

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**TÍTULO**

Predição de eventos adversos perinatais por testes de avaliação de bem-estar fetal em mulheres com hiperglicemia

**LINHA DE PESQUISA**

Padrões morfológicos e funcionais do desenvolvimento fetal e das adaptações maternas à gravidez

**NÚCLEO DE PESQUISA OU SETOR**

Saúde - Setor de Gestação de Alto Risco

**LOCAL DE EXECUÇÃO**

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

**PESQUISADORA RESPONSÁVEL**

Profa. Dra. Elaine Christine Dantas Moisés

**PESQUISADORES ENVOLVIDOS**

Aluna: Ana Caroline Ferreira Macedo

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Christine Dantas Moisés (FMRP-USP)

**Ribeirão Preto**

**2022**

## Sumário

1. Introdução .....	4
1.1. Epidemiologia da Hiperglicemia na gestação .....	4
1.2. Classificação da hiperglicemia durante a gestação .....	4
1.3. Prognóstico materno e perinatal .....	6
1.3.1. Repercussões fetais .....	7
1.5. Protocolos de avaliação fetal .....	9
3. Objetivos .....	14
3.1. Geral .....	14
3.2. Específicos .....	14
4. Casuística e Métodos .....	15
4.1 Casuística .....	15
4.1.1 Aspectos éticos do projeto .....	15
4.1.2 Riscos e benefícios do estudo .....	15
4.1.3 Seleção de pacientes .....	16
4.1.4 Critérios .....	16
4.2 Método .....	16
4.2.1 Coleta de dados .....	16
4.2.2 Análise dos dados .....	19
4.2.3 Análise estatística .....	19
4.2.3.1 Para o desfecho primário .....	19
4.2.3.2 Para o desenvolvimento do algoritmo .....	20
4.2.4 Plano de gestão de dados .....	21
5. Cronograma de trabalho .....	22
6. Orçamento .....	23
7. Referências bibliográficas .....	24

## Resumo

**Introdução:** hiperglicemia na gestação é o problema metabólico mais comum na gestação, estando diretamente associada ao risco aumentado de eventos adversos maternos e perinatais. Avaliação do bem-estar fetal anteparto e intraparto visa reduzir o risco óbitos perinatais, porém não há consenso na literatura quanto ao melhor protocolo de avaliação do bem-estar fetal em mulheres com hiperglicemia na gestação

**Objetivos:** Predição de eventos adversos perinatais por testes de avaliação de bem-estar fetal de mulheres com hiperglicemia na gestação em serviço terciário.

**Casuística e métodos:** Estudo de caso controle baseado na análise de prontuários de gestantes com diagnóstico de hiperglicemia na gestação e de seus respectivos recém-nascidos, acompanhadas durante o pré-natal no Ambulatório de Endocrinopatias em Obstetrícia (AENDOB) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e que foram submetidas a resolução de gestação nesta instituição no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2021

**Análise de dados:** A análise proposta irá comparar as pacientes com algum evento adverso perinatal com aquelas cuja evolução foi sem complicações. A ocorrência e o tipo de eventos adversos perinatais das pacientes diagnosticadas com hiperglicemia na gestação serão correlacionados com os resultados de exames de avaliação de repercussões fetais (cardiotocografia e parâmetros ultrassonográficos).

As variáveis contínuas serão avaliadas por meio de análise multivariada para determinação do risco relacionado a cada uma em relação à ocorrência e tipo de evento adverso perinatal. O risco atribuído a cada uma das variáveis categóricas avaliadas será calculado e expresso em OddsRatio.

**Palavras-chave:** Gestação, Hiperglicemia, Vitalidade Fetal, Biometria Fetal, Morfologia fetal, Bem-estar fetal

## **1. Introdução**

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia persistente na ausência de tratamento. Pode ser decorrente da deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou de ambos os mecanismos (WHO et al., 2019).

O DM é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento, e na gestação pode levar ao desenvolvimento de complicações que maternas e fetais, em curto e em longo prazo. As alterações glicêmicas são o distúrbio metabólico mais comum na gestação (OPAS, et al., 2019).

### **1.1. Epidemiologia da Hiperglicemia na gestação**

Em paralelo ao aumento do DM2 e da obesidade, a incidência de DMG tem aumentado. É o problema metabólico mais comum na gestação e apresenta prevalência variável, a depender do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado (SBD, 2019). Segundo estudos populacionais realizados nas últimas décadas, a prevalência de DMG varia de 1 a 37,7%, com uma média mundial de 16,2% (HOD et al, 2015). Uma análise baseada no Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional, um estudo de coorte com 5.564 gestantes, com 20 anos ou mais, evidenciou, considerando-se os critérios diagnósticos citados acima, uma prevalência de DMG de 18% (TRUJILLO et al, 2015).

