estabelecimento de uma patologia que perdura por toda a vida com implicações desfavoráveis não somente na saúde, mas também na esfera sócio econômica aparenta ser bastante instigante e de benefício incalculável. A participação no estudo consistirá em realizar o pré-natal neste serviço (HC-UFPE), onde irá realizar exames de sangue de rotina do próprio pré-natal, será coletado cerca de metade de um tubinho para avaliar os níveis de glicose, lipídios, triglicerídeos e insulina no sangue materno. Serão realizados exames de ultrassonografia onde será avaliado o ganho de peso fetal e após o nascimento será coletado sangue da parte do cordão umbilical já separada do bebê para avaliar os mesmos metabólitos. A participante corre o risco de constrangimento ao responder o questionário desta pesquisa, de espera prolongada para realizar exames, desconfortos pela coleta de sangue e pela quebra de segredo das informações. Para minimizar os riscos serão utilizadas compressas locais, gelo e atenção humanizada. Será utilizada uma sala reservada, atendimento individualizado e pessoal treinado previamente, não terá custos adicionais se necessário for qualquer procedimento para minimizar ou corrigir os riscos e ou tratamento necessário. Ressaltamos que os dados do prontuário são de propriedade única e exclusiva da participante da pesquisa, que forneceu tais informações em uma relação de confidencialidade entre médico e paciente para realização de seu tratamento e cuidado médicos. É necessária, portanto, a autorização da participante da pesquisa para o acesso e uso dos seus dados registrados no prontuário onde há risco à quebra de confidencialidade. Está assegurada a garantia do sigilo das suas informações. Não haverá compensação financeira relacionada à participação na pesquisa. Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa poderá entrar em contato com o coordenador responsável pelo estudo: As pacientes submetidas ao estudo serão expostas a riscos discretos inerentes ao próprio pré-natal; dentre estes: punções para coleta de sangue para exames rotineiros cujos riscos já são conhecidos desde as dores locais até o surgimento de pequenos hematomas. Estes serão abreviados dentro do possível com uso de compressas e gelo local. Os desconfortos provenientes da realização da ultrassonografia desde espera prolongada até dores lombares e hipotonias serão atenuados pela mudança de postura e otimização da espera. No que compete ao procedimento da coleta de sangue do cordão umbilical na porção que será desprezada

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.154.751

não se observa qualquer aumento de risco para o recém-nascido. Por sua vez o prognóstico fetal, no diabetes gestacional, foi estudado por Hieronimus et al em Nice. Destarte, gestantes diabéticas mostraram 26,3% de risco de parto prematuro e 5,0% de mortalidade perinatal. O estudo de Wang et al, 2017, avaliou morte fetal em 65621 gestantes, dos 105 casos 7,3% foram decorrentes de diabetes mellitus (13,14,15).

BENEFÍCIOS

Benefícios: Diagnosticar precocemente durante o período gestacional patologias que são passíveis de correção é o desejo do atendimento pré-natal de excelência. Ainda mais em se tratando de Diabetes gestacional onde as repercussões são impactantes por toda vida. Assim a possibilidade de desviar os fatores epigenéticos negativos sobre o conceito no sentido de proteger contra o estabelecimento de uma patologia que perdura por toda a vida com implicações desfavoráveis não somente na saúde mas também na esfera sócio-econômicas. Esta pesquisa beneficiará o bebê que vai nascer caso tenha o diagnóstico de diabetes. Beneficiará também outras gestantes caso os resultados revelem o mesmo diagnóstico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo longitudinal, unicêntrico, prospectivo, de coorte, desenvolvido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Todas as gestantes assistidas pelo Serviço de Obstetrícia do HC-UFPE no período do estudo serão convidadas a participar da pesquisa. As pacientes incluídas passarão por avaliação ultrassonográfica seriada para estudo de vitalidade, avaliação biométrica (com notação dos percentis) e hemodinâmica com 22, 28 e 34 semanas de idade gestacional. Com 22 e 28 e 34 semanas, serão coletadas amostras sanguíneas para avaliação dos níveis séricos maternos de triglicerídeos, do perfil lipídico e glicemias de jejum e após teste oral de tolerância à glicose 75g (TOTG 75g) de 1h e 2h. Por ocasião do parto será realizada coleta de sangue na porção do cordão umbilical que será desprezada para detectar os níveis de insulina e glicose no recém-nascido (foi excluído o procedimento da amniocentese).

