

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO – PRPPG
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE
MESTRADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EM TRATAMENTO: EVOLUÇÃO DO VALOR
DO PICO DE VELOCIDADE SISTÓLICA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA DOS
FETOS.**

MARIANA CELIBERTO MASCARENHAS
ORIENTADOR: PROF. DR. JEAN CARL SILVA

Joinville –SC
2024

MARIANA CELIBERTO MASCARENHAS

**DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EM TRATAMENTO: EVOLUÇÃO DO VALOR
DO PICO DE VELOCIDADE SISTÓLICA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA DOS
FETOS.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de mestre em Saúde e Meio Ambiente, Mestrado em Saúde e Meio Ambiente na Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE). Área de Concentração Saúde. Orientador: Profº Drº Jean Carl Silva.

Joinville –SC

2024

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

M395d Mascarenhas, Mariana Celiberto
Diabetes mellitus gestacional em tratamento: evolução do valor do pico de
velocidade sistólica da artéria cerebral média dos fetos / Mariana Celiberto
Mascarenhas; orientador Dr. Jean Carl Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2024.

52 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de
Joinville)

1. Diabetes na gravidez. 2. Gravidez – Complicações e sequelas. 3. Doppler,
Ultrassonografia. I. Silva, Jean Carl (orient.). II. Título.

CDD 618.3

Termo de Aprovação

“Diabetes Mellitus Gestacional em Tratamento: Evolução do Valor do Pico de Velocidade Sistólica da Artéria Cerebral Média dos Fetos”

por

Mariana Celiberto Mascarenhas

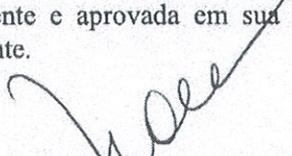
Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jean Carl Silva
Orientador (UNIVILLE)

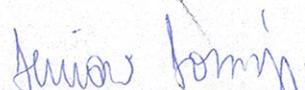
Profa. Dra. Maria Lucia da Rocha Oppermann
(UFRGS)

Prof. Dr. Ademir Garcia Reberti
(UNIVILLE)

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Prof. Dr. Jean Carl Silva
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Luciano Lorenzi

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Joinville, 05 de dezembro de 2023

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jean Carl Silva que me acolheu e incentivou durante os anos de dissertação, mas especialmente no período da minha chegada à Joinville. A minha tutora e amiga Dra. Andrea Betina agradeço por todo o apoio e cuidado. A Dra. Andrea Dantas que possibilitou dar seguimento ao trabalho por ela iniciado. Aos meus amigos e familiares, especialmente ao Lucas e aos meus pais que sempre estiveram ao meu lado nas minhas escolhas. Obrigada.

RESUMO

A avaliação hemodinâmica fetal pode prever o risco de óbito intraútero em fetos de gestantes com diabetes mellitus gestacional (DMG). Avaliar a evolução do valor do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM) em fetos de pacientes com DMG durante o tratamento. Estudo de coorte retrospectivo realizado com gestantes com diagnóstico de DMG entre agosto de 2015 e janeiro de 2017. Pacientes foram submetidas a pelo menos 3 exames de ultrassonografia (US) obstétrica com dopplerfluxometria fetal em um intervalo mínimo de 4 semanas para avaliar a evolução do valor do PVS-ACM durante o tratamento. Analisou-se os dados de 33 gestantes com DMG. A idade média foi de 32,62 anos, 23 (69,7%) realizaram tratamento inicial somente com dieta e ao final da gestação 69,7% (n=23) utilizaram metformina adicional. Os parâmetros de média da hemoglobina glicada (5,45 mg/dL), peso fetal (3282,69 kg) e idade gestacional (38,85 semanas) ao nascimento indicavam bom controle glicêmico. Houve aumento dos valores do PVS-ACM na avaliação sequencial dos 3 períodos de avaliação: tempo 1 de 35,33 ($p < 0,001$); tempo 2 de 43,48 ($p < 0,001$) e tempo 3 de 52,45 cm/seg ($p < 0,001$). O aumento do valor do PVS-ACM no decorrer do tratamento pode refletir menor policitemia fetal. Logo, o aumento do PVS-ACM pode estar relacionado a melhora da resposta adaptativa do feto à hipóxia fetal correspondendo o menor risco de óbito intraútero.

Palavras chaves: diabetes gestacional, artéria cerebral média, ultrassonografia doppler.

ABSTRACT

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS UNDER TREATMENT: EVOLUTION OF THE VALUE OF PEAK SYSTOLIC VELOCITY OF THE MEDIUM CEREBRAL ARTERY OF FETUS.

Fetal hemodynamic assessment can predict the risk of intrauterine death in fetuses of pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM). To evaluate the evolution of the value of the peak systolic velocity of the middle cerebral artery (PVS-MCA) in fetuses of patients with GDM during treatment. Retrospective cohort study carried out with pregnant women diagnosed with GDM between August 2015 and January 2017. Patients underwent at least 3 obstetric ultrasound (US) examinations with fetal Doppler flowmetry at a minimum interval of 4 weeks to assess the evolution of the value of PVS-ACM during treatment. Data from 33 pregnant women with GDM were analyzed. The average age was 32.62 years, 23 (69.7%) underwent initial treatment with diet alone and at the end of pregnancy 69.7% (n=23) used additional metformin. The parameters of mean glycosylated hemoglobin (5.45 mg/dL), fetal weight (3282.69 kg) and gestational age (38.85 weeks) at birth indicated good glycemic control. There was an increase in PVS-ACM values in the sequential evaluation of the 3 evaluation periods: time 1 of 35.33 (p<0.001); time 2 of 43.48 (p<0.001) and time 3 of 52.45 cm/sec (p<0.001). The increase in the PVS-ACM value during treatment may reflect lower fetal polycythemia. Therefore, the increase in PVS-ACM may be related to an improvement in the fetus's adaptive response to fetal hypoxia, corresponding to a lower risk of intrauterine death.

Keywords: gestational diabetes, middle cerebral artery, doppler ultrasound.

RESUMEN

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EN TRATAMIENTO: EVOLUCIÓN DEL VALOR DE LA VELOCIDAD SISTÓLICA PICO DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA DEL FETO.

La evaluación hemodinámica fetal puede predecir el riesgo de muerte intrauterina en fetos de mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional (DMG). Evaluar la evolución del valor de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media (PVS-MCA) en fetos de pacientes con DMG durante el tratamiento. Estudio de cohorte retrospectivo realizado con gestantes diagnosticadas de DMG entre agosto de 2015 y enero de 2017. Las pacientes fueron sometidas a al menos 3 exámenes de ecografía obstétrica (US) con flujometría Doppler fetal con un intervalo mínimo de 4 semanas para evaluar la evolución del valor de PVS- ACM durante el tratamiento. Se analizaron datos de 33 mujeres embarazadas con DMG. La edad promedio fue de 32,62 años, 23 (69,7%) realizaron tratamiento inicial solo con dieta y al final del embarazo el 69,7% (n=23) utilizaron metformina adicional. Los parámetros de hemoglobina glucosilada media (5,45 mg/dL), peso fetal (3282,69 kg) y edad gestacional (38,85 semanas) al nacer indicaron un buen control glucémico. Hubo aumento en los valores de PVS-ACM en la evaluación secuencial de los 3 períodos de evaluación: tiempo 1 de 35,33 ($p<0,001$); tiempo 2 de 43,48 ($p<0,001$) y tiempo 3 de 52,45 cm/seg ($p<0,001$). El aumento en el valor de PVS-ACM durante el tratamiento puede reflejar una policitemia fetal más baja. Por tanto, el aumento de PVS-ACM puede estar relacionado con una mejora en la respuesta adaptativa del feto a la hipoxia fetal, correspondiente a un menor riesgo de muerte intrauterina.

Palabras clave: diabetes gestacional, arteria cerebral media, ecografía doppler.

LISTA DE ANEXOS

- Anexo 1** Solicitação de Dispensa de Termo de consentimento livre e esclarecido pág. 47
- Anexo 2** Termo de compromisso de utilização de dados pág. 48
- Anexo 3** Parecer consubstanciado do CEP – Universidade da Região de Joinville (Univille) / Parecer consubstanciado do CEP – Hospital Regional Hans Dieter Shmidt/SES/SC. pág. 49

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1	Mapa mental	pág. 18
Tabela 1	Características maternas e do recém-nascido	pág. 32
Tabela 2	Valores médios de perfil glicêmico em jejum e pós prandial nos três tempos de avaliação	pág. 32
Tabela 3	Tipo de tratamento vigente nos três tempos de avaliação	pág. 33
Tabela 4	Parâmetros dopplerfluxométricos em três tempos de avaliação	pág. 34

LISTA DE ABREVIATURAS

DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DM	Diabetes Mellitus
TOTG	Teste de tolerância oral à glicose
GJ	Glicemia de jejum
US	Ultrassonografia
GIG	Grande para idade gestacional
MS	Ministério da Saúde
UTI	Unidade de terapia intensiva
PFE	Peso fetal estimado
CA	Circunferência abdominal
LA	Líquido Amniótico
PBF	Perfil Biofísico Fetal
PVS-ACM	Pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média
IP	Índice de pulsatilidade
MoM	Múltiplos da Mediana
AU	Artéria Umbilical
ACM	Artéria Cerebral Média
CIUR	Restrição do crescimento uterino
CEP	Conselho de Ética e Pesquisa
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CNS	Conselho Nacional de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
IADPSG	Grupo de estudos da Associação Internacional de Diabetes e Gestação
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
ADA	American Diabetes Association
OMS	Organização Mundial de Saúde
HbA1c	Hemoglobina glicada
EPO	Eritropoetina
IMC	Índice de massa corporal
SPSS	Statistical Package for the Social Science

MDV

Maternidade Darcy Vargas

HAPO

Hiperglicemia e Resultados Adversos na Gestação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
1. REVISÃO DA LITERATURA	11
1.1 DIABETES GESTACIONAL DEFINIÇÃO.....	11
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	12
1.3 FATORES DE RISCO.....	12
1.4 FISIOPATOLOGIA E DESFECHOS NEONATAIS	12
1.5 RASTREAMENTO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	14
1.6 AVALIAÇÃO DO BEM ESTAR FETAL: ULTRASSONOGRAFIA NO DIABETES GESTACIONAL.....	15
1.7 DOPPLERFLUXOMETRIA NO DIABETES GESTACIONAL: AVALIAÇÃO DO PICO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA NO DIABETES GESTACIONAL.....	16
2. OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3. MÉTODOS	20
3.1 DELINEAMENTO.....	20
3.2 POPULAÇÃO E LOCAL DE PESQUISA	20
3.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	20
3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	20
3.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	20
3.4 COLETA DOS DADOS.....	21
3.5 REGISTRO DOS DADOS	22
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
3.7 ANÁLISE DOS RISCOS.....	23
3.8 ASPÉCTOS ÉTICOS	23

4. INTERDISCIPLINARIDADE.....	24
5. RESULTADOS.....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXO A.....	47
ANEXO B.....	48
ANEXO C.....	49

INTRODUÇÃO

Em decorrência da crescente epidemia de obesidade no Brasil e no mundo assim como o avanço da idade materna, o Diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma comorbidade cada vez mais frequente na população (NG, *et al.*, 2014; SCOTT-PILLAI, 2013).