### **1.2. Classificação da hiperglicemia durante a gestação**

De acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), a hiperglicemia detectada em qualquer momento da gravidez deve ser categorizada em DM diagnosticado na gestação (do inglês *Overt Diabetes*) ou em DM gestacional (DMG). Paralelamente, mulheres previamente diagnosticadas como portadoras de DM pré-gestacional também podem engravidar e tornarem-se gestantes com disglucemia (WHO et al., 2019).

O DMG é definido como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual e não preenche os critérios

diagnósticos de DM franco. O *Overt Diabetes* é definido como a hiperglicemia detectada na gravidez e com níveis glicêmicos sanguíneos que atingem os critérios da OMS para diagnóstico de DM na ausência de gestação, detectada em mulher sem diagnóstico prévio (SBD, 2019).

Para diagnóstico de DM na ausência de gestação, deve haver correspondência com um ou mais dos seguintes critérios (ADA 2021, FIGO 2015, WHO 2006):

- Glicemia de jejum  $\geq 7.0$  mmol/L ou 126 mg/dL ou
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6.5\%$  ou
- Glicemia pós 2 horas de sobrecarga oral de glicose (75g)  $\geq 11.1$  mmol/L ou 200mg/dL ou
- Amostra aleatória de glicose sérica  $\geq 11.1$  mmol/L ou 200 mg/dL na presença de sintomas de diabetes.

No Brasil, frente à heterogeneidade socioeconômica nas diferentes regiões do território, propõem-se duas estratégias de rastreio de DMG na população, a depender da viabilidade financeira e disponibilidades técnicas. Frente à viabilidade financeira e disponibilidade técnica total, todas as mulheres devem realizar a glicemia de jejum (até 20 semanas) para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação. Em casos de gestantes com glicemia de jejum inferior a 92 mg/dl, todas devem ser submetidas ao Teste de Tolerância Oral à Glicose (TOTG) com 75g de glicose entre 24 a 28 semanas. Se o início ocorrer após 20 semanas de idade gestacional, deve-se proceder com realização do TOTG com brevidade (OPAS et al., 2016).

Caso a realização do TOTG não seja possível, a glicemia de jejum deve ser realizada no início do pré-natal em todas as gestantes para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação e, caso o resultado do exame apresente valores inferiores a 92 mg/dL, antes de 24 semanas de idade gestacional, deve-se repetir a glicemia de jejum entre 24 a 28 semanas (OPAS et al., 2016).

Desse modo, a recomendação atual de critérios diagnósticos para diabetes gestacional no Brasil é a presença de um dos seguintes valores alterados (OPAS et al., 2016):

- Glicemia de jejum até 20<sup>a</sup> semana de gestação
  - Glicemia de jejum  $< 92$  mg/dL: valor normal

- Glicemia de jejum  $\geq 92$  mg/dL e  $< 126$  mg/dL: DMG
- Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL: DM primeiramente diagnosticada na gestação
- Teste Oral de Tolerância à Glicose 75g (24-28 semanas): diagnóstico com um ou mais valores alterados
  - Glicemia de jejum  $< 92$  mg/dL: valor normal
  - Glicemia de jejum  $\geq 92$  mg/dL e  $< 126$  mg/dl: DMG
  - Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL: DM primeiramente diagnosticada na gestação
  - Glicemia após 1 hora de sobrecarga oral de glicose (75g)  $< 180$  mg/dL: valor normal
  - Glicemia após 1 hora de sobrecarga oral de glicose (75g)  $\geq 180$ mg/dL: DMG
  - Glicemia após 2 horas de sobrecarga oral de glicose (75g)  $< 153$  mg/dL: valor normal
  - Glicemia após 2 horas de sobrecarga oral de glicose (75g)  $\geq 153$ mg/dL e  $< 200$  mg/dl: DMG
  - Glicemia após 2 horas de sobrecarga oral de glicose (75g)  $\geq 200$ mg/dL: DM primeiramente diagnosticada na gestação

### 1.3. Prognóstico materno e perinatal

Na gestação, o DM pode levar ao desenvolvimento de complicações adicionais que têm efeitos adversos na saúde da mãe e do filho, em curto e em longo prazo. As mulheres com DM podem desenvolver distúrbios hipertensivos, ocorrência de polidrâmnio e necessidade de realização de cesárea, e em longo prazo têm maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares e, no caso das pacientes com DMG, maior risco de desenvolver DM (OPAS et al., 2016; DALI et al, 2018).