Número de participantes incluídos no Brasil: 200.

Previsão de início do estudo: 01/09/2019.

Previsão de encerramento do estudo: 01/05/2020.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.154.761

Orçamento	ORCAMENTO.docx	21/05/2020 01:12:29	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	27/04/2020		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1385645.pdf	28/02/2020		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEDESTAQUE28fev.docx	28/02/2020 10:04:12	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE28fev.docx	28/02/2020 10:04:03	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOPESQUISAdestaque28fev.docx	28/02/2020 10:03:56	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOPESQUISA28fev.docx	28/02/2020 10:03:46	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	CARTARESPOSTACONEP28fev.docx	28/02/2020 10:03:24	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	Infraestrutura.pdf	04/10/2019 11:21:15	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	28/06/2019 10:25:15	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	28/06/2019 10:25:02	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conept@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.154.761

Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	28/06/2019	WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	cartaapresentacao.pdf	28/06/2019 10:07:29	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	comoromissooesquisador.pdf	28/06/2019 10:07:14	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	compromisso.pdf	28/06/2019 10:06:35	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	JOSE.pdf	28/06/2019 10:05:30	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	GLAUCO.pdf	28/06/2019 10:04:48	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	ELIAS.pdf	28/06/2019 10:04:25	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	DEBORA.pdf	28/06/2019 10:03:43	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito
Outros	ALINE.pdf	28/06/2019 10:03:22	GLAUCO DESMOULINS DARCE CARDOSO WANDERLEY PRAZERES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO A - TABELAS

Tabela * – PERFIL METABÓLICO FETAL POR GRUPO

Variáveis	Grupo		p-valor
	Caso	Controle	
	Média ± DP	Média ± DP	
COLEST TOTAL			
RN	58,40 ± 14,29	59,9 ± 15,0	0,653 *
HDL RN	26,19 ± 5,67	25,3 ± 6,7	0,540 *
LDL RN	26,90 ± 10,06	27,6 ± 9,7	0,750 *
	Mediana (Q1; Q3)	Mediana (Q1; Q3)	
TRIGLIC RN	27,00 (18,70; 31,00)	28,80 (23,60; 41,63)	0,061 **
VLDL RN	5,20 (3,48; 6,15)	5,65 (4,60; 8,30)	0,093 **

(*) Teste t Student (**) Teste de Mann-Whitney

Tabela ** – Correlação de Pearson

	USG 34s Peso F %*	% PESO*
N	82	82
Média(a)	61.94	56.96
Desvio padrão	25.07	27.67
Diferença extrema absoluta	.122	.128
Diferença extrema positiva	.122	.112