Diante dos possíveis desfechos adversos maternos e fetais resultados do constante processo de hiperglicemia, entidades médicas vêm mantendo esforços a fim de promover melhorias de saúde a esse grupo. Nos últimos anos, estudos populacionais traçaram os possíveis perfis de eventos adversos, avaliaram os melhores métodos diagnósticos, propuseram meios de manejo para controle glicêmico e também formas de avaliação de vitalidade fetal. No entanto alguns pontos ainda precisam ser elucidados, especialmente no que tange a predição do risco de óbito fetal.

Sabe-se que há forte associação entre hiperglicemia materna e desfechos como macrossomia e hiperinsulinemia fetal, necessidade de cesariana eletiva, hipoglicemia neonatal, parto prematuro, trauma de parto, pré eclâmpsia, suporte em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e hiperbilirrubinemia (HAPO, 2008). Além disso, o DMG está relacionado ao maior risco global de óbito fetal entre 36 e 42 semanas de comparado a gestantes sem a patologia (ROSENSTEIN, 2012).

Tendo em vista o aumento de tais desfechos nessa população, a monitorização fetal é imprescindível. A avaliação da hemodinâmica fetal seria uma forma de assegurar aos obstetras que o feto com testes normais provavelmente não irá morrer intraútero. No entanto, a avaliação de bem estar fetal em fetos de pacientes com DMG ainda encontra controvérsias na literatura (LEUNG, 2004). O exame de ultrassonografia (US) obstétrica com doppler da artéria umbilical (AU) e cerebral média (ACM) fetal é um dos principais recursos diagnósticos de alterações gestacionais especialmente para o diagnóstico de insuficiência placentária e consequente restrição do crescimento fetal (CIUR). Em se tratando da ACM, há um papel fundamental em diagnósticos de anemia fetal e hipoxemia (MARI, *et al.*, 1995). No entanto, em casos de DMG os resultados da avaliação hemodinâmica fetal ainda não são precisos.

Estudos apontam que a provável causa de óbito fetal em DMG decorre de hipóxia crônica. Alguns dados de cordocentese mostraram associação de diabetes materno com policitemia fetal naquelas com controle glicêmico inadequado (SALVESEN,1992). Tomando como base que a avaliação do pico de velocidade sistólica (PVS) da ACM indiretamente determina a viscosidade sanguínea fetal, logo fetos de gestantes diabéticas policitêmicos apresentariam menor PVS-ACM. Algumas evidências já demonstraram esses achados, identificando haver uma redução na PVS-ACM em fetos de pacientes diabéticas comparados com não diabéticas (DANTAS, *et al.*, 2019). Outro estudo demonstrou que antes mesmo do diagnóstico de DMG entre 18-22 semanas, pacientes que no futuro teriam teste de tolerância oral à glicose (TOTG) alterado já apresentavam ao exame do Doppler redução na velocidade de fluxo sanguíneo fetal (FATIHOGLU, 2021).

A literatura ainda carece de dados que comparem os resultados do PVS-ACM em diferentes momentos da gestação ou após a instituição do tratamento. Espera-se que com o prolongar da gestação haja um aumento da viscosidade sanguínea ocasionando redução do PVS-ACM no terceiro trimestre e provável aumento de risco de hipoxemia. Em se tratando de pacientes com bom controle glicêmico, essa redução do PVS-ACM poderia não ocorrer. Logo, o presente trabalho propõe avaliar a evolução do valor de PVS-ACM em fetos de pacientes com DMG em três períodos da gestação, comparando os resultados no decorrer do tratamento. Espera-se encontrar o aumento do valor do PVS-ACM em fetos de gestantes com diagnóstico de DMG no terceiro trimestre de gestação com controle glicêmico adequado. Assim, a avaliação do PVS-ACM pode ganhar ainda mais espaço como método de predição de óbito fetal no DMG.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 DIABETES GESTACIONAL DEFINIÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é definido como o conjunto de alterações metabólicas que prejudicam a metabolização dos carboidratos resultando em hiperglicemia. Essa patologia decorre da incapacidade ou insuficiência pancreática em produzir insulina responsável pelo processo de metabolização da glicose, ou então secundária a resistência periférica desse hormônio (METZGER, *et al.*, 2010). O entendimento da etiologia e classificação correta da patologia são fundamentais para o manejo correto e individualizado de cada paciente. Assim, abaixo, elenca-se os subtipos desse diagnóstico conforme os critérios da American Diabetes Association (ADA, 2016):

- Diabetes tipo 1: secundário à destruição das células β pancreáticas usualmente levando a deficiência completa de insulina
- Diabetes tipo 2: graus variados de secreção e resistência à insulina
- Diabetes gestacional

Outros tipos específicos: defeitos genéticos da função das células β ; defeitos genéticos da ação da insulina; doenças do pâncreas exócrino; endocrinopatias; indução por drogas ou produtos químicos; infecções; formas incomuns de diabetes autolimitado.

Especificamente em se tratando do diagnóstico de diabetes estabelecido no período gestacional, as atuais diretrizes recomendam que a categorização e diferenciação seja em DMG ou DM diagnosticado na gestação. Devido a atual epidemia de obesidade, muitas mulheres na menacme são diagnosticadas com DM prévio durante a gestação (HOD, *et al.*, 2015). A partir dessas considerações, estabeleceu-se como:

- Diabetes Mellitus Gestacional: hiperglicemia na gestação com níveis glicêmicos que não atinjam valores diagnóstico para DM prévio;
- Diabetes Mellitus na gestação: hiperglicemia na gestação com níveis glicêmicos que atinjam valores diagnóstico para DM prévio conforme critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS);

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de DMG na população varia conforme os critérios diagnósticos utilizados. Conforme os critérios recomendados pelo Grupo de estudos da Associação Internacional de Diabetes e Gestação (IADPSG) com redução do ponto de corte para definir o diagnóstico de DMG houve aumento da sua incidência global. Utilizando os critérios do estudo HAPO (Hiperglicemia e Resultados Adversos na Gestação - HAPO, 2002) o DMG aumentou de 5 a 6% para taxas de 15 a 20%. Estima-se que um em cada seis nascimentos ocorra em mulheres com alguma forma de hiperglicemia sendo 84% decorrentes do DMG (HOD, *et al.*, 2015). No Brasil os dados são conflitantes, porém se estima que a prevalência de DMG no Sistema Único de Saúde seja de aproximadamente 18% conforme os critérios atuais (TRUJULLO, 2014).

1.3 FATORES DE RISCO

São fatores de risco para diabetes na gestação: fatores maternos como idade materna avançada, ganho de peso excessivo na gestação ou sobrepeso pré concepcional, obesidade, índice de massa corporal (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, história prévia de Síndrome dos Ovários Policísticos, hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular aterosclerótica, história familiar de DM (primeiro grau), hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 5,7\%$; fatores obstétricos como antecedente de pré eclampsia, antecedente de feto macrossômico (recém nascido anterior com peso $\geq 4.000 \text{ g}$), duas ou mais perdas gestacionais, história de DMG prévio, polidrâmnio, óbito fetal ou neonatal sem causa aparente ou gestações gemelares (HOD, *et al.*, 2015; TRUJULLO, 2014).

1.4 FISIOPATOLOGIA E DESFECHOS NEONATAIS

Durante a gestação ocorrem inúmeras alterações metabólicas no organismo materno com a finalidade de suprir o feto com nutrientes. Para que isso ocorra, haverá

a secreção de hormônios e outros mediadores a fim de criar um ambiente de resistência insulínica. Esse estado de resistência insulínica modifica a absorção dos carboidratos, lipídios e aminoácidos garantindo a nutrição do feto. Em resposta ao aumento da resistência à insulina, haverá o aumento da secreção da mesma garantindo um estado euglicêmico (HOD, *et al.*, 2015; TRUJULLO, 2014). À medida que avança a gestação esse pico hormonal aumenta estando bem estabelecido próximo às 24 semanas. No entanto, em gestantes cuja essa capacidade de aumento da secreção de insulina está prejudicada resultará em um estado de hiperglicemia crônica definindo o diabetes gestacional. Esse meio constante de hiperglicemia associa-se a desfechos adversos perinatais (HAPO, 2002).

O estudo HAPO foi uma coorte prospectiva que avaliou cerca de 25.000 gestantes em diversos países cujo objetivo foi analisar a relação do estado hiperglicêmico a desfechos adversos maternos e neonatais. Os resultados mostraram uma correlação positiva e linear entre os valores de glicemia materna e frequência de eventos como pré-eclampsia, cesariana, macrosomia, hipoglicemia neonatal e elevação na concentração de peptídeo C no sangue do cordão umbilical (HAPO, 2002; MITANCHEZ, 2015). Além disso, a macrosomia fetal está associada a desfechos como trauma no parto como distocia de ombros, lesões de plexos neurológicos e fraturas. Evidências também apontam que o DMG está associado à síndrome do distress respiratório, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia e policitemia (MITANCHEZ, 2015). A longo prazo evidencia-se que a exposição a hiperglicemia na vida intrauterina aumenta o risco de obesidade e diabetes na infância (TIEU, 2010).

Especificamente em se tratando do risco de óbito fetal intraútero, a literatura mostra que mulheres com DMG apresentam maior risco desse desfecho quando comparadas a mulheres sem (ROSENSTEIN, 2012; ABERG, 1997). O processo fisiopatológico responsável pelo comprometimento fetal ainda não foi completamente esclarecido, mas alguns fatores como hipoxemia e acidemia fetal estão no cerne dos fatos. A hiperglicemia crônica desencadeia a hiperinsulinemia fetal. Esse processo implica em alterações metabólicas que levam ao aumento do consumo de oxigênio e consequente hipoxemia fetal resultado da incapacidade placentária em suprir as demandas metabólicas aumentadas (PHILIPS, 1982). Ademais, a hiperinsulinemia provoca alterações no transporte de oxigênio, aumentando sua afinidade pela hemoglobina. Logo, haverá menos oxigênio disponível para a absorção tecidual

acarretando em mais hipoxemia e mais acidemia. O estresse oxidativo acarreta em aumento de espécies reativas de oxigênio gera remodelamento cardíaco anormal com hipertrofia do mesmo (LAPPAS, 2011; TOPCUOGLU, *et al.*, 2015)

Resultado da hipoxemia tissular crônica, ocorre o aumento da acidose metabólica, alterações no metabolismo do ferro e maior produção do hormônio eritropoetina (EPO). Esse hormônio estimula a hematopoiese medular resultado em policitemia e aumento da viscosidade sanguínea (SALVESEN, 1992; TERAMO, 2009; HADARITZ, 2016). Além disso, o mesmo hormônio EPO estimula a liberação de catecolaminas que podem resultar em hipertensão e hipertrofia cardíaca.

Diante dos possíveis desfechos adversos fetais e neonatais, faz-se de suma importância o diagnóstico precoce e manejo correto dessa comorbidade.

1.5 RASTREAMENTO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Como já mencionado, a presença do diabetes na gestação é variável, conforme a população estudada e o método diagnóstico utilizado. Algumas sociedades estabelecem como critério que define o DMG como a medida da glicemia em jejum (GJ) no primeiro trimestre acima de 92 mg/dL ou alteração em um dos pontos por meio do teste de tolerância oral à glicose (TOTG). Esse deve ser realizado entre 24 e 28 semanas de gestação em todas as gestantes cujo exame no primeiro trimestre não mostrou alterações. O diagnóstico é estabelecido quando após o teste de sobrecarga com 75 gramas de glicose resulta em valores acima de 180 mg/dL após 1 hora do teste ou de 153 mg/dL após 2 horas (WHO, 2014). O Ministério da Saúde (MS) propõe como estratégia, em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial, que todas as gestantes devem realizar a glicemia de jejum no início do pré-natal para diagnóstico de DMG e de diabetes mellitus prévio. No caso de o resultado do exame apresentar valores inferiores a 92 mg/dL, antes de 24 semanas de idade gestacional, deve-se repetir a GJ de 24 a 28 semanas. Estima-se que assim sejam detectados 86% dos casos. O MS recomendou no Manual de Gestação de Alto Risco de 2012 o uso de fatores clínicos de risco para DMG, associados a uma GJ no início da gravidez (antes de 20 semanas ou tão logo seja possível), para o rastreamento de DMG. Na presença de GJ de 85 mg/dL a 125 mg/dL

ou de qualquer fator de risco clínico as gestantes deveriam realizar o TOTG com 75g de glicose. O diagnóstico de DMG seria estabelecido diante de pelo menos dois valores maiores ou iguais a 95 mg/dL (jejum), 180 mg/dL (1a hora) e 155 mg/dL (2a hora). Mulheres que apresentem duas GJ \geq 126 mg/dL também receberiam o diagnóstico de DMG confirmado, sem necessidade de realizar o TOTG. Caso fosse observado apenas um valor anormal no TOTG com 75 gramas, o teste deveria ser repetido com 34 semanas (NEGRATO, 2010).

1.6 AVALIAÇÃO DO BEM ESTAR FETAL: ULTRASSONOGRAFIA NO DIABETES GESTACIONAL

Após o estabelecimento diagnóstico de DMG, o acompanhamento do crescimento fetal seriado por US na gestante diabética serve como ferramenta para balizar o rigor do controle glicêmico e determinar os melhores tratamentos. A resposta fetal ao controle metabólico pode ser avaliada por meio da medida seriada da circunferência abdominal (CA) a partir da 28^a semana de gestação sendo repetida a cada 2-4 semanas. Uma CA fetal acima do percentil 75 pode indicar hiperinsulinismo, sendo o manejo mais estrito das glicemias associado a melhores desfechos (METZGER, *et al.*, 2007). A realização de US às 28 e 34 semanas com ambas apresentando CA abaixo do percentil 90 e sem outros fatores de risco para macrossomia, afasta a presença de crescimento excessivo (SCHAEFER-GRAF, *et al.*, 2011).

O controle das glicemias pode ser mais estrito para pacientes cujos fetos se apresentam com CA acima do percentil 75 ou então menos estrito para àquelas que mantêm CA entre percentil 25 e percentil 75, sendo os alvos respectivamente, GJ em torno de 80 mg/dl e 100 mg/dl em 2 horas pós prandial e GJ 100 mg/dl e 140 mg/dl (BONOMO, *et al.*, 2004).

Na rotina de avaliação ultrassonográfica da gestante diabética, preconiza-se inicialmente a datação precisa e avaliação de cromossomopatias com US de primeiro trimestre. Após, segue-se a realização de US morfológica entre 20-24 semanas de gestação somados ao rastreio para estimar risco de trabalho de parto prematuro com medida do comprimento do colo uterino. Vale ressaltar que o mau controle glicêmico

pré-gestacional em pacientes com diagnóstico de DM prévio está associado a malformações fetais tais como síndrome de regressão caudal. Ainda em gestantes diabéticas, especialmente àquelas com DM prévio, indica-se a realização de ecocardiograma fetal próximo às 26 semanas (BERNARD, 2009). Toda gestante diabética deve ser orientada a realização de mobilograma a partir da 28ª semana. Para àquelas em uso de tratamento farmacológico, sugere-se a partir das 32 semanas a avaliação da vitalidade fetal semanal com cardiotocografia (CTG) e perfil biofísico fetal (PBF). Gestante em tratamento com medidas dietéticas a avaliação de vitalidade pode ser iniciada no termo. O uso de US Doppler na gestante DM fica indicado quando há associação com patologias placentárias tais como hipertensão crônica/gestacional, restrição do crescimento fetal ou pré eclâmpsia (GRIVELL, 2010; LALOS, 2008; REECE, *et al.*, 1994).

No entanto, apesar das orientações quanto a avaliação fetal, ainda não há consenso com relação ao melhor método para predizer hipoxemia fetal e, portanto, avaliar os riscos de óbito fetal intraútero. Nos últimos anos, especialistas vem estudando o papel do US com dopplerfluxometria para avaliação de fetos de gestantes com DMG.

1.7 DOPPLERFLUXOMETRIA NO DIABETES GESTACIONAL: AVALIAÇÃO DO PICO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA NO DIABETES GESTACIONAL

A avaliação de bem estar fetal em fetos de paciente com DMG ainda encontra controvérsias na literatura. Evidências prévias demonstraram a relação dos padrões dopplerfluxométricos em pacientes com DMG indicando a maioria que a AU e ACM não são úteis para predizer desfechos nesse caso (LEUNG, 2005). No entanto, alguns estudos apontam que mudanças no índice de pulsatilidade (IP) da AU e ACM estão relacionados a desfechos fetais como peso ao nascer (LIU, 2016).

A literatura ainda busca parâmetros para predizer a melhor avaliação fetal no DMG visando especialmente estabelecer diagnóstico precoce de condições que curse com óbito fetal. Dessa forma, levando em consideração a fisiopatologia do transporte de oxigênio pelo tecido fetal e a processo de policitemia decorrente da hipoxemia crônica no DMG, passou-se a considerar a avaliação da ACM nessa

predição. Teoricamente, um aumento na viscosidade sanguínea causada pela policitemia poderia se refletir em redução da velocidade do fluxo sanguíneo na circulação fetal, o oposto ao quadro de anemia. A avaliação do PVS-ACM é de suma importância em gestações de fetos isoimunizados tendo a capacidade por meio da sua avaliação de prever o grau de anemia fetal (SLAGHEKKE, 2015). Da mesma maneira, o doppler do PVS-ACM pode ser utilizado no diagnóstico de fetos policitêmicos e anêmicos nos casos de gemelares com sequência de anemia-policitemia (LUCEWICZ, 2016).

Em decorrência destes fatores, já foi demonstrado, que o PVS-ACM em fetos de pacientes diabéticas comparados com não diabéticas é menor (DANTAS, et al., 2019). Foi identificado também que antes do diagnóstico de DMG entre 18-22 semanas, pacientes que no futuro teriam teste de TOTG alterado já apresentavam ao exame do Doppler redução na velocidade de fluxo sanguíneo fetal (FATIHOGLU, 2021).

Em suma, apesar das controversas, há um caminho a ser estudado especialmente no que diz respeito a avaliação do PVS-ACM em gestantes DMG uma vez que esse reflete de forma indireta o grau de policitemia fetal podendo prever o risco de hipóxia fetal.

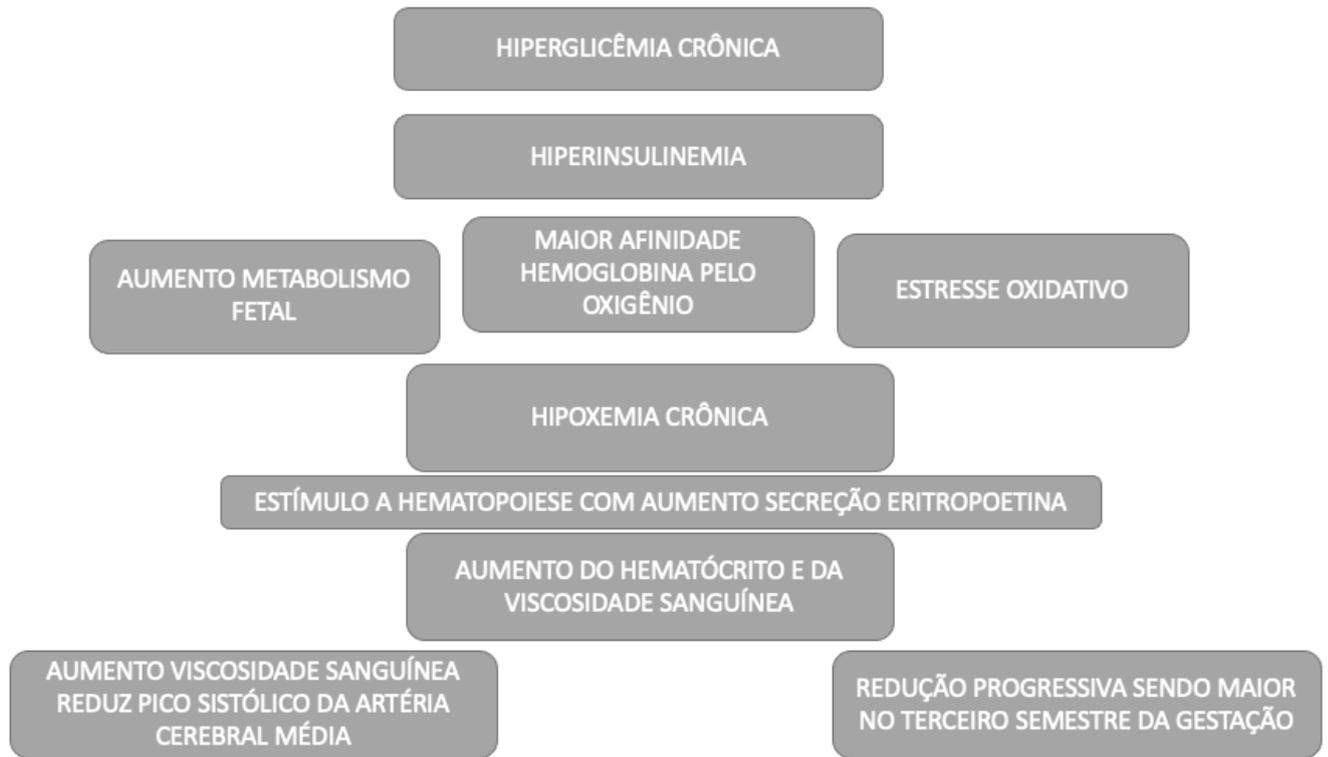


Figura 1: Mapa Mental

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Avaliar a evolução do valor do PVS-ACM em fetos de pacientes com DMG durante o tratamento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o valor PVS-ACM em fetos de pacientes com DMG em três períodos da gestação.
- Comparar o PVS-ACM em fetos de pacientes com DMG em três períodos da gestação.

3. MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte retrospectiva.

3.2 POPULAÇÃO E LOCAL DE PESQUISA

Os sujeitos do estudo são fetos de gestante com DMG conforme os critérios do MS que realizaram acompanhamento no ambulatório de gestação de alto risco na Maternidade Darcy Vargas (MDV) em Joinville/ Santa Catarina no período de agosto de 2015 a janeiro de 2017.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes maiores de 18 anos, com gestação única entre as 17 e 36 semanas de gestação com rastreamento de DMG realizado por meio da GJ no primeiro trimestre ou pelo TOTG conforme critérios do MS.

3.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes em que no momento do exame foram identificadas alterações com malformações fetais ou óbito fetal, condições que comprometam a circulação fetal tais como tabagismo ou hipertensão arterial sistêmica e prontuários incompletos.

3.4 COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados de banco de dados confeccionado no ano de 2017 para estudo anterior com pacientes que acompanharam no ambulatório de alto risco da MDV em Joinville, Santa Catarina entre agosto de 2015 e janeiro de 2017.

Foram analisados dados referentes a idade materna, idade gestacional, peso e altura, IMC inicial e final e o tipo de tratamento presentes no banco de dados.

As pacientes foram submetidas ao exame de ultrassonografia realizado por operador experiente entre agosto de 2015 e janeiro de 2017. Na realização do exame, foram extraídos dados referentes ao peso fetal estimado (PFE), circunferência abdominal (CA), percentil de PFE e CA conforme Hadlock, índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical (AU) e da artéria cerebral média (ACM), relação cérebro-umbilical, pico de velocidade sistólica na artéria cerebral e avaliação do líquido amniótico (LA).

Os exames de ultrassonografia foram realizados com a paciente em decúbito dorsal em repouso e na ausência de movimentos respiratórios fetais. O aparelho utilizado foi HD 7XE marca Phillips®. Os registros dos parâmetros do Doppler foram realizados com traçado automático de no mínimo 03 ondas sendo repetidos na sequência por 3 vezes e obtido a média entre as mesmas. A avaliação da artéria cerebral média foi realizada em corte axial do polo cefálico incluindo tálamo e cavum do septo pelúcido com demonstração do polígono de Willis. A mesma foi insonada próximo à sua origem da artéria carótida interna. O ângulo entre o fluxo de sangue foi corrigido próximo à zero conforme critérios da International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). Na avaliação do índice de pulsatilidade da AU foi insonado o vaso em alça livre de cordão sendo realizado traçado automático de no mínimo 03 ondas sendo repetido na sequência por 3 vezes e obtido a média entre as mesmas.

Dados referentes ao tipo de tratamento/medida que a paciente foi submetida sendo dieta ou medicamentoso com metformina ou insulina ou ambos, assim como valores de hemoglobina glicada e média de perfil glicêmico pós prandial foram extraídos do banco de dados. Resultados perinatais como peso ao nascer também foram extraídos.

3.5 REGISTRO DOS DADOS

Os dados foram transcritos para planilha de Microsoft Excel versão 2016. A idade gestacional foi calculada conforme primeira ecografia registrada em carteira de pré-natal e IMC seguindo fórmula peso/altura².

Os parâmetros da dopplerfluxometria fetal, índices de pulsatilidade das AU e ACM e a relação cérebro-umbilical foram transformados e registrados em percentil para da idade gestacional usando calculadora padrão (Fetal Barcelona). O PFE e a CA também foram registrados conforme percentis (Hadlock) sendo considerados fetos grandes para idade gestacional (GIG) os maiores que o percentil 90. Os valores obtidos do PVS-ACM foram convertidos de cm/seg para múltiplos da mediana (MoM) sendo considerados fetos policitêmicos aqueles com valores abaixo de 1 MoM, fetos anêmicos com valores acima de 1,5 MoM e fetos com PVS-ACM normais entre ambos valores.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados computados foram analisados através do software Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas através de médias e desvios-padrão e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas.

As variáveis qualitativas foram avaliadas pelo Teste qui-quadrado, quando os sujeitos foram igual ou menor a 5 utilizamos o Teste Exato de Fischer. Para as variáveis quantitativas foi realizado Teste de Normalidade Kolmogorov-Smirnov. Para aquelas com distribuição normal foi utilizado teste T de Student. Para as variáveis com distribuição não normal, foi utilizado Teste Mann-Whitney. Para as análises multivariadas, foi utilizado Teste ANOVA. Para todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores p inferiores à 0,05.

3.7 ANÁLISE DOS RISCOS

Os riscos são mínimos. Há riscos mínimos de quebra de confidencialidade. Não foi previsto benefício pessoal aos participantes, mas sim um benefício global de maior entendimento quanto ao assunto.

3.8 ASPÉCTOS ÉTICOS

A pesquisa foi desenvolvida conforme os requisitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012 sendo mantida os princípios de confidencialidade dos dados. O presente estudo foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e submetido à Plataforma Brasil sendo obtido o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 60685622.0.0000.5363 com anuência da maternidade. Os pesquisadores assinaram o termo de compromisso de utilização de dados.

Os dados serão armazenados na forma de arquivos eletrônicos pelo período de 5 anos e após deletados. A pesquisa foi iniciada somente após a aprovação do CEP.

4. INTERDISCIPLINARIDADE

O presente estudo apresenta caráter interdisciplinar ao abordar assunto de interesse entre diversas áreas médicas tais como obstetrícia, medicina fetal, radiologia, pediatria e neonatologia. Além disso, há um caráter multidisciplinar ao abordar áreas da saúde como nutrição e farmácia que estão diretamente relacionadas aos cuidados dessas pacientes e que também foram contempladas. O uso de ultrassonografia é uma tecnologia que une conceitos da física com a medicina moderna. Com relação ao meio ambiente e sociedade, trata-se de estudo que avalia a saúde de gerações futuras, no caso dos fetos intraútero. Sabe-se que fetos de mães diabéticas apresentam maior risco de síndrome metabólica futura e, portanto, também gerarem fetos expostos ao DMG. Logo, estabelecer uma linha de cuidado a estes indivíduos implica em cuidar da nação do futuro.

5. RESULTADOS

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EM TRATAMENTO: EVOLUÇÃO DO VALOR DO PICO DE VELOCIDADE SISTÓLICA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA DOS FETOS.

(GESTATIONAL DIABETES MELLITUS UNDER TREATMENT: EVOLUTION OF THE VALUE OF PEAK SYSTOLIC VELOCITY OF THE MEDIUM CEREBRAL ARTERY OF FETUS)

Mariana Celiberto Mascarenhas¹, Andrea Maria Andraus Dantas², Andrea Betina Schmitt Palmieri³, Jean Carl Silva⁴

¹Mestranda do Programa de Pós Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil

²Mestre em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville Santa Catarina, Brasil

³Mestre em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville Santa Catarina, Brasil

⁴Professor do Departamento de Medicina e do Programa de Pós Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil

Trabalho desenvolvido na Maternidade Darcy Vargas, Ambulatório de Gestaçã de Alto Risco, Joinville, Santa Catarina, Brasil.

Endereço: Rua Miguel Couto, 44, Anita Garibaldi, Joinville/SC CEP 89202-190.

Dados para correspondência:

Mariana Celiberto Mascarenhas

Rua Criciuma, 270, casa 2

Bairro América, Joinville/SC, CEP 89204-595

Telefone: (51) 99566 1676

Email: mariana.mascarenhasbg@gmail.com

RESUMO

Objetivos: Avaliar a evolução do valor do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM) em fetos de pacientes com diabetes mellitus gestacional (DMG) durante o tratamento.

Métodos: Estudo de coorte retrospectiva realizado com gestantes com diagnóstico de DMG entre agosto de 2015 e janeiro de 2017. As mesmas foram submetidas a pelo menos 3 exames de ultrassonografia (USG) obstétrica com dopplerfluxometria fetal em um intervalo mínimo de 4 semanas para avaliar a evolução do valor do PVS-ACM durante o tratamento.

Resultados: Analisou-se os dados de 33 gestantes com DMG. A idade média foi de 32,62 anos, 23 (69,7%) realizaram tratamento inicial somente com dieta e ao final da gestação 69,7% (n=23) utilizaram metformina adicional. Os parâmetros médios de hemoglobina glicada (5,45 mg/dL), peso fetal (3282,69 kg) e idade gestacional (38,85 semanas) ao nascimento indicavam bom controle glicêmico. Houve aumento dos valores do PVS-ACM na avaliação dos 3 períodos de avaliação: tempo 1 de 35,33 (p<0,001), tempo 2 de 43,48 (p<0,001) e tempo 3 de 52,45 cm/seg (p<0,001).

Conclusão: Houve aumento do PVS-ACM fetal no decorrer do tratamento podendo refletir menor policitemia fetal. Logo, o aumento do PVS-ACM pode estar relacionado a melhora da resposta adaptativa do feto à hipóxia fetal.

Palavras chaves: diabetes gestacional, artéria cerebral média, ultrassonografia doppler.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the evolution of the value of the peak middle cerebral artery systolic velocity (PVS-MCA) in fetuses of patients with gestational diabetes mellitus (GDM) during treatment.

Methods: Retrospective cohort study carried out with pregnant women diagnosed with GDM between August 2015 and January 2017. They underwent at least 3 obstetric ultrasound (USG) exams with fetal Dopplerflowmetry at a minimum interval of 4 weeks to assess the evolution of PVS-ACM during treatment.

Results: Data from 33 pregnant women with GDM were analyzed. The mean age was 32.62 years, 23 (69.7%) underwent initial treatment with diet alone and at the end of pregnancy 69.7% (n=23) used additional metformin. The parameters of glycated hemoglobin, fetal weight and gestational age at birth indicated good glycemic control. There was an increase in PVS-ACM values comparing the 3 evaluation periods: time 1 of 35.33 ($p<0.001$); time 2 of 43.48 ($p<0.001$) and time 3 of 52.45 cm/sec ($p<0.001$).

Conclusion: There was an increase in fetal PVS-ACM during treatment which may reflect lower fetal polycythemia. Therefore, the increase in PVS-ACM may be related to an improvement in the adaptive response of the fetus to fetal hypoxia.

Keywords: gestational diabetes, middle cerebral artery, doppler ultrasound.

INTRODUÇÃO

Em decorrência da crescente epidemia de obesidade no Brasil e no mundo, assim como o avanço da idade materna, o Diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma comorbidade cada vez mais frequente na população (1,2).

Sabe-se que há forte associação entre hiperglicemia materna e desfechos como macrossomia e hiperinsulinemia fetal, necessidade de cesariana eletiva, hipoglicemia neonatal, parto prematuro, trauma de parto, pré eclâmpsia, necessidade de suporte em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e hiperbilirrubinemia (3). Além disso, o risco global de óbito fetal entre 36 e 42 semanas de gestação é maior em pacientes com DMG comparado a gestantes sem (4).

Tendo em vista o aumento de tais desfechos nessa população, a monitorização fetal é imprescindível. A avaliação da hemodinâmica fetal seria uma forma de assegurar aos obstetras que o feto com testes normais apresenta menor risco de óbito intraútero. No entanto, a avaliação de bem estar fetal em fetos de pacientes com DMG ainda encontra controvérsias na literatura (5). O exame de ultrassonografia (US) obstétrica com doppler da artéria umbilical (AU) e cerebral média (ACM) fetal é um dos principais recursos diagnósticos de alterações gestacionais especialmente para o diagnóstico de insuficiência placentária e consequente restrição do crescimento fetal (CIUR). Em se tratando da ACM, há um papel fundamental em diagnósticos de anemia fetal e hipoxemia (6).

Estudos apontam que a provável causa de óbito fetal em DMG decorre de hipóxia crônica. Alguns dados de cordocenteses mostraram associação de diabetes materno com policitemia fetal naquelas com controle glicêmico inadequado (7). Tomando como base que a avaliação do PVS-ACM indiretamente determina a viscosidade sanguínea fetal, logo fetos de gestantes diabéticas policitêmicos apresentariam menor PVS-ACM. Algumas evidências já demonstraram esses achados identificando haver uma redução na PVS-ACM em fetos de pacientes diabéticas comparados com não diabéticas (8). Outra demonstrou que antes mesmo do diagnóstico de DMG entre 18-22 semanas, pacientes que no futuro teriam teste de tolerância oral à glicose (TOTG) alterado já apresentavam ao exame do Doppler redução na velocidade de fluxo sanguíneo fetal (9).

A literatura ainda carece de dados que comparem os resultados do PVS-ACM após a instituição do tratamento. Espera-se que com o prolongar da gestação haja

um aumento da viscosidade sanguínea ocasionando redução do PVS-ACM no terceiro trimestre e provável aumento de risco de hipoxemia em fetos de gestantes com DMG (7). Em se tratando de pacientes com bom controle glicêmico, essa redução do PVS-ACM seria minimizada ou até mesmo não ocorreria.

Diante dos possíveis desfechos adversos maternos e fetais resultados do constante processo de hiperglicemia, entidades médicas vêm mantendo esforços a fim de promover melhorias de saúde a esse grupo. Nos últimos anos, estudos populacionais traçaram os possíveis perfis de eventos adversos, avaliaram os melhores métodos diagnósticos, propuseram meios de manejo para controle glicêmico e também formas de avaliação de vitalidade fetal. No entanto, alguns pontos ainda precisam ser elucidados, especialmente no que tange a predição do risco de óbito fetal.

Logo, o presente trabalho propõe-se a avaliar a evolução do valor de PVS-ACM em fetos de pacientes com DMG durante o tratamento. Assim, a avaliação do PVS-ACM pode ganhar ainda mais espaço como método indireto de predição de risco de óbito fetal no acompanhamento de fetos de pacientes com DMG.

MÉTODOS

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva realizado na Maternidade Darcy Vargas (MDV) em Joinville/Santa Catarina. Os sujeitos do estudo foram fetos de gestantes com DMG avaliados através da dopplerfluxometria em 3 momentos distintos da gestação em um intervalo de 4 semanas e que realizaram acompanhamento no período de agosto de 2015 a janeiro de 2017.

A pesquisa foi desenvolvida conforme os requisitos da Resolução CNS 466/2012 sendo mantido os princípios de confidencialidade dos dados. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com anuência da maternidade apresentando número CAAE 60685622.0.0000.5363 e parecer consubstanciado concedido sob número 5.558.085. Os pesquisadores assinaram o termo de compromisso de utilização de dados.

Incluíram-se pacientes maiores de 18 anos, com gestação única entre as 17 e 36 semanas de gestação com rastreamento de DMG conforme critérios do MS. Foram excluídas pacientes com dados incompletos em prontuário, com condições que

comprometesse a circulação fetal tais como tabagismo ou hipertensão arterial sistêmica e com alterações como malformações fetais ou óbito fetal ao exame.

Os dados foram coletados de banco de dados confeccionado no ano de 2017 para estudo anterior. Analisou-se dados referentes a idade materna, peso e altura, idade gestacional (IG) conforme primeira ecografia registrada em carteira de pré-natal e índice de massa corporal (IMC) inicial e final seguindo fórmula peso/altura², tipo de tratamento sendo dieta ou medicamentoso com metformina ou insulina ou ambos, valores de hemoglobina glicada (HbA1c), média de perfil glicêmico pós prandial e resultados perinatais como peso ao nascer. Na realização do exame, extraíram-se dados referentes ao peso fetal estimado (PFE), índice de pulsatilidade (IP) da AU e da ACM e PVS-ACM.

Os exames de US foram realizados com a paciente em decúbito dorsal em repouso e na ausência de movimentos respiratórios fetais utilizando aparelho HD 7XE marca Phillips® executados por operador experiente. Os registros dos parâmetros do Doppler foram realizados com traçado automático de no mínimo 03 ondas sendo repetidos na sequência por 3 vezes e obtido a média entre as mesmas. A avaliação da ACM e AU foram executadas conforme critérios avaliativos da International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). As gestantes foram submetidas ao exame de US para registro dos dados em pelo menos 3 momentos na gestação com intervalo mínimo de 4 semanas entre os mesmos para fins comparativos.

O desfecho primário avaliado foi a evolução do valor de PVS-ACM durante o tratamento de pacientes com DMG.

Os dados foram transcritos para planilha de Microsoft Excel versão 2016. Os parâmetros da dopplerfluxometria fetal foram transformados e registrados em percentil para a IG. O PFE foi registrado conforme percentis e calculados segundo fórmula HADLOCK sendo considerados fetos grandes para idade gestacional (GIG) os maiores que o percentil 90. Os valores obtidos do PVS-ACM foram apresentados em cm/seg.

Para análise estatística, utilizou-se o software Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas através de médias e desvios-padrão e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas. As variáveis qualitativas foram avaliadas pelo Teste qui-quadrado, quando os sujeitos foram igual ou menor a 5, utilizou-se o Teste Exato de Fischer. Para as variáveis quantitativas, realizou-se o Teste de Normalidade Kolmogorov-Smirnov.

Para aquelas com distribuição normal foi utilizado teste T de Student. Para as variáveis com distribuição não normal, utilizou-se o Teste Mann-Whitney. Para as análises multivariadas, foi utilizado Teste ANOVA. Para todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores p inferiores à 0,05.

Com relação a análise dos riscos, os mesmos são mínimos. A pesquisa não prevê benefício pessoal aos participantes, mas sim um benefício global de maior entendimento quanto ao assunto, sem conflito de interesse.

RESULTADOS

Analisaram-se os dados de 33 pacientes. Com relação aos dados maternos, 18 (54,54%) pacientes apresentavam idade acima de 35 anos. O IMC inicial médio foi de cerca de 26 kg/m², com aumento de IMC ao final do acompanhamento. 8 pacientes apresentaram ganho de mais de 10 kg sendo que 12 (36,36%) apresentavam IMC acima de 30 kg/m² (39,39%) e 13 acima de 25 kg/m². A média dos valores de HbA1c no terceiro trimestre foi de 5,45 mmol/mol, sendo que somente 4 pacientes apresentaram valores acima de 5,8 mmol/mol. Referente a IG no momento do parto, 19 (57,57%) nascimentos ocorreram entre 38 e 39 semanas, 8 (24,24%) acima de 40 semanas, 2 entre 37 e 38 semanas, 2 nascimentos antes do termo, 2 pacientes foram transferidas para outras unidades para nascimento com 38 semanas e 35 semanas. O peso fetal médio ao nascer foi de aproximadamente 3280 kg e não houve casos de fetos acima dos 4 kg considerados fetal grandes para idade gestacional (GIG). Com relação a média de idade gestacional entre as participantes nas três avaliações obteve-se os valores de 27, 31 e 35 semanas respectivamente. Esses dados estão sintetizados na tabela 1.

Tabela 1: Características maternas e do recém-nascido

Características	Média (Desvio-Padrão)
Idade	32,62 (7,08)
Índice de massa corporal inicial	26,09 (9,04)
Índice de massa corporal final	30,87 (5,57)
Ganho de peso	13,06 (24,11)
Hemoglobina glicada no 3° trimestre	5,45 (0,45)
Idade Gestacional do parto	38,85 (0,97)
Peso Recém Nascido	3282,69 (310,07)
Idade Gestacional média no tempo 1	27 (3,14)
Idade Gestacional média no tempo 2	31 (3,07)
Idade Gestacional média no tempo 3	35 (3,09)

No que tange às avaliações de perfil glicêmico e o tipo de tratamento/medida realizados em 3 períodos distintos, 15 pacientes apresentaram valores abaixo de 90 mg/dl na avaliação em jejum. No tempo 3, 19 pacientes apresentaram valores glicêmicos em jejum abaixo de 90 mg/dl. A média das avaliações de glicemias pós prandiais no tempo 1, 2 e 3 foram respectivamente 128 mg/dl, 114 mg/dl e 116 mg/dl, com somente 2 pacientes no momento 3 apresentaram médias acima de 140 mg/dl. Dados apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Valores médios de perfil glicêmico em jejum e pós prandial nos três tempos de avaliação

	Tempo 1 n=33	<i>P</i> *	Tempo 2 n=33	<i>P</i> **	Tempo 3 n=33	<i>P</i> ***
Perfil Jejum	91,63 (19,43)	0,375	89,74 (16,05)	0,707	87,82 (11,87)	0,626
Perfil Pós Prandial	128,96 (30,07)	0,042	114,17 (17,90)	0,707	116,48 (19,81)	0,064

*Relação tempo 1 X Tempo 2; **Relação Tempo 2 X Tempo 3; ***Relação Tempo 1 X Tempo 3 ****Teste chi²

No tempo 1, a maior parte das pacientes realizaram apenas dieta (n=23; 69,7%) como tratamento e as demais utilizaram metformina (n=10; 30,3%). No tempo 2, houve uma mudança no padrão de tratamento com o aumento das usuárias de metformina (n= 19; 57,6%). Ao tempo 3, a associação de dieta e metformina mostrava-se como a principal linha de tratamento ainda (n= 23, 69,7%) com valor p estatisticamente significativo, havendo 1 (3%) paciente usando insulina e 2 (6%) com ambos os tratamentos medicamentosos. Dados apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Tipo de tratamento vigente nos três tempos de avaliação

Tratamento	Tempo 1 n=33	<i>P</i> *	Tempo 2 n=33	<i>P</i> **	Tempo 3 n=33	<i>P</i> ***
Dieta	23 (69,7%)	0,013	13 (39,4%)	0,108	7 (21,2%)	0,000
Metformina	10 (30,3%)	0,026	19 (57,6%)	0,614	23 (69,7%)	0,007
Insulina	0		0		1 (3,0%)	
Metformina e Insulina	0		1 (3,0%)		2 (6,1%)	

*Relação tempo 1 X Tempo 2; **Relação Tempo 2 X Tempo 3; ***Relação Tempo 1 X Tempo 3 ****Teste chi²

Referente às avaliações dos parâmetros dopplerfluxométricos nos 3 momentos distintos da gestação, os valores de IP da AU apresentaram uma redução significativa comparando tempo 1 e tempo 3. Os demais parâmetros avaliados IPp da AU, IP e IPp da ACM não demonstraram alterações significativas. Em relação ao valor de PVS-ACM, observou-se um aumento do valor comparando os tempos 1, 2 e 3 com $p < 0,05$. Estes dados estão apresentados na tabela 4 a seguir.

Tabela 4: Parâmetros dopplerfluxométricos em três tempos de avaliação

	Tempo 1 n=33	$P < 0,05^*$	Tempo 2 n=33	$P < 0,05^*$	Tempo 3 n=33	$P < 0,05^*$
PVS-ACM cm\seg	35,33 (10,83)	<0,001	43,48 (12,78)	<0,001	52,45 (11,78)	<0,001
AU IP	1,00	<0,05	1,03	No	0,87	<0,05
AU IPp	36,18 (18,86)	0,113	45,78 (23,29)	0,113	43,00 (25,31)	0,113
ACM IP	1,90	No	2,00	Do not test	1,80	Do not test
ACM IPp	43,18 (27,91)	0,56	45,42 (29,52)	0,56	49,63 (30,17)	0,56

*Relação tempo 1 X tempo 2 X tempo 3;

*ANOVA

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou o comportamento dos parâmetros de PVS-ACM em fetos de gestantes com DMG durante o tratamento. Houve um aumento dos valores de PVS-ACM no decorrer das avaliações comparados aos valores iniciais, esse aumento foi estatisticamente significativo nesta amostra. Quanto menor o PVS-ACM, mais lento é o fluxo de sangue provavelmente decorrente da hiperviscosidade sanguínea determinada pela policitemia, uma resposta adaptativa do feto ao DMG (7).

Em 2020, um estudo avaliou gestantes ainda sem diagnóstico de DMG e encontrou que apenas o valor de PVS-ACM foi significativamente menor em pacientes com DMG do que nos controles ainda no segundo trimestre da gestação antes mesmo da realização dos exames de rastreamento. Os valores diminuídos de PVS-ACM menores que 35 cm/seg podem ainda predizer o diagnóstico de DMG com uma especificidade de 78,3% (9). Além disso, estudo prévio comparou pacientes com DMG com controles e encontrou que o valor do PSV-ACM em fetos de pacientes com DMG é estatisticamente menor (8).

As características maternas como idade média mais tardia e IMC elevado ao início e final da gestação, demonstram que o grupo estudado apresentava fatores de risco para DMG. Estudos apontam que o aumento da incidência de DMG pode se dever a epidemia de obesidade e ao fato de as mulheres engravidarem acima dos 35 anos na atualidade (10). A amostra estudada apresentou em sua maioria gestantes com idade acima de 35 anos. Além disso, a maior parte das participantes apresentavam IMC considerados padrões de sobrepeso ou obesidade, respectivamente acima de 25 kg/m² e 30 kg/m², que são fatores de risco para o diagnóstico apresentado.

Obteve-se como média de HbA1c ao final do tratamento valores estabelecidos como alvos terapêuticos. Os valores médios glicêmicos em jejum e pós prandiais também são indicativos de bom controle glicêmico entre as participantes conforme critérios do MS (11). Além disso, observou-se que a IG média para nascimento vai ao encontro com os protocolos da literatura que sugerem interrupção acima das 38 semanas para pacientes DMG com bom controle e usuárias de terapia medicamentosa. O peso fetal médio ao nascer foi de cerca de 3280 kg considerado adequado para idade gestacional em gestações próximas às 38 semanas. Os dados elencados mostram que após estabelecido acompanhamento e tratamento as pacientes atingiram alvos glicêmicos adequados, possibilitando chegar ao termo e evitando fetos considerados GIG.

Na maior parte das gestantes avaliadas, a primeira linha de tratamento/manejo compreendeu a medidas dietéticas assim como estabelecido pelos protocolos nacionais e internacionais. O uso de medicações para controle dos glicêmicos foi acrescentado ao longo das avaliações, o que é esperado no manejo de DMG especialmente em se tratando das gestantes acompanhadas na unidade de alto risco. Ao terceiro momento da avaliação, este grupo em sua maioria, utilizou metformina. A

mesma segundo estudos se mostra como alternativa segura e eficaz no tratamento de DMG propondo um tratamento com melhor controle glicêmico pós-prandial, menor risco de hipoglicemia, menor ganho de peso materno e baixa taxa de falha e com resultados obstétricos e perinatais semelhantes ao uso de insulina (12, 13). Desta forma se tornou uma medicação amplamente estudada e utilizada pelo serviço da MDV.

A avaliação dopplerfluxométrica da PVS-ACM foi realizada em 3 momentos distintos da gestação com intervalo mínimo de 4 semanas. Espera-se caso não haja um adequado controle glicêmico haver uma redução do PVS-ACM progressiva tendo em vista a maior policitemia fetal. Ao estabelecer o tratamento, observou-se no presente estudo que em 4 semanas já houve melhora dos parâmetros com aumento do valor de PVS-ACM de forma significativa. Observou-se também que houve redução do valor do IP da AU de forma estatisticamente significativa comparando tempo inicial e final. Esse dado vai ao encontro dos demais estudos da literatura que evidenciaram que o IP da AU diminui à medida que a gestação progride (14). Diferentemente, o IP da ACM não mostrou diferença estatisticamente significativa nos 3 tempos. Conforme dados da literatura, esse índice pode atingir um platô especialmente entre 28 e 30 semanas (14).

Apesar dos dados apresentados terem sido coletados entre o período de agosto de 2015 a janeiro de 2017, até o momento, estudos prévios divulgados na literatura não haviam realizado a comparação da evolução do PSV-ACM durante o tratamento, sendo, portanto, inovador os resultados apresentados. No que tange a avaliação de vitalidade fetal por meio da dopplerfluxometria no DMG as controvérsias dizem respeito aos padrões dos valores especialmente do IP da AU, IP da ACM e papel da relação ACM/AU (cérebro placentária) e a capacidade de prever eventos fetais adversos. Em 2023, um estudo demonstrou que os valores de IP da ACM e a relação ACM/AU não se mostraram bons preditores de eventos adversos, já o valor de IP da AU teve maior sensibilidade para tal (15). Avaliação prévia em 2021, encontrou como resultado que o valor do PVS-ACM no grupo pacientes com DMG foi menor em relação ao controle ($p < 0,05$) e o valor do IP da AU e da ACM encontravam-se aumentados em relação ao controle ($p < 0,05$). Os dados podem indicar que há alteração fluxo arterial no DMG devido a viscosidade plasmática de modo que a resistência ao fluxo sanguíneo aumenta e a velocidade do fluxo diminui (16).

Considerando que a meia vida da hemoglobina é de cerca de 3 meses, é plausível pensar que o período de mudança do padrão de policitemia seria também de cerca de 120 dias. No entanto, a presente avaliação demonstrou que após estabelecido o tratamento em pelo menos 4 semanas já há uma mudança na hemodinâmica fetal.

Considera-se a pequena amostra uma das principais limitações apresentadas no presente estudo. Além disso, coortes estão sujeitas à vieses com relação a perda de registros dos prontuários com comprometimento dos dados. Ademais, os resultados desse estudo foram computados entre o período de agosto de 2015 a janeiro 2017, sendo realizada sua análise no presente estudo. No entanto, a literatura é escassa com relação ao tema, sendo assim os resultados apresentados apesar de coletados há 7 anos são ainda muito inovadores.

Diante dos resultados apresentados, pode-se inferir que houve redução da policitemia fetal com melhora dos parâmetros adaptativos secundários a hipoxemia crônica. Provavelmente, esses fetos apresentaram menor risco de óbito intraútero. Essa resposta adaptativa pode ser facilmente analisada e reproduzida com a avaliação do PVS-ACM, tornando o mesmo uma ferramenta de avaliação de vitalidade fetal a fim de assegurar ao obstetra que o feto avaliado não irá a óbito intraútero.

Novas propostas de estudo tais como avaliação em intervalos mais precoces do PVS-ACM devem ser consideradas. A comparação de valores entre pacientes com controle glicêmico adequado e inadequado pode corroborar ainda nossa hipótese que tal parâmetro dopplerfluxométrico demonstra de forma indireta a resposta adaptativa do feto à hipoxemia crônica.

CONCLUSÃO

No presente estudo, houve aumento dos valores de PVS-ACM no decorrer do tratamento de forma estatisticamente significativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. Elsevier; 2014 May 28;384(9945):766–81. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673614604608/fulltext>
2. Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG*. 2013 Jul;120(8):932–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530609>
3. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes — NEJM - Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707943#t=articleDiscussion>
4. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Apr;206(4):309.e1-7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3403365&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Leung WC, Lam H, Lee CP, Lao TT. Doppler study of the umbilical and fetal middle cerebral arteries in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. John Wiley & Sons, Ltd.; 2004 Oct;24(5):534–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.1730>
6. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5(6):400–5.
7. Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaidis KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Apr;166(4):1287–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1566786>
8. Dantas AMA, Palmieri ABS, Vieira MR, Souza MLR, Silva JC. Doppler ultrasonographic assessment of fetal middle cerebral artery peak systolic

- velocity in gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Feb;144(2):174-179. doi: 10.1002/ijgo.12723. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30471100.
9. Fatihoglu E, Aydin S, Karavas E, Kantarci M. Gestational Diabetes Mellitus and Early Hemodynamic Changes in Fetus. *J Med Ultrasound.* 2021 May 24;29(4):270-276. doi: 10.4103/JMU.JMU_161_20. PMID: 35127407; PMCID: PMC8772478.
 10. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 26;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342. PMID: 30373146; PMCID: PMC6274679.
 - Rane BM, Malau-Aduli BS, Alele F, O'Brien C. Prognostic Accuracy of Antenatal Doppler Ultrasound Measures in Predicting Adverse Perinatal Outcomes for Pregnancies Complicated by Diabetes: A Systematic Review. *AJOG Glob Rep.* 2023 Jun 10;3(3):100241. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100241. PMID: 37396341; PMCID: PMC10310483.
 11. 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.
 12. Picón-César MJ, Molina-Vega M, Suárez-Arana M, González-Mesa E, Sola-Moyano AP, Roldan-López R, Romero-Narbona F, Olveira G, Tinahones FJ, González-Romero S. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Nov;225(5):517.e1-517.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.229. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33887240.
 13. Bao LX, Shi WT, Han YX. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug;34(16):2741-2753. doi: 10.1080/14767058.2019.1670804. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558075.
 14. Srikumar S, Debnath J, Ravikumar R, Bandhu HC, Maurya VK. Doppler indices of the umbilical and fetal middle cerebral artery at 18-40 weeks of normal gestation: A pilot study. *Med J Armed Forces India.* 2017 Jul;73(3):232-241.

doi: 10.1016/j.mjafi.2016.12.008. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28790780; PMCID: PMC5533518.

15. Rane BM, Malau-Aduli BS, Alele F, O'Brien C. Prognostic Accuracy of Antenatal Doppler Ultrasound Measures in Predicting Adverse Perinatal Outcomes for Pregnancies Complicated by Diabetes: A Systematic Review. *AJOG Glob Rep.* 2023 Jun 10;3(3):100241. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100241. PMID: 37396341; PMCID: PMC10310483.
16. Wei Z, Mu M, Li M, Li J, Cui Y. Color Doppler ultrasound detection of hemodynamic changes in pregnant women with GDM and analysis of their influence on pregnancy outcomes. *Am J Transl Res.* 2021 Apr 15;13(4):3330-3336. PMID: 34017506; PMCID: PMC8129230.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABERG, A., RYDHSTROM, H., KALLÉN, B., KALLÉN, B., KALLEN, K. Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. **Acta Obstet Gynecol Scand.** 1997 Mar;76(3):212-7. PMID: 9093133.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes-2016 abridged for primary care providers. **Clin Diabetes.** 2016;34(1):3-21. doi: 10.2337/diaclin.34.1.3
3. BAO, L.X., SHI, W.T., HAN, Y.X. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2021 Aug;34(16):2741-2753. doi: 10.1080/14767058.2019.1670804. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558075.
4. BERNARD, L.S., RAMOS, G.A., FINES, V., HULL, A.D. Reducing the cost of detection of congenital heart disease in fetuses of women with pregestational diabetes mellitus. **Ultrasound Obstet Gynecol.** 2009;33(6):676-82.
5. BONOMO, M., CETIN, I., PISONI, M.P., FADEN, D., MION, E., TARICCO, E. *et al.* Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. **Diabetes Metab.** 2004;30:237-43.
6. 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.
7. DANTAS, A.M.A., PALMIERI, A.B.S., VIEIRA, M.R., SOUZA, M.L.R., SILVA, J.C. Doppler ultrasonographic assessment of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in gestational diabetes mellitus. **Int J Gynaecol Obstet.** 2019 Feb; 144(2):174-179. doi: 10.1002/ijgo.12723. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30471100.
8. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization guideline. **Diabetes Res Clin Pract.** 2014;103(3):341-63. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012

9. FATIHOGLU, E., AYDIN, S., KARAVAS, E., KANTARCI, M. Gestational Diabetes Mellitus and Early Hemodynamic Changes in Fetus. **J Med Ultrasound**. 2021 May 24;29(4):270-276. doi: 10.4103/JMU.JMU_161_20. PMID: 35127407; PMCID: PMC8772478.
10. GRIVELL, R.M., ALFIREVIC, Z., GYTE, G.M.L., DEVANE, D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. **Cochrane Database Syst Rev**. 2010,20(1):CD007863. 47.
11. HADARITZ, O., ZÓKA, A., BARNA, G., AL-AISSA, Z., ROSTA, K., RIGÓ, J. *et al*. Increased Proportion of Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Population in Cord Blood of Neonates Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. **Stem Cells Dev**. 2016 Jan 1;25(1):13–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4692114&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. **Int J Gynaecol Obstet**. 2002 Jul;78(1):69-77. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00092-9. PMID: 12113977.
13. HOD, M., KAPUR, A., SACKS, D.A., HADAR, E., AGARWAL, M., DI RENZO, G.C. *et al*. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. **Int J Gynaecol Obstet**. 2015;131 Suppl 3:S173-211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30007-2
14. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes — NEJM - Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707943#t=articleDiscussion>
15. LALOS, J.G., FAWOLE, B., ALFIREVIC, Z., DEVANE, D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. **Cochrane Database Syst Rev**. 2008;23(1):CD000038. 48.
16. LAPPAS, M., HIDEN, U., DESOYE, G. *et al*. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. **Antioxid Redox Signal** 2011; 15:3061.
17. LEUNG, W.C., LAM, H., LEE, C.P., LQO, T.T. Doppler study of the umbilical and fetal middle cerebral arteries in women with gestational diabetes mellitus. **Ultrasound Obstet Gynecol**. John Wiley & Sons, Ltd.; 2004 Oct;24(5):534–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.1730>

18. LIU, F., LIU, Y., LAI, Y.P., GU, X.N., LIU, D.M., YANG, M. Fetal Hemodynamics and Fetal Growth Indices by Ultrasound in Late Pregnancy and Birth Weight in Gestational Diabetes Mellitus. **Chin Med J (Engl)**. 2016 Sep 5;129(17):2109-14. doi: 10.4103/0366-6999.189057. PMID: 27569240; PMCID: PMC5009597.
19. LUCEWICZ, A., FISHER, K., HENRY, A., WELSH, A.W. Review of the correlation between blood flow velocity and polycythemia in the fetus, neonate and adult: appropriate diagnostic levels need to be determined for twin anemia-polycythemia sequence. **Ultrasound Obstet Gynecol**. 2016 Feb;47(2):152-7.
20. MARI, G., ADRIGNOLO, A., ABUHAMAD, A.Z., PIIRHONEN, J., JONES, D.C., LUDOMIRSKY, A. *et al*. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. **Ultrasound Obstet Gynecol**. 1995;5(6):400–5.
21. METZGER, B.E., BUCHANAN, T.A., COUNSTAN, D.R., LEIVA, A., DUNGER, D.BD, HADDEN, D.R. *et al*. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**. 2007;30(suppl2):S251-60.
22. METZGER, B.E., GABBE, S.G., PERSSON, B., BUCHANAN, T.A., CATALANO, P.A., DAMM, P. *et al*. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**. 2010;33(3):676-82. doi: 10.2337/dc09-1848
23. MITANCHEZ, D., ZYDORCZYK, C., SIMEONI, U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? **World J Diabetes**. 2015 Jun 10;6(5):734-43. doi: 10.4239/wjd.v6.i5.734. PMID: 26069722; PMCID: PMC4458502.
24. NEGRATO, C.A., MONTENEGRO, R.M.Jr., MATTAR, R., ZAJDENVERG, L., FRANCISCO, R.P., PEREIRA, B.G. *et al*. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. **Diabetol Metab Syndr**. 2010;2:27. doi: 10.1186/1758-5996-2-27
25. NG, M., FLEMING, T., ROBINSON, M., THOMSON B., GRAETZ, N., MARGONO, C. *et al*. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet. Elsevier**; 2014 May

28;384(9945):766–81.

Available

from:

<http://www.thelancet.com/article/S0140673614604608/fulltext>

26. PHILIPS, A.F., DUBIN, J.W., MATTY, P.J., RAYE, J.R. Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. **Pediatr Res** 1982; 16:653.
27. PICÓN-CÉSAR, M.J., MOLINA-VEGANA, M.M SUÁREZ-ARANA, M., GONZÁLEZ-MESA, E., SOLA-MOYANO, A.P., ROLDAN-LÓPEZ, R., ROMERO-NARBONA, F., OLIVEIRA, G., TINAHONES, F.J., GONZÁLEZ-ROMERO, S. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. **Am J Obstet Gynecol**. 2021 Nov;225(5):517.e1-517.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.229. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33887240.
28. PLOWS, J.F., STANLEY, J.L., BAKER, P.N., REYNOLDS, C.M., VICKERS, M.H. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **Int J Mol Sci**. 2018 Oct 26;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342. PMID: 30373146; PMCID: PMC6274679.
29. RANE, B.M., MALAU-ADULI, B.S., ALELE, F., O'NRIEN, C. Prognostic Accuracy of Antenatal Doppler Ultrasound Measures in Predicting Adverse Perinatal Outcomes for Pregnancies Complicated by Diabetes: A Systematic Review. **AJOG Glob Rep**. 2023 Jun 10;3(3):100241. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100241. PMID: 37396341; PMCID: PMC10310483.
30. REECE, E.A., HAGAY, Z., ASSIMAKOPOULOS, E., MORODER, W.M GABRIELLI, S., DEGENNARI, N. *et al*. Diabetes mellitus in pregnancy and the assessment of umbilical artery waveforms using pulsed Doppler ultrasonography. **J Ultrasound Med**. 1994;13(2):73-80
31. ROSENSTEIN, M.G., CHENGM Y.W., SNOWDEN, J.M., NICHOLSON, J.M. DOSS, A.E., CAUGHEY, A.B. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**. 2012 Apr; 206(4): 309.e1-7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3403365&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. SALVESEN, D.R., BRUDENELL, M.J., NICOLAIDES, K.H. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes

- mellitus. **Am J Obstet Gynecol.** 1992 Apr;166(4):1287–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1566786>
33. SALVESEN, D.R., BRUDENELL, M.J., NICOLAIDES, K.H. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol.** 1992 Apr;166(4):1287–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1566786>
34. SCHAEFER-GRAF, U.M., WENDT, L., SACKS, D.A., KILAVUZ, O., GABER, B., METZNER, S. *et al.* How many sonograms are needed to reliably predict the absence of fetal overgrowth in GDM pregnancies? **Diabetes Care.** 2011;34:39-43.
35. SCOTT-PILLAI, R., SPENCE, D., CARDWELL, C.R., HUNTER, A. HOLMES, V.A. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. **BJOG.** 2013 Jul;120(8): 932–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530609>
36. SLAGHEKKE, F., PASMEN, S., VEUJOZ, M., MIDDELDORP, J.M., LEWI, L., DEVLIEGER, R., FAVRE, R., LOPRIORE, E., OEPKES, D. Middle cerebral artery peak systolic velocity to predict fetal hemoglobin levels in twin anemia-polycythemia sequence. **Ultrasound Obstet Gynecol.** 2015 Oct;46(4):432-6. doi: 10.1002/uog.14925. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26094734.
37. SRIKUMAR, S., DEBANATH, J., RAVIKUMAR, R., BANDHU, H.C, MAURYA, V.K. Doppler indices of the umbilical and fetal middle cerebral artery at 18-40 weeks of normal gestation: A pilot study. **Med J Armed Forces India.** 2017 Jul;73(3):232-241. doi: 10.1016/j.mjafi.2016.12.008. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28790780; PMCID: PMC5533518.
38. TERAMO, K.A., WIDNESS, J.A. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. **Neonatology.** 2009 Jan;95(2):105–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2863306&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. TIEU, J., MIDDLETON, P., MCPHEE, A.J., CROWTHER, C.A. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. **Cochrane Database Syst Rev.** 2010 Jul 7;(7):CD007222. doi:

- 10.1002/14651858.CD007222.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2014;2:CD007222. PMID: 20614455; PMCID: PMC4161118.
40. TOPCUOGLU, S., KARATEKIN, G., YAVUZ, T. *et al.* The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers. **Diabetes Res Clin Pract** 2015; 109:104.
41. TRUJULLO, J., VIGO, A., REICHELT, A., DUNCAN, B.B., SCHMIDT, M.I. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. **Diabetes Res Clin Pract.** 2014 Sep;105(3):322-6. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.001. Epub 2014 Jun 28. PMID: 25037441.
42. WEI, Z., MU, M., LI, M., LI, J., CUI, Y. Color Doppler ultrasound detection of hemodynamic changes in pregnant women with GDM and analysis of their influence on pregnancy outcomes. **Am J Transl Res.** 2021 Apr 15;13(4):3330-3336. PMID: 34017506; PMCID: PMC8129230.

ANEXO A

Solicitação de dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido

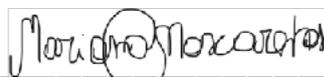
APÊNDICE B

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Mariana Celiberto Mascarenhas, pesquisador responsável pelo projeto "REDUÇÃO DO PICO DE VELOCIDADE SISTÓLICA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA EM FETOS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL NO TERCEIRO TRIMESTRE", solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO para realização deste projeto tendo em vista que o mesmo utilizará somente dados secundários obtidos a partir do estudo de material já coletado e revisão de prontuários. Os dados foram coletados em estudo realizado no ano de 2017 com pacientes que acompanharam no ambulatório de alto risco da Maternidade Darcy Vargas (MDV) em Joinville, Santa Catarina sob orientação do Professor Jean Carl Silva e de posse da pesquisadora Andrea Dantas.

Saliento que respeitarei a privacidade e o sigilo tanto dos sujeitos como dos dados confidenciais envolvidos na pesquisa e asseguro que os dados não serão divulgados. Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

Joinville, 02 de junho de 2022.



Mariana Celiberto Mascarenhas

ANEXO B

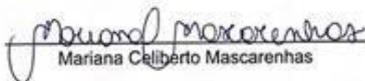
Termo de compromisso de utilização de dados

ANEXO C

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

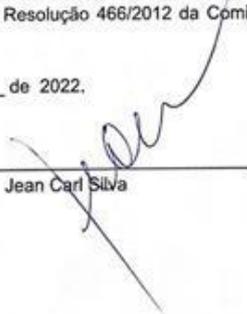
Eu, Mariana Celiberto Mascarenhas, abaixo assinado, pesquisador do projeto **REDUÇÃO DO PICO DE VELOCIDADE SISTÓLICA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA EM FETOS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL NO TERCEIRO TRIMESTRE** me comprometo a manter a confidencialidade e sigilo sobre os dados coletados nos arquivos da MATERNIDADE DARCY VARGAS bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Joinville, 02 de 05 de 2022.


Mariana Celiberto Mascarenhas

Eu, Jean Carl Silva, abaixo assinado, pesquisador do projeto **REDUÇÃO DO PICO DE VELOCIDADE SISTÓLICA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA EM FETOS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL NO TERCEIRO TRIMESTRE** me comprometo a manter a confidencialidade e sigilo sobre os dados coletados nos arquivos da MATERNIDADE DARCY VARGAS bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Joinville, 02 de 05 de 2022.


Jean Carl Silva

ANEXO C

Parecer consubstanciado do CEP – Universidade da Região de Joinville (Univille) / Parecer consubstanciado do CEP – Hospital Regional Hans Dieter Shmidt/Ses/SC.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VALOR DO PICO DE VELOCIDADE SISTÓLICA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA EM FETOS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO

Pesquisador: MARIANA CELIBERTO MASCARENHAS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60685622.0.0000.5363

Instituição Proponente: SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.558.085

Apresentação do Projeto:

O estudo (coorte retrospectiva) será realizado com dados coletados de pacientes com gestação única entre as 17 e 40 semanas com diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG) conforme critérios do Ministério da Saúde (MS), na ausência de condições que comprometeram a circulação fetal que realizaram acompanhamento no ambulatório de alto risco da Maternidade Darcy Vargas (MDV) em Joinville, Santa Catarina entre agosto de 2015 e outubro de 2016. As mesmas foram submetidas a exame de ultrassonografia (USG) obstétrica com dopplerfluxometria fetal para avaliação do PVS-ACM em dois períodos da gestação na ocasião. Dados referentes ao índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical (AU), artéria cerebral média (ACM), relação cérebro-umbilical, peso fetal estimado (PFE), circunferência abdominal (CA), índice de massa corporal (IMC), idade gestacional (IG), tipo de tratamento de diabetes, valor de hemoglobina glicada e controle glicêmico foram computados. Por meio da análise de prontuário eletrônico serão extraídos dados sobre peso fetal ao nascer, Apgar no 1º e 5º minuto e admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal. Resultados: Espera-se encontrar normalização do pico da artéria cerebral média em fetos de pacientes com DMG após controle glicêmico.

POPULAÇÃO E LOCAL DE PESQUISA- Os sujeitos do estudo são fetos de gestante com DMG conforme os critérios do MS que realizaram acompanhamento no ambulatório de gestação de alto risco na Maternidade Darcy Vargas (MDV) em Joinville/ Santa Catarina no período de agosto de

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N
Bairro: Boa Vista **CEP:** 88.227-680
UF: SC **Município:** JOINVILLE
Telefone: (47)3461-5500 **Fax:** (47)3461-5533 **E-mail:** cephrhds@gmail.com



Continuação do Parecer: 5.558.095

2015 a outubro de 2016.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO - Pacientes maiores de 18 anos, com gestação única entre as 17 e 36 semanas de gestação com diagnóstico de DMG realizado por meio da GJ no primeiro trimestre ou pelo TOTG conforme critérios do MS, na ausência de condições que comprometam a circulação fetal tais como tabagismo ou hipertensão arterial sistêmica.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO - Pacientes em que no momento do exame foram identificados alterações como malformações fetais ou óbito fetal.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRINCIPAL

•Avaliar o valor do PVS-ACM em fetos de pacientes com DMG no terceiro trimestre da gestação com controle glicêmico adequado.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

•Comparar o PVS-ACM em fetos de pacientes com DMG em dois períodos da gestação.

•Relacionar o valor do PVS-ACM ao controle glicêmico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos. Há riscos mínimos de quebra de confidencialidade. A pesquisa não prevê benefício pessoal aos participantes, mas sim um benefício global de maior entendimento quanto ao assunto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências e inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N
Bairro: Boa Vista **CEP:** 89.227-680
UF: SC **Município:** JOINVILLE
Telefone: (47)3461-5560 **Fax:** (47)3461-5538 **E-mail:** cephrds@gmail.com



HOSPITAL REGIONAL HANS
DIETER SCHMIDT/SES/SC



Continuação do Parecer: 5.558.095

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1981285.pdf	12/07/2022 18:20:37		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMESTRADO.docx	12/07/2022 19:19:54	MARIANA CELIBERTO MASCARENHAS	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	12/07/2022 19:18:57	MARIANA CELIBERTO MASCARENHAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	10/07/2022 11:08:31	MARIANA CELIBERTO MASCARENHAS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	09/07/2022 18:34:19	MARIANA CELIBERTO MASCARENHAS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	09/07/2022 18:34:10	MARIANA CELIBERTO MASCARENHAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 02 de Agosto de 2022

Assinado por:
Jaqueline Barp
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N
Bairro: Boa Vista **CEP:** 89.227-680
UF: SC **Município:** JOINVILLE
Telefone: (47)3461-5560 **Fax:** (47)3461-5538 **E-mail:** cephrds@gmail.com

Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 23/01/2024.

1. Identificação do material bibliográfico: () Tese (x) Dissertação () Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Mariana Celiberto Mascarenhas

Orientador: Jean Carl Silva

Data de Defesa: 05/12/2023

Título: DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EM TRATAMENTO: EVOLUÇÃO DO VALOR DO PICO DE VELOCIDADE SISTÓLICA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA DOS FETOS.

Instituição de Defesa: Universidade da Região de Joinville

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral (x) Sim () Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.



Assinatura do autor

Joinville, 23 de janeiro de 2024

Local/Data