As complicações neonatais mais graves são a síndrome do desconforto respiratório, a hipoglicemia e a hiperbilirrubinemia. Ademais, em longo prazo, a exposição fetal à disglícemia está associada ao maior risco futuro de obesidade, DM e doença cardiovascular (OPAS et al., 2019).

### 1.3.1. Repercussões fetais

As alterações hormonais que ocorrem no organismo materno culminam no aumento da resistência à ação da insulina. Fisiologicamente, para redução dos níveis glicêmicos maternos, ocorre aumento da produção desse hormônio. Porém, na ausência de resposta pancreática suficiente, característica do diabetes gestacional, ou nos casos de DM prévio, essa adaptação não ocorre de forma adequada, o que resulta em estado de hiperglicemia materna. O excesso de glicose materna, por meio de difusão facilitada através da placenta, induz a hiperinsulinemia fetal. A associação hiperglicemia-hiperinsulinemia fetal parece ser a chave para o comprometimento do filho de mãe diabética (FIGO, 2015; NEGRATO et al, 2012).

A hiperinsulinemia fetal desencadeia maior lipogênese e aumenta a síntese de glicogênio, o que estimula o crescimento somático excessivo e pode causar macrossomia fetal. A macrossomia fetal aumenta risco de complicações como toco-traumatismo, distócia intraparto e distúrbios metabólicos (hipoglicemia), eletrolíticos (hipocalcemia e hipomagnesemia) e hematológicos (hiperbilirrubinemia, policitemia e tromboembolia) no período neonatal. Outro desvio do crescimento presente em gestações complicadas pela hiperglicemia é a restrição de crescimento fetal intrauterina, que pode ocorrer nas gestações complicadas com vasculopatia e controle glicêmico inadequado (DE LUCA, 2007; FIGO, 2015).

A hiperinsulinemia de fetos de mães diabéticas inibe o desenvolvimento de enzimas que são necessárias para a síntese dos fosfolípidios, componentes do surfactante pulmonar produzido pelos pneumócito tipo II, o que atrasa a maturação pulmonar e predispõe a ocorrência da síndrome do desconforto respiratório no período neonatal (DE LUCA, 2007; FIGO, 2015).

No período neonatal, a interrupção de sangue vindo da mãe, após a secção do cordão umbilical, rebaixa os níveis de glicose na circulação fetal hiperinsulínica, o que pode desencadear a hipoglicemia neonatal, complicação neonatal mais frequentemente associada ao DMG. A hipoglicemia neonatal deve ser reconhecida e tratada prontamente para evitar severas implicações para a saúde atual e futura da criança (NEGRATO et al, 2012).

Independentemente dos desvios de crescimento, a insuficiência placentária e a hipóxia/asfixia são complicações perinatais de risco para a morbimortalidade destes neonatos. O aumento do metabolismo fetal induzido pelo aumento da insulina

pode levar a um fluxo de sangue materno excessivo pela placenta, que pode não ser o suficiente, de forma que pode ocorrer hipóxia intrauterina, evidenciada por aumento dos níveis de eritropoietina, policitemia, hiperbilirrubinemia e eritropoiese extramedular. A hipóxia fetal é provavelmente o principal fator na patogênese da morte intrauterina em diabetes *mellitus*. (FIGO, 2015; NEGRATO et al, 2012; THUNG et al, 2013).

Além disso, o risco de malformações congênitas é maior no DM prévio e apresenta relação direta com o estado hiperglicêmico pré-concepcional. As principais anomalias são referentes ao sistema cardiovascular (transposição de grandes vasos, dupla saída do ventrículo direito, defeito do septo ventricular, truncus arterioso, atresia de tricúspide e persistência do canal arterial), ao sistema nervoso central (anencefalia, espinha bífida e síndrome de regressão caudal) ou e ao aparelho urogenital. Em relação ao DMG diagnosticado pelos critérios utilizados atualmente, ainda não há estudos sobre o risco de malformação (FIGO, 2015; NEGRATO et al, 2012; MOREIRA, 2015).

Por fim, foi demonstrado que alterações epigenéticas em tecidos, órgãos e sistemas de controle em desenvolvimento propiciam que modificações no pâncreas endócrino durante a vida uterina causem mudanças persistentes que podem se manifestar na vida adulta e serem transmitidas transgeracionalmente. Esse evento é responsável pelo aumento do risco de filhos de mães diabéticas na gestação desenvolverem tardiamente diabetes tipo 2, obesidade, hipertensão e síndrome metabólica tardiamente (FIGO 2015).

#### **1.4. Importância para a saúde pública**

As adaptações do organismo materno durante a gestação predizem o risco de doenças crônicas futuras, tanto na mãe como na criança. Dessa forma, o DM na gravidez representa uma “janela de oportunidade” para intervenção e redução dos riscos maternos e fetais relacionados a esta morbidade, como a obesidade, o DM no futuro e os distúrbios cardiovasculares tanto para a mãe quanto para o seu filho (OPAS et al., 2019).

Desse modo, é possível tornar os cuidados preventivos uma prioridade na abordagem de gestantes de risco para DMG. Conforme citado no documento Cuidados Obstétricos em Diabetes Mellitus Gestacional no Brasil, quatro pontos



críticos no círculo vicioso transgeracional “obesidade-DM/DMG” são passíveis de intervenção na gestação:

- Prevenção de obesidade e pré-eclâmpsia na gestação;
- Controle da hiperglicemia materna durante a gravidez;
- Prevenção de obesidade e DM nos jovens;
- Prevenção da incontinência urinária em longo prazo.

## **1.5. Protocolos de avaliação fetal**

### **1.5.1 Avaliação da morfologia fetal**

A avaliação do desenvolvimento morfológico fetal para pacientes portadoras de DM na gestação é indicada, independente se diagnosticada antes ou durante a gestação, visto que o estado hiperglicêmico intraútero aumenta o risco de malformações e desvios do crescimento fetais. As malformações cardiovasculares apresentam relevância significativa (MITANCHEZ et al, 2015; BRASIL et al., 2021).

Desse modo, o ecocardiograma fetal, que atingiu sensibilidade de 97,7%, especificidade de 88,9% e acurácia de 93% no diagnóstico de cardiopatias congênitas, índices mais elevados que os 54,3% apresentados pela ultrassonografia morfológica, é importante não somente na avaliação morfológica cardíaca em DM pré-gestacional, como também avaliação de presença de miocardiopatia hipertrófica fetal nas gestantes com DMG, que pode estar associada a desfechos obstétricos adversos (PINHEIRO et al, 2019; BRASIL et al, 2021).

### **1.5.2 Avaliação da biometria fetal**

A hiperinsulinemia fetal presente em gestações complicadas pelo DM pode propiciar a ocorrência de macrossomia. A macrossomia está relacionada a complicações em curto e longo prazo, com risco elevado de tocotraumatismo, hipoglicemia neonatal e síndrome do desconforto respiratório agudo, e o risco de desfecho adverso aumenta progressivamente com o aumento do peso fetal. Assim, o seguimento do peso fetal estimado em gestantes com hiperglicemia na gestação é importante para identificar a macrossomia, prever sua ocorrência e, conseqüentemente, permitir que condutas possam ser tomadas para reduzir a ocorrência de resultados perinatais adversos (RAO et al, 2019).

Atualmente, o principal método utilizado para estimar o peso fetal é o uso de fórmulas para aplicar medidas aferidas na ultrassonografia obstétrica, porém a variabilidade do diagnóstico correto por meio desse método pode atingir 20% no terceiro trimestre. Como o plano para a medida da circunferência abdominal inclui o fígado, esse é o parâmetro isolado mais importante para estimativa de macrossomia, visto que o fígado espelha frequentemente desvios do crescimento fetal. A ressonância magnética, que estima o peso fetal por meio de medidas de volume corporal, mostrou-se significativamente superior à ultrassonografia, porém a maior crítica em relação ao seu uso diz respeito aos custos do método (BRASIL et al, 2021; RAO et al, 2019).

Outro desvio do crescimento fetal que pode ocorrer em gestações associadas ao DM é a restrição de crescimento fetal, que ocorre de modo mais frequente em gestações com DM prévio complicado por vasculopatia, porém é mais rara (MARTINELLI et al, 2018).

Em 2021, foi recomendada, no documento Cuidados Obstétricos em Diabetes Mellitus Gestacional no Brasil, a seguinte forma de avaliação de crescimento fetal por ultrassonografia (US) Obstétrica em condição de disponibilidade de recursos técnicos e financeiros: iniciar avaliação periódica a partir da 24<sup>a</sup> semana, com intervalo de quatro semanas, frente ao diagnóstico de desvio do crescimento fetal, individualizar o acompanhamento com intervalo mínimo de 15 dias (BRASIL et al, 2021).

### **1.5.3. Avaliação da vitalidade fetal**

Avaliação do bem-estar fetal anteparto e intraparto visa reduzir o risco de óbitos perinatais. O feto da mãe com diabetes apresenta risco de hipóxia devido à hiperglicemia e à hiperinsulinemia fetal, que aumentam o consumo de oxigênio fetal, o que pode induzir hipoxemia e acidose fetal se as necessidades de oxigênio do feto não forem supridas (WOOD & TANG, 2020). Ademais, a vasculopatia materna e a hiperglicemia podem levar à redução da perfusão uteroplacentária, que pode estar associada à redução do crescimento fetal.

Os principais parâmetros diretos e indiretos usados com esse objetivo avaliam os padrões da frequência cardíaca fetal (FCF), parâmetros ultrassonográficos do perfil biofísico fetal (movimentos respiratórios, movimentos somáticos, tônus

muscular e líquido amniótico) e dopplervelocimetria da circulação feto-placentária. Além disso, a percepção materna do movimento fetal também é utilizada. As evidências científicas atuais ainda são insuficientes para orientar o melhor protocolo de avaliação do bem estar fetal (BEF) em mulheres com hiperglicemia na gestação (BRASIL et al, 2021).

A morte fetal se mantém elevada nas gestações complicadas pelo DM pré-gestacional e faltam bons marcadores de risco para esse desfecho adverso. A maioria das recomendações de vigilância do BEF anteparto é resultado de consenso de especialistas (BRASIL et al, 2021). O quadro 1 apresenta as recomendações de importantes instituições norteadoras em cuidados em obstetrícia de forma estratificada pelo tipo de diabetes mellitus e de tratamento em uso.

	<b>ACOG 2018</b>	<b>ObGy Canadian Society 2016</b>	<b>Canadian Diabetes Guidelines 2018</b>	<b>NICE 2015-16</b>	<b>FIGO 2013</b>
<b>DM pré-gestacional</b>	32 a 34 semanas	36 semanas	34 a 36 semanas	38 semanas	Sem orientação específica
<b>DMG com terapia nutricional</b>	Sem orientação específica		Sem orientação específica	–	
<b>DMG com terapia farmacológica</b>	32 semanas		34 a 36 semanas	–	
<b>Tipo de avaliação de bem-estar fetal</b>	DM pré-gestacional CTG 2x/sem CMF diária ILA	Avaliar biometria fetal com 28 semanas e a cada 2 a 4 semanas CTG, ILA, ou PBF OU associação dos métodos	CTG, ILA ou PBF semanal OU Associação dos métodos	Avaliar biometria fetal e ILA a cada 4 semanas, de 28 a 36 semanas	US a cada 2 ou 4 semanas do diagnóstico até o termo  CTG, PBF, CMF de acordo com o protocolo institucional

**Quadro 2: Recomendações de avaliação do bem-estar fetal em mulheres com hiperglicemia na gestação (Adaptado de Mitric C, Desilets J, Brown RN. 2019)**

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics; BEF - bem-estar fetal; CTG - cardiocotografia anteparto; CMF - contagem de movimentos fetais; ILA - índice de líquido amniótico; PBF - perfil biofísico fetal; US – ultrassonografia; 2X/semana – duas vezes por semana

## **2. Justificativa**

Considerando a falta de consenso na literatura mundial quanto ao melhor protocolo de avaliação do bem-estar fetal em mulheres com hiperglicemia na gestação e a lacuna de evidências científicas robustas em relação a esse tema aplicadas à população brasileira, justifica-se plenamente a análise de parâmetros biofísicos, morfológicos e dopplervelocimétricos evidenciados em propedêutica de avaliação fetal como fatores preditivos de eventos adversos perinatais de gestações de pacientes diagnosticadas com hiperglicemia na gestação.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Geral**

Determinar os parâmetros de propedêutica de avaliação de bem-estar fetal associados à predição de eventos adversos perinatais em mulheres com hiperglicemia na gestação do ambulatório de Endocrinopatias em Obstetrícia (AENDOB) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP).

#### **3.2. Específicos**

Correlacionar os parâmetros clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos (parâmetros biofísicos, morfológicos e dopplervelocimétricos) aos eventos adversos perinatais em mulheres com diagnóstico de hiperglicemia na gravidez.

Desenvolver um algoritmo computacional para prever eventos adversos perinatais em mulheres com diagnóstico de hiperglicemia na gravidez.

## **4. Casuística e Métodos**

### **4.1 Casuística**

#### **4.1.1 Aspectos éticos do projeto**

O projeto de pesquisa **“Predição de eventos adversos perinatais por testes de avaliação de bem-estar fetal em mulheres com hiperglicemia”** será submetido à apreciação da Comissão de Pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, cadastrado na Unidade de Pesquisas Clínicas e encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Não serão obtidos termos de consentimento individual das mulheres, pois o estudo não realizará qualquer intervenção que possa afetar de modo adverso o tratamento das mulheres; as informações serão obtidas de prontuários retrospectivamente e sem identificação da mulher. Desse modo, será solicitada ao Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Todos os princípios que regulam as pesquisas em seres humanos serão mantidos.

#### **4.1.2 Riscos e benefícios do estudo**

Como o estudo será realizado por meio de análise de prontuários, para preservar a confidencialidade dos dados, os autores codificarão os dados de identificação e os manterão sob sigilo dos pesquisadores. Ademais, a identificação dos fatores maternos e fetais relacionados à predição de eventos adversos perinatais em gestações de pacientes diagnosticadas com hiperglicemia na gestação contribuirá para a atualização e consolidação de protocolos clínicos assistenciais da instituição e nacionais.

### **4.1.3 Seleção de pacientes**

A casuística será composta por todas as mulheres com diagnóstico de hiperglicemia na gravidez com seguimento durante o pré-natal no AENDOB e que tiveram a resolução de suas gestações no Centro Obstétrico do HC-FMRP-USP no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2021.

Considerando-se a média de 150 casos novos no AENDOB por ano, espera-se uma casuística de aproximadamente 1050 pacientes.

### **4.1.4 Critérios**

#### **4.1.4.1 Critérios de inclusão**

- Gestantes atendidas e acompanhadas durante o pré-natal no AENDOB do HCFMRP-USP no período 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2021 com diagnóstico de hiperglicemia na gestação.

#### **4.1.4.2 Critérios de exclusão**

- Pacientes cuja resolução da gestação não foi realizada no HCFMRP-USP.

## **4.2 Método**

### **4.2.1 Coleta de dados**

Será realizada revisão de prontuários das mulheres com diagnóstico de hiperglicemia na gravidez atendidas e acompanhadas durante o pré-natal no AENDOB do HCFMRP-USP no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2021.



#### 4.2.1.1 Dados epidemiológicos

Dados epidemiológicos serão coletados, avaliando-se os seguintes parâmetros:

- Idade
- Classificação do Diabetes Mellitus
- Tabagismo
- Uso de drogas ilícitas (especificando qual droga)
- Uso de medicamentos (especificando qual droga)
- Antecedentes pessoais de outras comorbidades
- Número de gestações (incluindo abortamentos, gravidez ectópica, mola hidatiforme)
- Número de partos (vaginais espontâneos, fórceps, cesáreas - indicações)
- Número de abortamentos (espontâneos, provocados, complicados por infecções, curetagem pós-abortamento)
- Parâmetros ultrassonográficos (peso fetal estimado, circunferência abdominal, dimensões de medidas fetais, índice de líquido amniótico, maior bolsão de líquido amniótico, dopplervelocimetria fetal, perfil biofísico fetal e apresentação fetal).
- Parâmetros cardiotocográficos de vitalidade fetal anteparto (última avaliação) e intraparto

#### 4.2.1.2 Exame físico

Para a avaliação antropométrica pré-gestacional e ao final da gravidez serão obtidos dados sobre os seguintes parâmetros:

- Peso corporal (quilogramas);
- Estatura (metros);
- Ganho de peso durante a gestação (quilogramas)
- Índice de massa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

O índice de massa corporal (IMC) será calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Esse índice, pela relação entre peso e altura, fornece dados mais precisos de alterações da massa corporal. (THOMAS; McKAY; CUTLIP, 1976).

#### **4.2.1.3 Exames laboratoriais e complementares**

Serão coletados os resultados de exames laboratoriais e complementares mais próximos do momento do parto.

- Valores do teste oral de tolerância à glicose: glicemia de jejum, uma e duas horas após a sobrecarga de 75g de glicose
- Hemoglobina
- Hematócrito
- Uréia
- Creatinina
- Lipidograma
- Hemoglobina glicosilada
- Proteinúria (de 24 horas e/ou relação proteína/creatinina)
- Eletrocardiograma
- Fundoscopia ocular

#### **4.2.1.4 Dados do trabalho de parto e parto**

Serão obtidas ainda informações em relação ao trabalho de parto e parto:

- Idade gestacional de resolução da gestação
- Se o início do trabalho de parto foi espontâneo ou induzido
- Tipo de parto (vaginal espontâneo, fórceps, vácuo assistido, cesáreo)
- Parto cesáreo eletivo ou de urgência (indicações)
- Dados do recém-nascido: sexo, peso, estatura e Índice de Apgar

#### **4.2.1.5. Complicações maternas durante pré-natal e puerpério**

- Necessidade de insulina (dosagem total de insulina prévia ao parto)
- Cetoacidose diabética
- Infecções
- Diagnóstico de outras comorbidades durante o pré-natal

- Internação em unidade de terapia intensiva
- Tempo de internação hospitalar após parto

#### **4.2.1.6. Desfechos adversos perinatais**

- Episódios de hipoglicemia
- Icterícia
- Internação em unidade de terapia intensiva neonatal
- Tempo de internação hospitalar pós-natal
- Óbito fetal ou perinatal

#### **4.2.2 Análise dos dados**

A análise proposta será desenvolvida como estudo caso-controle, retrospectivo. Para a análise dos testes de avaliação de bem-estar fetal será realizada a comparação de pacientes com hiperglicemia na gestação com testes de avaliação de bem estar fetal alterados e presença de desfecho adverso perinatal versus pacientes com hiperglicemia na gestação com testes de avaliação de bem estar fetal normais e presença de desfecho adverso perinatal.

Os desfechos adversos perinatais de gestações de pacientes diagnosticadas com hiperglicemia serão correlacionados com níveis de hemoglobina glicosilada, média glicêmica, dose de insulina, presença de outras comorbidades maternas e resultados de exames de avaliação de repercussões fetais.

#### **4.2.3 Análise estatística**

##### **4.2.3.1 Para o desfecho primário**

As variáveis quantitativas incluídas no estudo serão resumidas através de medidas de posição central e de dispersão. Gráficos de box-plot e histogramas serão construídos para verificar a distribuição das variáveis. As variáveis qualitativas serão resumidas considerando as frequências absolutas e relativas.

Para verificar se existe uma diferença estatística nas variáveis quantitativas em relação a presença do evento adverso será aplicado o teste t de Student ou o

teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras independentes. O teste qui-quadrado será usado para verificar quais das variáveis qualitativas estão associadas ao desfecho evento adverso.

Para quantificar a associação entre as variáveis qualitativas preditoras e o desfecho (evento adverso) será calculada a medida de tamanho de efeito odds ratio através do modelo de regressão logística bruto. As variáveis que apresentarem uma associação estatística nas análises univariadas serão incluídas no modelo de regressão logística multivariada.

Através do modelo de regressão logística multivariado conseguiremos construir uma calculadora de risco para eventos adversos.

As análises estatísticas serão implementadas no programa SAS versão 9.4

#### **4.2.3.2 Para o desenvolvimento do algoritmo**

Os valores faltantes poderão ser imputados (Stavseth, Clausen, and Røislien 2019) utilizando o algoritmo EM (maximização de expectativa, do inglês 'expectation-maximization') via bootstrapping com o pacote Amelia II em R (Honaker, King, and Blackwell 2011) ou por imputação múltipla (Kang 2013).

Para o desenvolvimento dos algoritmos de aprendizado de máquina. inicialmente, serão consideradas as variáveis dependentes como de classe simples (desfechos de tipo binários, sim ou não, por exemplo, melhora clínica ou não, perda de seguimento ou não, etc). Dependendo dos resultados encontrados, serão realizadas simulações considerando problemas com múltiplas classes ou múltiplos rótulos.

O banco de dados retrospectivo será utilizado para o treinamento de máquina. Os dados serão amostrados de forma randômica e estratificada para cada desfecho, considerando amostras para treinamento e validação na razão de 0.25. Métodos de validação cruzada com valores de k variando de 5 a 10 também serão analisados.

Serão aplicados ao menos quatro modelos de aprendizado de máquina: árvore de decisão, random forest, gradient boosting classification e multilayer perceptron (MLP). Os três primeiros modelos serão implementados na linguagem Python 3.7 utilizando a biblioteca Scikit-learn. O MLP será implementado com a biblioteca Keras para Python 3.7 utilizando o Tensorflow v.2.1 como backend. A eficácia da classificação de cada modelo em predizer o desfecho será baseada no

F1-score. O F1-score é uma média harmônica da precisão e da revocação (recall).  
precisão = verdadeiro positivo / (verdadeiro positivo + falso positivo), recall = verdadeiro positivo / (verdadeiro positivo + falso negativo),  $F1\text{-score} = 2 * (\text{precisão} * \text{recall}) / (\text{precisão} + \text{recall})$ , O maior valor possível é 1 e indica uma perfeita precisão e recall. Pré-processamento de dados Variáveis quantitativas: faremos simulações com os dados brutos e padronizados utilizando o z-score, dependendo do modelo aplicado. Variáveis categóricas: iremos criar variáveis do tipo dummy para otimização dos modelos de aprendizado de máquina.

#### **4.2.4 Plano de gestão de dados**

Considerando que o projeto engloba análise de dados epidemiológicos, variáveis clínicas, resultado dos exames laboratoriais e de imagens, além de desfechos obstétricos e perinatais descritos nos prontuários, os autores codificarão os dados relativos à identificação dos sujeitos de pesquisa e os manterão sob sigilo em plataforma web segura REDCap suportada pela FMRP-USP (<https://redcap.fmrp.usp.br/>), evitando-se possíveis riscos de perda de confidencialidade dos dados associados ao projeto.

O acesso aos dados depositados na plataforma web REDCap será restrito aos pesquisadores envolvidos no projeto e cadastrados na Plataforma Brasil (base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/Conep), mantendo-se a seguinte hierarquia de acesso: pesquisadora principal e orientadora com acesso pleno a todos os dados e com autorização para modificar a base de dados em situação de identificação de falhas de digitação ou inconsistências, sendo liberados o acesso apenas aos dados anonimizados para os demais pesquisadores.

Os dados brutos anonimizados serão apresentados ao corpo editorial do periódico de publicação, caso sejam requisitados.

Portanto, a análise do risco do presente projeto demonstra segurança aos participantes envolvidos, sendo suplantados pelos prováveis benefícios alcançados.

## 5. Cronograma de trabalho

	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º
	trimestre	trimestre	trimestre	trimestre	trimestre	trimestre	trimestre
	de 2022	de 2022	de 2022	de 2023	de 2023	de 2023	de 2023
Tramitação do projeto nas comissões oficiais	■						
Elaboração do banco de dados	■						
Coleta dos dados		■	■	■	■		
Análise dos resultados						■	
Redação do artigo científico						■	
Envio do artigo para publicação							■
Dissertação de mestrado profissional							■
Defesa de mestrado							■

## 6. Orçamento

O presente estudo será retrospectivo e desenvolvido por meio da consulta de prontuários de todos os casos de pacientes gestantes com diagnóstico de hiperglicemia na gestação atendidas no Ambulatório de Endocrinopatias em Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2021.

Desse modo, o orçamento estimado para a execução desse projeto é de R\$ 10.000,00, segundo discriminação a seguir, sendo o financiamento obtido através de verba de pesquisa FAEPA e ProEX do orientador:

<b>Produto</b>	<b>Preço unitário (R\$)</b>	<b>Preço total (R\$)</b>
Tradução para inglês	2.000,00	2.000,00
Despesas de publicação do artigo	8.000,00	8.000,00
<b>Total</b>	<b>10.000,00</b>	<b>10.000,00</b>

## 7. Referências bibliográficas

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*, v. 43, n. Supplement\_1, p. S14-S31, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Cuidados obstétricos em diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: MS, 2021. 103 p.
- COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—OBSTETRICS. ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, v. 131, n. 2, p. e49-e64, 2018.
- DALY, Barbara et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. *PLoS medicine*, v. 15, n. 1, p. e1002488, 2018.
- DE LUCA, Ana Karina Cristiuma. Maturidade pulmonar fetal em gestações complicadas por diabete ou hiperglicemia leve. 2007.
- HOD, Moshe et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 131, p. S173-S211, 2015.
- MARTINELLI, S. et al. Restrição de crescimento fetal. Sao Paulo: FEBRASGO, 2018. (Protocolo FEBRASGO -Obstetricia, n. 35. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetricia).
- MITANCHEZ, D. et al. The offspring of the diabetic mother-short-and long-term implications. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, Amsterdam, v. 29, n. 2, p. 256-269, 2015.
- MOREIRA, Maria Inês Sousa. Diabetes Mellitus e o risco de malformações fetais. 2015.
- NEGRATO, Carlos Antonio; MATTAR, Rosiane; GOMES, Marília B. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, v. 4, n. 1, p. 1-6, 2012.



- PINHEIRO, D. O. et al. Acuracia do diagnostico pre-natal de cardiopatias congenitas. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 41, n. 1, p. 11-16, 2019.
- RAO, Ujvala et al. Fetal biometry for guiding the medical management of women with gestational diabetes mellitus for improving maternal and perinatal health. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 9, 2019.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.
- SCHMIDT, Maria I. et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. Diabetes care, v. 24, n. 7, p. 1151-1155, 2001.
- THUNG, Stephen F.; LANDON, Mark B. Fetal surveillance and timing of delivery in pregnancy complicated by diabetes mellitus. Clinical Obstetrics and Gynecology, v. 56, n. 4, p. 837-843, 2013.
- TRUJILLO, Janet et al. Impact of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for gestational diabetes. Diabetes research and clinical practice, v. 108, n. 2, p. 288-295, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Classification of diabetes mellitus. 2019.
- WOOD, Stephen; TANG, Selphee. Stillbirth and large for gestational age at birth. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 33, n. 12, p. 1974-1979, 2020.