Diferença extrema negativa	.115	.128
Kolmogorov – smirnov Z	1.105	1.155
Teste bicaudal	.174	.138

~~~~~

---

(a) Distribuição normal. \*Correlação de Pearson (.829); P-valor (.000);

n=82. Significância de  $p < 0.01$  bicaudal. Fonte: o autor (202

## **ANEXO B – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Prezada Sra. \_\_\_\_\_ A Sra. está sendo convidado a participar da pesquisa: “IMPORTÂNCIA DA MEDIDA ABDOMINAL FETAL SEQUENCIADA PELA ULTRASSONOGRAFIA ASSOCIADA À ANÁLISE DE METABÓLITOS PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL” que tem por objetivo diagnosticar diabetes na gestante . Essa pesquisa será realizada em gestantes com apenas um bebê e precisa estar com o peso materno aumentado. Não participarão da pesquisa gestantes com pressão alta, fumantes, em tratamento de câncer ou outra doença. Participarão as gestantes com bebês saudáveis e sem malformações.

Sua participação no estudo consistirá em realizar o pré-natal neste serviço (HC-UFPE), onde irá realizar exames de sangue de rotina do próprio pré-natal, será coletado cerca de metade de um tubinho de sangue (5 ml) para avaliar a presença de gordura e açúcar no sangue materno, exames de ultrassonografia onde será avaliado o ganho de peso fetal e após o nascimento, será coletado sangue da parte do cordão umbilical já separada do bebê para avaliar principalmente o açúcar do cordão ao nascimento.

A participante corre o risco de constrangimento ao responder o questionário desta pesquisa, de espera prolongada para realizar exames, desconfortos pela coleta de sangue e pela quebra de segredo das informações. Para minimizar os riscos serão utilizadas compressas locais, gelo e atenção humanizada, será utilizada uma sala reservada, atendimento individualizado e pessoal treinado previamente, não terá custos adicionais se necessário for qualquer procedimento para minimizar ou corrigir os riscos e ou tratamento necessários.

A paciente tem a liberdade de não responder ou interromper a participação em qualquer momento, ou retirar seu consentimento mesmo após o início da entrevista e coleta de dados, sem nenhum prejuízo para a continuidade do atendimento pré-natal. A participante responderá questões referentes ao seu peso, altura, resultados das gestações anteriores e do prontuário serão retiradas informações dos exames realizados no pré-natal.

Ressaltamos que os dados do prontuário são de propriedade única e exclusiva da participante da pesquisa, que forneceu tais informações em uma relação de confidencialidade entre médico e paciente para realização de seu tratamento e cuidado médicos. É necessária, portanto, a autorização da participante da pesquisa para o acesso e uso dos seus dados registrados no prontuário.

Esta pesquisa beneficiará a gestante porque o diabetes gestacional implica em risco de diabetes fora da gestação, sendo assim poderá ser orientada para posterior investigação e tratamento. Beneficiará o feto porque o diabetes gestacional aumenta o risco de perda fetal.

Está assegurada a garantia do sigilo das suas informações. Está assegurado o direito a assistência integral gratuita devido a danos diretos e indiretos ou tardios pelo

tempo que for necessário ao participante da pesquisa (Resolução CNS n . 466, itens II.3.1 e II.3.2). Não haverá compensação financeira relacionada à participação na pesquisa. Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa poderá entrar em contato com o coordenador responsável pelo estudo: Dr.Glauco Desmoulins, que pode ser localizado na maternidade do HC - UFPE (telefone 81 -21263982), ou pelo celular (081- 998839952) das 8 às 17h ou pelo email glaucodesmoulins@hotmail.com Esta pesquisa tem a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HC- UFPE e da comissão nacional de ética em pesquisa (CONEP) localizada no seguinte endereço SRTV 701, Via W5 Norte, lote D – Ed. PO 700, 3º andar- Asa Norte – cep: 70719-040.Brasília – DF.Telefone (61)33155877.

O comitê de ética em pesquisa é um órgão regulador das atividades dos pesquisadores para garantir a integridade dos participantes e proibir qualquer atividade que possa causar algum dano ou ferir os princípios da ética na pesquisa. Se tiver alguma consideração ou dúvida, poderá se informar pelo telefone 11-81 21263982 ou pelo email cephcufpe@gmail.com ou fazer contato com a CONEP em Brasília. Sua participação é importante e voluntária e vai gerar informações que serão úteis para diminuir a perda fetal antes do nascimento. A utilização das informações do prontuário médico e utilização na pesquisa somente serão realizadas se houver autorização da participante. É garantido o direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Este termo será assinado em duas vias, pela senhora e pelo responsável pela pesquisa, ficando uma via em seu poder.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito do que li ou foi lido para mim, sobre a pesquisa: "“IMPORTÂNCIA DA MEDIDA ABDOMINAL FETAL SEQUENCIADA PELA ULTRASSONOGRAFIA ASSOCIADA À ANÁLISE DE METABÓLITOS PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL”. Discuti com o pesquisador Dr.Glauco Desmoulins ou com seu substituto, responsável pela pesquisa, sobre minha decisão em participar do estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos, garantias de sigilo, de esclarecimentos permanentes e isenção de despesas.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo. Autorizo utilizar as informações do prontuário médico.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Assinatura da participante do estudo.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deste entrevistado OU REPRESENTANTE LEGAL (se for o caso) para a sua participação neste estudo.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Assinatura do responsável pelo estudo.

**ANEXO C - QUESTIONÁRIO DE PESQUISA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS PROF. ROMERO  
MARQUESUNIDADE DE ATENÇÃO À SAÚDE  
DA MULHER

**QUESTIONÁRIO DE PESQUISA:****AUMENTO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL FETAL E MODELO  
PREDITOR DE RISCO PARA DIABETES GESTACIONAL.**

PESQUISADORES: Glauco Desmoulins d'Arce C. Wanderley Prazeres.  
Elias de Melo Júnior, Débora Farias Leite, Aline Duarte Maranhão,

NOME DA  
PACIENTE:

REGISTRO:

Contatos telefônicos; 4 contatos:



- Profilaxia de preeclampsia com AAS 100 MG SIM\_\_\_\_\_NÃO \_\_\_\_\_
- Sexo fetal MASCULINO\_\_\_\_\_FEMININO\_\_\_\_\_
- Peso do RN na gestação anterior\_\_\_\_\_KG.
- Idade do filho mais novo \_\_\_\_\_ ANOS.
- Antecedentes de diabetes gestacional SIM\_\_\_\_\_NÃO \_\_\_\_\_
- Diabetes melitus pré- gestacional SIM\_\_\_\_\_NÃO \_\_\_\_\_
- Glic. Jej. e TOTG (22-26SEM)\_\_\_\_\_, 1H\_\_\_\_\_, 2H\_\_\_\_\_
- USG :Percent. da circunf. Abd. fetal. 22-26 SEM\_\_\_\_\_,
- Percentil do peso fetal 22-26 SEM\_\_\_\_\_,
- Volume de líquido amniótico 22-26 SEM\_\_\_\_\_,

#### **VARIÁVEIS EM ESTUDO 34 SEMANAS :**

- ULTRASSONOGRAFIA OBST COM DOPPLER -Percent. da circunf. Abd. fetal. >34 SEM \_\_\_\_\_,
- Variáveis do perfil biofísico fetal\_\_\_\_\_,\_\_\_\_\_,\_\_\_\_\_,\_\_\_\_\_,\_\_\_\_\_
- Percentil do peso fetal 34 SEM\_\_\_\_\_.
- Volume de líquido amniótico 34 SEM\_\_\_\_\_,

#### **VARIÁVEIS ESTUDADAS NO PARTO:**

- Ganho de peso na gestação \_\_\_\_\_KG.
- Tipo de parto VAGINAL\_\_\_\_\_CESARIANA \_\_\_\_\_
- Idade Gestacional do parto \_\_\_\_\_ sem.
- Número de consultas pré-natal \_\_\_\_\_

- Uso de Insulina      SIM \_\_\_\_\_ NÃO \_\_\_\_\_
- Indicação do parto      \_\_\_\_\_
- Hemoglobina Glicada materna no parto \_\_\_\_\_
- Glicemia materna      \_\_\_\_\_

**VARIÁVEIS ESTUDADAS NO RN: desfecho – variáveis dependentes.**

- Peso do RN \_\_\_\_\_
- Comprimento \_\_\_\_\_
- Insulina \_\_\_\_\_
- Glicemia \_\_\_\_\_
- ,Hemoglobina.glicada \_\_\_\_\_
- ,Triglicerídeos, \_\_\_\_\_
- Colesterol Total e Frações \_\_\_\_\_
- Bilirrubina. \_\_\_\_\_
- TTRN, SIM \_\_\_\_\_ NÃO \_\_\_\_\_
- SEXO . M \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_
- Hipocalcemia    sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_

OBSTETRA RESPONSÁVEL \_\_\_\_\_

CRM –PE:

