

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 27/08/2023.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Caroline Baldini Prudencio

**Relação dos achados eletromiográficos dos músculos do assoalho
pélvico com os níveis de relaxina ao longo da gestação e após o parto
de mulheres com hiperglicemia gestacional e incontinência urinária
específica da gestação**

*The relation between pelvic floor electromyography and relaxin levels during
pregnancy and post-partum of women with gestational hyperglycaemic and
pregnancy specific urinary incontinence*

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Doutora em
Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa

Botucatu

2021

Caroline Baldini Prudencio

Relação dos achados eletromiográficos dos músculos do assoalho pélvico com os níveis de relaxina ao longo da gestação e após o parto de mulheres com hiperglicemia gestacional e incontinência urinária específica da gestação

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Tocoginecologia.

Thesis presented to the Botucatu Medical School, São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”, as part of the requirements for obtaining the title of Doctor in Tocogynecology.

Orientadora: Profa. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCN. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Prudencio, Caroline Baldini.

Relação dos achados eletromiográficos dos músculos do assoalho pélvico com os níveis de relaxina ao longo da gestação e após o parto de mulheres com hiperglicemia gestacional e incontinência urinária específica da gestação / Caroline Baldini Prudencio. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Angélica Mércia Pascon Barbosa

Capes: 40101150

1. Diabetes gestacional. 2. Gravidez. 3. Distúrbios puerperais. 4. Relaxina. 5. Assoalho pélvico. 6. Hiperglicemia. 6. Incontinência urinária.

Palavras-chave: Assoalho pélvico; Diabetes gestacional; Gestação; Pós-parto; Relaxina.

Caroline Baldini Prudencio

Relação dos achados eletromiográficos dos músculos do assoalho pélvico com os níveis de relaxina ao longo da gestação e após o parto de mulheres com hiperglicemia gestacional e incontinência específica da gestação

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Tocoginecologia

Orientadora: Prof^a. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa

Banca Examinadora

Prof^a. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP/Botucatu

Prof^a. Dra. Fatima Fani Fitz
Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM)

Prof^a. Dra. Patricia Driusso
Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)

Prof^a. Dra. Flávia Ignácio Antônio
Faculty of Health Sciences- University of Ottawa

Prof. Dr. Luiz Gustavo Oliveira Brito
Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP

Botucatu, de 27 de agosto de 2021

Επίγραφε

"Sou o que quero ser, porque possuo apenas uma vida e nela
só tenho uma chance de fazer o que quero.
Tenho felicidade o bastante para fazê-la doce
dificuldades para fazê-la forte,
Tristeza para fazê-la humana e
esperança suficiente para fazê-la feliz.
As pessoas mais felizes não tem as melhores coisas
elas sabem fazer o melhor das oportunidades que aparecem em seus caminhos"
"Que ninguém se engane: só se consegue a simplicidade através de muito trabalho."

Clarice Lispector

Dedicatória

Esta tese é dedicada a **todas boas energias** que me guiaram até aqui, uma grande conquista como esta é resultado de tudo aquilo que plantamos no nosso dia a dia e das boas ações que proporcionamos ao próximo. Durante todo esse processo, lembrei das palavras do meu pai e pedi para que meus anjos da guarda estivessem sempre a minha frente para me guiar, ao meu lado para me acompanhar, atrás de mim para me guardar e acima de mim para me iluminar. Então, agora agradeço por **Deus e meus anjos da guarda** não me desampararem em nenhum momento e reservarem sempre o melhor. Gostaria também de homenagear a **Nossa Senhora Desatadora dos Nós**, por abrir os melhores caminhos quando precisei.

Aos **meus pais, Bete e Francisco**, os meus maiores incentivadores e melhores amigos. Os quais eu posso contar sempre e para qualquer coisa. Sei o quanto esta conquista é importante para nós. Apesar de saber que vocês estão orgulhosos pela conquista deste título acadêmico, o tempo passa e a maturidade vem e, portanto, hoje eu que tenho muito orgulho de tudo que vocês puderam proporcionar para nossa família. Meu amor por vocês não tem limites, vocês são incríveis na minha vida. Amo vocês imensamente.

À **minha irmã Mariana**, nossa conexão é tão intensa que parece que vem de outras vidas e tomara que sim, porque quero te encontrar em muitas outras. Obrigada por ser suporte, compreensão, puxão de orelha e acima de tudo minha companheira. Você é um ser humano, mulher, irmã, filha, neta, profissional, pesquisadora, nutricionista (e tudo mais que você possa ser) fenomenal. Muito obrigada pela leveza e pela sua intensidade, pelas suas mudanças de opinião na última hora (até isso eu amo em você) e pelos seus conselhos para minha vida pessoal e acadêmica (que foram tão importantes). Vamos combinar assim, você me segue e eu te sigo por todas

nossas vidas? Te amo.

Aos **meus avós**, quem me conhece sabe o quanto importante a família é para mim e o quanto acredito que o que conquistamos são uma sucessão de ações feitas por nossos antepassados. Sou neta e bisneta de imigrantes e fico imaginando o quão feliz eles ficariam em saber que sou a primeira doutora (com doutorado) da família. Obrigada por vocês trabalharem duro para proporcionar condições para que chegássemos aqui, dedico então esta tese a vocês. Obrigada por terem me guiado, vocês são meus **verdadeiros anjos da guarda**.

Em especial, gostaria de homenagear minha **vó Lucia**, a qual perdi fisicamente no começo do meu doutorado e que faz uma falta tão imensa na minha vida. Como eu gostaria de comemorar este momento com a senhora, com aquele chazinho e crostolis que só a senhora sabia fazer. A senhora deixou muitas saudades, mas nunca será esquecida. Quero agradecer também a **tia Marli**, por se preocupar tanto comigo e transmitir tanto amor durante minha vida, você é uma mulher muito especial e talentosa “tica”, amo você, obrigada por tudo.

Agradecimientos

Não poderia deixar de agradecer minha orientadora e acima de tudo grande amiga **Profa. Angélica Barbosa**. São tantos anos de convivência que é difícil não enxergar como uma mãe postiça que a academia me presenteou. Foram tantos momentos, muitos desafios e experiências compartilhadas que é quase impossível imaginar trabalhar com alguém diferente da senhora. Sua maestria em ensinar, guiar e acolher é algo que ficará marcado na minha vida pessoal e profissional. A senhora me ensinou que com empatia, determinação e foco conseguimos driblar os percalços que encontramos quando mergulhamos neste mar de emoções que é academia. Muito obrigada por isto. Além destas qualidades que julgo raro nas pessoas, mas que na pós-graduação é quase nula em muitos orientadores, a senhora também consegue ser uma pesquisadora admirável. Me ensinou muito, oportunizou aprendizados que hoje me diferenciam como profissional e me incentivou imensamente em muitos sentidos. Muito obrigada não só pelo que faz por mim, mas também a todos a sua volta, sem distinção. A senhora é ímpar neste mundo. Aproveito também para estender meus agradecimentos à **família Barbosa e Pascon** obrigada pelos momentos que pudemos partilhar durante estes anos.

À **professora Emérita Marilza Rudge**, líder do grupo Diamater, que foi minha orientadora no mestrado e quando ingressei no doutorado. Mulher de grande determinação e rigor científico. Obrigada professora por auxiliar e apoiar as etapas da minha trajetória acadêmica. Tenho a senhora como grande inspiração. Obrigada por abrir os meus olhos para os “trens” que a vida estava deixando passar bem na minha frente e a senhora deu o empurrão para que eu pudesse entrar nele e vivenciar momentos que ficarão marcados para sempre.

À **Professora Dra. Cristiane R. Pedroni**, obrigada pela parceria de sempre. Seu auxílio no meu desenvolvimento em relação à eletromiografia foi de suma

importância na minha trajetória. Espero que nossa parceria permaneça por muitos anos. Obrigada por toda ajuda e disponibilidade.

Ao **Carlos Sartorão**, obrigada pela parceria desde o mestrado, pela troca acadêmica e pela oportunidade de ajuda na coleta de dados. Estendo o agradecimento à sua esposa Celyse e às funcionárias da Euroclínica, Deise, Leticia e Adriana por facilitarem a execução da pesquisa.

À **Fabiane A. Pinheiro**, minha amiga querida, companheira de trajetória acadêmica. Você é inspiração. Obrigada pela sintonia e amizade. Obrigada pela acolhida em tantos momentos e por me fazer sentir em casa, que saudades que eu tenho de estar mais pertinho. Agradeço aos seus filhos, **Thomaz e Tiago**, por me receberem sempre tão bem. A mãe de vocês é fabulosa.

À **Sthefanie K. Nunes**, amiga obrigada pela parceria neste desafio que é desenvolver um trabalho com eletromiografia. Por muitas vezes sem você perceber, lhe tive como espelho para não enlouquecer, você me fez enxergar que as coisas podem ser mais simples de acordo como você as encara.

À **Bruna Bologna, Raissa Escandiussi e Henrique Bassin**, obrigada amigos por trazerem leveza durante meu doutorado. Vocês são incríveis e quero sempre por perto.

Ao **meu grande amor Guilherme Nava**, como é bom partilhar minha vida com você. Você é meu melhor amigo, grande incentivador e àquele que sonha grande comigo. Obrigada por ser como você é, meu companheiro de tantos anos. Obrigada também por contribuir tanto para esta tese, tenho a sorte de ter alguém com tantas qualidades ao lado e ainda por cima um pesquisador e fisioterapeuta super competente. Suas observações e contribuições foram de suma importância para que esta tese fosse concluída. Obrigada pelas horas no carro me esperando durante

alguma disciplina, por transformar nosso intercambio para Australia muito especial, obrigada por aguentar meu mau humor quando foi preciso focar, obrigada por estar em coletas, cursos, reuniões e tantas outras tarefas extras que, por amor e companheirismo, você partilhou comigo. Você é o melhor *room mate*! O mundo é nosso, que venham as próximas aventuras juntos!

A **todos professores que participaram de toda minha formação até aqui**, a educação transforma vidas e abre janelas inimagináveis, toda minha admiração pela contribuição que dão a sociedade.

Agradeço a minha banca de qualificação, composta pelas **professoras Natalia Martinho e Cristiane Pedroni**, pela disponibilidade, atenção e sensibilidade durante a condução da minha arguição. Além das valiosas contribuições que ajudaram a moldar esta tese. **E em antecipação a minha banca de defesa**, tenho certeza que contribuirão para finalização do meu processo de aprendizagem nesta etapa.

À **Regina Moretto do “Laboratório de Métodos Imunoenzimáticos”**, você foi essencial para a realização das análises de ELISA desta tese, minha gratidão pela disponibilidade e profissionalismo. Ao **Hallur, Sofia, Rafael e Maiara**, pela disponibilidade, amizade e profissionalismo.

To **Professor Paul Hodges** and all his researcher partners, **Wolly, Rachel, Lori, Manuela**, thank you to hosted me on the lab and for the enriching academic environment, the time that I had spent in UQ was very important to my academic growth. Agradeço também as pesquisadoras brasileiras **Karine e Nathália**, pela amizade e por serem inspiração para mim, meninas vocês são incríveis até do outro lado do mundo. Além de **todos amigos** que pude fazer na passagem pela Austrália.

À toda **equipe administrativa, de limpeza e todos os funcionários** do Programa de Pós-Graduação da **Faculdade de Medicina de Botucatu**, ao

Departamento de Tocoginecologia e da **UNESP- Campus Marília**, em especial à Solange Sako pela ajuda de sempre.

Aos **funcionários das Unidades Básicas de Saúde e do Centro Especializado em Reabilitação, nosso querido CEES**, por facilitarem a execução da pesquisa e pela amizade.

A **todos meus companheiros do grupo de pesquisa Diamater**, obrigada pelas trocas científicas valiosas e pelos momentos de descontração também.

Agradeço também a dança (a dança, Carol? Você escreveu certo?), se tem uma dica que eu posso dar a você que está aqui lendo meus agradecimentos é que a vida é bem mais que a academia/pós-graduação/trabalho. Entenda que é necessário parar e fazer coisas que você ama! No meu caso é a dança, que me desconecta e me traz para o meu verdadeiro eu! Esta nota é para você leitor e para mim também. Quando me esqueço da minha verdadeira essência, a dança me faz lembrar quem eu realmente sou.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço, então à **CAPES** pelo financiamento pessoal e **FAPESP** a FAPESP pelo financiamento de projeto (**temático n 2016/01743-5**).

E enfim, e mais importante, a **todas as mulheres que participaram** desta pesquisa meu muito obrigada. Meu sonho é que a ciência trabalhe sempre em prol da melhoria e qualidade de vida de pessoas e que os resultados cheguem a todas, sem distinção. Acho muito lindo o fato de sermos um grupo majoritariamente feminino, entendendo, pensando, criando e desenvolvendo soluções para melhorar a vida de outras mulheres. Em nome do DIAMATER, nosso muito obrigada.

Lista de Figuras

Contextualização

Figura 1	Modelo conceitual integrado da tríade de investigação do <i>Diamater Study Group</i>	25
Figura 2	Comparação das análises musculares das primeiras evidências da ação miopática do diabetes nos grupos experimentais.....	27
Figura 3	Comparação de análises da matriz extracelular, morfológicas, imuno-histoquímicas entre os diferentes tipos de modelos de indução do diabetes em estudos experimentais.....	29
Figura 4	Estruturação dos achados e módulos do <i>Diamater Study Group</i>	31
Figura 5	Comparação dos achados morfológicos do músculo reto abdominal em ratas prenhes hiperglicêmicas e gestantes com diabetes mellitus gestacional.....	32

Artigo 1

Figura 1	Glazer Protocol plots showing full signal and intravaginal probe image (A), protocol segment tasks (B) and contraction time window with all performed tasks (C).....	87
Figura 2	Example EMG recording of the Flick task from a representative subject, illustrating the EMG variables used in the analyses.....	88
Figura 3	GDM women's screening, diagnosis, enrollment, follow-up analysis and reasons for signal exclusion from analysis.....	89
Figura 4	Group average and SD of the RMS EMG during the 1-sec Flick and 10-sec Hold PFM contraction tasks from Glazer protocol. Before averaging, the EMG patterns from each subject was expressed as percentage of the peak recorded during the 1-sec Flick contractions. Positive contrasts indicate that GDM < non-GDM.....	93

Artigo 2

Figura 1	Flow chart indicating the distributions of study participants according to glycaemic and continence status.....	111
Figura 2	Median \pm 25th - 75th percentiles of relaxin-2 serum concentration according to glycaemic and continence status during pregnancy...	113

Lista de Tabelas

Artigo 1

Table 1	Average participant characteristics for non-GDM and GDM groups along time-points.....	90
Table 2	Group mean \pm standard deviation (across subjects) of the parameters extracted from the EMG signals at each task of the Glazer protocol. Results are presented from the 2-way generalized linear model (GLM) using factors Group (non-GDM, GDM) and Time-Point (T1: 24–30 weeks of gestation, T2: 36–38 weeks of gestation, T3: 18-24 months postpartum) as factors, with repeated measures on Time-Point.....	91

Artigo 2

Table 1	Baseline characteristics of study participants according to glycaemic and continence status.....	112
Table 2	Urinary incontinence questionnaires and pelvic floor function according to groups.....	114
Table 3	Relaxin-2 serum concentrations regarding pelvic floor strength according to different groups stratifications.....	115

Lista de Abreviações
Português e Inglês

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

CAPES	Coordenação De Aperfeiçoamento De Pessoal De Nível Superior
DMAP	Disfunção Muscular Do Assoalho Pélvico
DMG	<i>Diabetes Mellitus</i> Gestacional
DMG-C	Diabética gestacional continente
DMG-IUEG	Diabética gestacional incontinente
Dr.	Doutor
Dra.	Doutora
EMG	Eletromiografia
FAPESP	Fundação De Amparo À Pesquisa Do Estado De São Paulo
FI	Fator De Impacto
FMB	Faculdade De Medicina De Botucatu
FMUSP	Faculdade De Medicina Da Universidade De São Paulo
GAGs	Glicosaminoglicanos
HC	Hospital Das Clínicas
IU	Incontinência Urinária
IU-EG	Incontinência Urinária Específica Da Gestação
MAP	Músculos Do Assoalho Pélvico
MEC	Matriz Extracelular
mg/dL	Miligramas Por Decilitro
MRA	Músculo Reto Abdominal
Não-DMG-C	Não-diabética gestacional continente
Não-DMG-IUEG	Não-diabética gestacional incontinente
Print	Programa Institucional De Internacionalização
SG	Semana Gestacional
TCC	Trabalho De Conclusão De Curso
TCLE	Termo De Consentimento Livre E Esclarecido
UNESP	Universidade Estadual Paulista
US	Ultrassonografia
US-3D	Ultrassonografia Tridimensional

LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

%/sec	Percentage Per Second
10-sec	Ten Seconds
1-sec	One Second
1st	First
2nd	Second
3D-US	Three-Dimension Ultrasonography
3rd	Third
60-sec	Sixty Seconds
75g- OGTT	75g Oral Glycemic Tolerance Test
A/D	Analog to Digital
BMI	Body Mass Index
CMRR	Common Mode Rejection Ratio
CV	Coefficient of Variation
dB	Decibels
ELISA	Enzyme linked immune-sorbent assay
EMG	Electromyography
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
GDM-C	Diabetic continent
GDM-PSUI	Diabetic incontinent
Hz	Hertz
ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form
ICS	International Continence Society
ISI	Incontinence Severity Index
IUGA	International Urogynecological Association
Kg	Kilogram
M	Meters
mg/dL	Miligrams Per Deciliter
mm	Millimeters
MOS	Modified oxford scale
MVC	Maximal Voluntary Contraction
Non-GDM	Non-Gestational Diabetes Group

Non-GDM-C	Non-diabetic continent
Non-GDM-PSUI	Non-diabetic incontinent
PDRC	Perinatal Diabetes Research Center
PFD	Pelvic Floor Muscle Dysfunction
PFM	Pelvic Floor Muscles
pg/mL	Picograms/deciliter
PSUI	Pregnancy-Specific Urinary Incontinence
RMS	Root Mean Square
SD	Standard Deviation
Sec	Seconds
SENIAM	Surface Electromyography for The Non-Invasive Assessment Of The Muscles
SNR	Signal-To-Noise Ratio
SST	Serum Separation Transport Tube
UI	Urinary Incontinence



Sumário

Seção 1	Contextualização	
	<i>Timeline</i> do Grupo de Pesquisa: <i>Diamater</i> Study Group.....	24
	Trajatória Acadêmica e Perspectivas Acadêmicas Futuras.....	41
	Referências.....	42
Seção 2	Resumos Expandidos	
	Resumo da Tese.....	48
	<i>Thesis Abstract</i>	56
Seção 3	Artigos	
	Artigo 1: Gestational diabetes is associated with alteration on pelvic floor muscles activation pattern during pregnancy and postpartum: Prospective Cohort using electromyography assessment	62
	Abstract.....	64
	Introduction.....	65
	Methods.....	66
	Results.....	72
	Discussion.....	75
	Conclusion.....	81
	References.....	83
	Tables and Figures.....	87
	Artigo 2: Relaxin-2, gestational diabetes, urinary incontinence, and pelvic floor muscle function: a cross-sectional study	94
	Abstract.....	96
	Introduction.....	97
	Methods.....	98
	Results.....	102
	Discussion.....	103
	Conclusion.....	106
	References.....	108
	Tables and Figures.....	111
Seção 4	Diamater Study Group	116
Seção 5	Anexos	
	Artigos Publicados Durante a Tese.....	119
	Seleção pública para função docente.....	128
	Cover Letter – Article 1.....	129
	Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa.....	130
Seção 6	Apêndices	
	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	135
	Ficha de Avaliação.....	136



Seção 1
Contextualização

Timeline do Diamater Study Group

O *Diamater Study Group* é liderado por 4 mulheres pesquisadoras, que com a aprovação de projeto Temático FAPESP (Processo nº 2016/01743-5) tornaram possível a consolidação e expansão da linha de pesquisa proveniente da tese de doutorado da professora Dra. Angélica Barbosa (2006) “Prevalência e fator de risco para incontinência urinária (IU) e disfunção do assoalho pélvico dois anos após Diabetes Mellito gestacional”. Esta linha de pesquisa deriva-se do Grupo de Pesquisa Acadêmico “Diabetes e Gravidez - Clínico e Experimental” que é liderado pela professora Dra. Emérita Marilza Rudge desde a década de 80 e está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB/UNESP.

A principal característica do *Diamater Study Group* é o modelo de abordagem translacional, no qual a partir de achados clínicos, há exploração da temática em modelos experimentais para que possam ser replicados e confirmados clinicamente. Décadas de pesquisa relacionadas as técnicas de indução experimental do diabetes, propiciaram que etapas importantes fossem adaptadas para o início da investigação pré-clínica acerca da associação da disfunção muscular do assoalho pélvico (DMAP), incontinência urinária específica da gestação (IU-EG) e *diabetes mellitus* gestacional (DMG) (figura 1). O principal desafio inicial, foi o estabelecimento do tempo de exposição e intensidade necessários para mimetizar o ambiente hiperglicêmico semelhante ao DMG no tecido muscular. Esta seção foi idealizada para demonstrar a *timeline* de publicações do grupo e oferecer arcabouço cronológico e introdução a justificativa da presente tese.

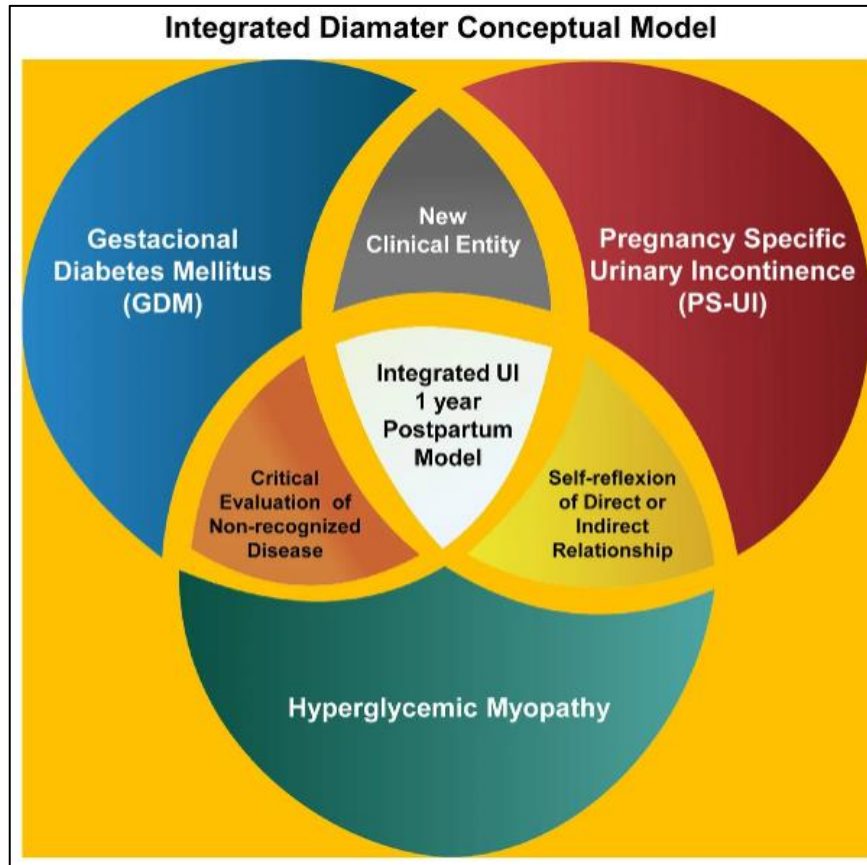


Figura 1. Modelo conceitual integrado da tríade de investigação do *Diamater Study Group*. Fonte: Rudge et al., 2020 (1).

O estudo clínico proveniente da dissertação de mestrado (2004) de **Barbosa, AM et al., publicado em 2013**, “*Prevalence of urinary incontinence and pelvic floor muscle dysfunction in primiparae two years after cesarean section: cross-sectional study*” embora não com enfoque no DMG, foi precursor para as próximas investigações. Neste estudo, o principal achado foi que a IU-EG foi determinante para IU pós-parto (OR: 8.675; IC 95%: 3,027-24,324). Além disso, a cesárea eletiva foi fator protetor para a IU pós-parto (2).

Os resultados do **estudo clínico** da tese de doutorado (2006) de **Barbosa, AM et al.**, foram publicados no artigo, “*Urinary incontinence and vaginal squeeze pressure two years post-cesarean delivery in primiparous women with previous gestational*

diabetes mellitus”, e identificou que, quando comparado com não-diabéticas, as mulheres com DMG apresentaram prevalência maior de IU-EG (50,8% vs. 31,6%) e que esta prevalência permaneceu elevada após 2 anos de parto cesárea (44.8% vs. 18.4%). A função muscular avaliada pela perineometria dois anos após o parto em mulheres com DMG prévio, foi significativamente diminuída em relação as não-diabética, sendo que, o aumento do ganho materno e peso do recém-nascido foram fator de risco para esta diminuição. Além disso, idade materna, IU-EG e força muscular diminuída (OR 20,416; IC 95%: 3,548; 117,479) foi apontado como fator de risco para IU mesmo após 2 anos depois de parto cesariana. O DMG em modelo de análise logística multivariada foi fator de risco para IU-EG (OR 2,26; IC 95%: 1,116-4,579) (3).

Aprofundando o conhecimento obtido dos achados de Barbosa, a dissertação (2010) e tese (2014) de **Marini G.** e dissertação de **Piculo F.** (2013) deram início a **etapa translacional** do grupo de pesquisa direcionando as pesquisas da área clínica para a **pré-clínica** ("*bedside to bench*"). O primeiro artigo oriundo da pesquisa experimental foi **publicado** por **Marini G et al.**, e foi composto por 4 grupos de estudo: ratas virgens não-diabéticas, ratas prenhes não-diabéticas, ratas virgens diabéticas e ratas prenhes diabéticas. Esta composição de grupos foi importante para estabelecer o nível de interação entre diabete, prenhez e dano muscular, controlando assim o risco de possíveis vieses de interpretação. Análises morfológicas e de imuno-histoquímica foram realizadas para diferenciar fibras *slow* and *fast*. É possível observar nos resultados (figura 2) que houve deterioração progressiva da musculatura esquelética periuretral das ratas, sendo que a presença da prenhez ou da hiperglicemia não concomitante com a prenhez promove alterações negativas. No entanto, quando se associa prenhez e hiperglicemia os efeitos são muito mais intensos, caracterizados

por atrofia, adelgaçamento, desorganização e rompimento associado à perda de localização anatômica normal e alteração na proporção das fibras rápidas e lentas (4).

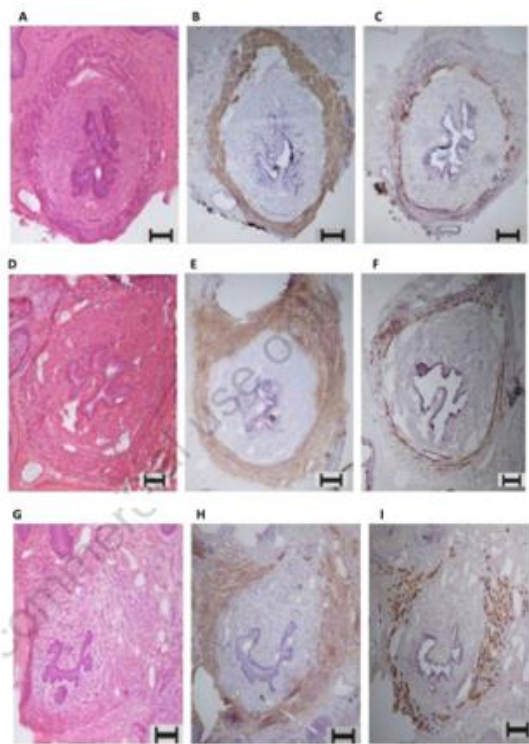


Figure 2. Microphotographs of transverse section of the urethra in virgin group (A, B, C), pregnant group (D, E, F), diabetic virgin group (G, H, I). H&E stained (H&E); immunohistochemical staining to visualize fast (FAST) and slow (SLOW) myosin heavy chain (MHCf, MHCs) in the striated muscle fibers. Scale bar, 100 μ m.

Table 1. Semi-quantitative analysis of slow and fast fibers according the presence of each type of fiber throughout circumference of the layer; thickness of the muscle fiber layer; the degree to which the layers maintained a normal anatomic localization; fast index; slow index; and fast:slow index in each group.

Groups	Virgin	Pregnant	Diabetic virgin	Diabetic pregnant
Fast throughout circumference/ thickness/ normal anatomic localization	++++/++++/++++	++++/++++/++	+++/++++/+	+++/+++/+
Slow throughout circumference/ thickness/ normal anatomic localization	++++/+/++++	++++/+/++	+++/+++/+	+++/+++/+
Fast index	64	32	12	9
Slow index	16	8	9	6
Fast:Slow index	4:1	4:1	1.5:1	1.5:1

Figura 2. Primeira evidência da ação miopática do diabetes, a partir da observação das análises musculares de diferentes grupos experimentais. *Fonte: Marini et al., 2011 (4).*

Colaborando para **refinar o modelo experimental do DMG**, o artigo de **Piculo F. et al. em 2014**, atentou-se ao fato de que no artigo anterior publicado pelo grupo, a hiperglicemia mimetizada no modelo experimental foi compatível com taxas glicêmicas do Diabetes Mellitus Tipo 1 descontrolado e, portanto, não refletiu os valores glicêmicos de mulheres com DMG. A partir de protocolo de indução do diabetes moderado, o qual reproduziu de forma mais fidedigna os valores glicêmicos encontrados no DMG, foram realizadas análises musculares acrescidas de análise da

matriz extracelular (MEC), devido sua importância no mecanismo de continência urinária. Os achados deste estudo apresentam que as fibras uretrais são finas, desorganizadas e atroficas, com aumento do colágeno na área do músculo estriado, aumento dos vasos sanguíneos, diminuição da área do urotélio, acúmulo de mitocôndrias subsarcolemais e intermiofibrilares, aumento das gotículas lipídicas e mais grânulos de glicogênio. Das descobertas mais significativas a colocalização de fibras rápidas e lentas e diminuição constante na proporção de fibras rápidas em relação as lentas, se destacam. Na MEC, foram encontradas fibrose/deposição de fibra de colágeno associada à atrofia muscular (5).

Entre 2011 e 2014, como **estratégia de comunicação científica** nacional foram publicados artigos em língua portuguesa para divulgar *briefing* dos achados relacionados ao risco aumentado de IU-EG e IU pós-parto relacionado ao DMG e aos achados experimentais preliminares caracterizando a miopatia diabética gestacional (6–8).

Avanços relacionados à metodologia e interpretação dos resultados da fase pré-clínica foram estabelecidos com **parcerias internacionais**, dentre elas, a Universidade *Case Western Reserve*. **Em 2016 Marini et al.** publicaram resultados do estudo sobre os efeitos na musculatura estriada periuretral de ratas, em relação a **interação intensidade hiperglicêmica versus tempo de exposição**. Dois grupos foram estudados em comparação ao controle (não-diabético): diabetes grave *short-term* (120 and 300mg/dl) e diabetes moderado *long-term* (>300 mg/d). Os resultados expressos na tabela 2 demonstram que em ambos os grupos de estudo houve deterioração da composição muscular. Especificamente o diabetes moderado *long-term* ocasionou aumento da fibrose uretral e maior número de alterações ultra

estruturais. Em contraste, diabetes grave de *short-term* está associado à atrofia muscular (figura 3) (9).

Control	Long-term mild diabetes	Short-term severe diabetes
Pathological analysis (Fibrosis)		
Minimal	Minimal	Minimal
Minimal to moderate	Minimal to moderate	Minimal to moderate
	Moderate	Moderate
	Severe	
Morphometric analysis		
Well-organized tissue	↑↑↑ Total collagen area ↓ Striated muscle area	↓ Total collagen area ↓↓ Striated muscle area ↑↑ Blood vessels
Immunohistochemical		
Fast myosin heavy chain isoform predominantly	Loss of specific localization for each fiber type	Loss of specific localization for each fiber type
Fast fibers present throughout the outer circular layer	Greater quantity of slow fibers in the inner layer	Greater quantity of slow fibers in the inner layer
Slow fibers present throughout the inner circular layer	Significantly decreased of fast fibers	Significantly decreased of fast fibers
Ultrastructural analysis		
Well-organized myofibrils	↑↑ Interstitial collagen	Centrally myonuclei presence
Collagen normally distributed	↑↑ Lipid droplets ↓ Mitochondria ↓ Glycogen granules	

Figura 3. Comparação de análises da matriz extracelular, morfológicas e imunohistoquímicas entre os diferentes tipos de modelos de indução do diabetes em estudos experimentais. *Fonte: Marini et al., 2016 (9).*

Em 2017 foi publicado **artigo dedicado à composição da MEC** devido sua importância no suporte do sistema geniturinário e na transmissão de força, manutenção e reparação da fibra muscular. **Marini et al.** analisaram a distribuição e quantificaram os principais componentes estruturais da MEC, como colágenos tipo I e III, a relação do colágeno tipo I/III e glicosaminoglicanos (GAGs), na musculatura periuretral em **ratas prenhes hiperglicêmicas** (10). Os achados deste estudo demonstram que, em ratas prenhes hiperglicêmicas, o músculo estriado uretral apresenta-se diminuído e envolvido com mais tecido conjuntivo, evidenciado pela mudança na organização das fibrilas de colágeno, aumento na proporção relativa do colágeno tipo I/III e diminuição nos níveis de GAGs totais.

Estas últimas publicações citadas foram fruto de dissertação e doutorado de componentes do *Diamater Study Group*. Voltando **na linha do tempo em 2015**, devido aos achados parciais dos estudos anteriores iniciou-se a **investigação do impacto da hiperglicemia no músculo reto abdominal (MRA)** de ratas prenhas, sendo que os resultados provenientes deste estudo foram tema do **mestrado de Vesentini, G**. A investigação desta musculatura justificou-se pela ação sinérgica que estes músculos desempenham no processo de continência e pela viabilidade de, posteriormente, justificar a realização de biópsia do MRA de gestantes, por meio da coleta de retalho no momento da cesárea.

Os **resultados de seu mestrado** foram **publicados** no artigo **“Morphological changes in rat rectus abdominis muscle induced by diabetes and pregnancy”**, este estudo incluiu 6 grupos de ratas: virgem, prenhe não diabético, diabetes moderado *long-term*, diabetes moderado *long-term* prenhe, diabetes grave de *short-term*, diabetes grave de *short-term* prenhe, e, portanto, foi possível isolar a ação da gestação e diabete sobre os músculos, assim como a relação entre intensidade e exposição. Em relação aos resultados, as ratas prenhas com diabetes moderado *long-term* e ratas grávidas diabetes grave de *short-term* apresentaram fibras rápidas diminuídas e fibras lentas aumentadas, áreas interrompidas do sarcômero, mitocôndrias intermiofibrilares e figuras de mielina no MRA. O diabetes e a gravidez induzem a transformação intramuscular e a reorganização do MRA por meio da troca de tipo de fibra ajustando sua arquitetura de acordo com a intensidade e a duração hiperglicêmica durante a gravidez (11).

Seguindo a linha do tempo, **em 2016 após a consolidação** dos dados provenientes dos estudos de Barbosa AMP., Piculo F., Marini G e Vesentini G., foi

aprovado o projeto temático FAPESP (2016/01743-5) que possibilitou a **translação dos estudos experimentais para a clínica** ("bench to bedside"). Iniciou-se então, a investigação clínica da miopatia diabética gestacional por meio de análises morfológicas, moleculares, hormonais e/ou funcionais, potenciais marcadores para explicação da tríade DMAP, IU-EG e DMG, sendo que o **Study Protocol publicado** explica detalhadamente a metodologia empregada. Esta **fase clínica é um dos braços** que compõe o projeto temático que ainda conta com fase pré-clínica relacionada à primeira proposta de intervenção. Há ainda mais dois módulos em andamento concomitantes: **módulo pré-clínico** que propõe tratamento da miopatia diabética gestacional por meio do biodevice para regeneração muscular induzida por células tronco mesenquimais, e o **módulo de revisão sistemática** (figura 4).

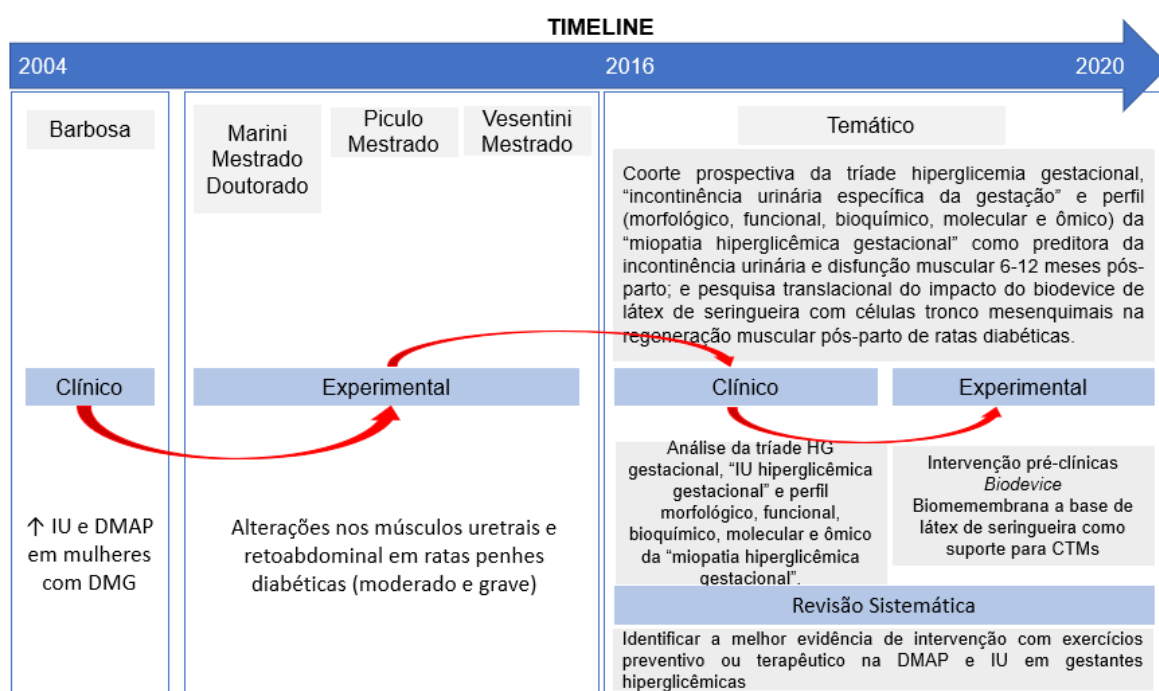


Figura 4. Estruturação dos achados e módulos do *Diameter Study Group*. Fonte: Projeto temático Diameter.

Desde então, mestrandos, doutorandos e pós-doutorandos desenvolvem pesquisas nos módulos do temático. Aprofundando o conhecimento sobre a miopatia diabética gestacional, o doutorado de Vesentini demonstrou os primeiros resultados relacionados a miopatia diabética gestacional no MRA de gestantes com DMG. Os retalhos musculares foram coletados durante o parto cesariana. Os resultados publicados demonstraram que, em análise comparativa entre o modelo animal e gestantes, a hiperglicemia foi capaz de produzir efeitos deletérios estruturais no MRA em ambos. O DMG modifica a quantidade dos tipos de fibras do MRA e diminui a área de fibra rápida. Embora o hiperglicêmico modelo animal e DMG tenham mostrado mudanças semelhantes no número de fibras rápidas, área de fibras rápidas e número de fibras lentas, a área de colágeno em DMG mostrou diminuição. Tomados em conjunto, nossos resultados demonstram que o MRA é vulnerável a mudanças na arquitetura histológica devido ao DMG em humanos. As alterações no padrão das fibras musculares do MRA poderiam influenciar sua funcionalidade tanto em ratos com diabetes moderado quanto mulheres com DMG. A figura 5 demonstra alterações morfológicas comparando os achados experimentais e clínicos (12).

Morphological changes in the RAM of pregnant rats and women with diabetes.		
	MHP (rats) (Vesentini et al., 2018)	GDM (women)
Collagen area	Ns	↓
Fiber type area	↓ FAST	↓ FAST
	↑ SLOW	↓ SLOW
Fiber type number	↓ FAST	↓ FAST
	↑ SLOW	↑ SLOW

Figura 5. Comparação dos achados morfológicos do músculo reto abdominal em ratas prenhes hiperglicêmicas e gestantes com diabetes mellitus gestacional.

Fonte: Vesentini et al., 2020 (12). MHP: mild hyperglycemic pregnant; GDM: gestational diabetes mellitus; Ns: not significant.

Os dois artigos subsequentes são provenientes dos achados das teses de Vesentini, G (2015-2019) e Piculo, F (2014-2017), nos quais foram incluídas análises estratificadas por grupos de acordo com presença de hiperglicemia e de IU-EG. No artigo *“Deleterious effects of gestational diabetes mellitus on the characteristics of the rectus abdominis muscle associated with pregnancy-specific urinary incontinence”*, o grupo não-DMG com IU-EG, apresentou diminuição da expressão, área de colágeno e da área de fibra lenta e rápida. O grupo DMG sem IU-EG aumentou o número de fibras lentas e os núcleos localizados centralmente e diminuiu o número e a área das fibras rápidas, além da área das fibras lentas em relação aos grupos não-DMG. As gestantes com DMG e IU-EG mostraram aumento de núcleos localizados centralmente, diminuição da área e conteúdo de colágeno, número e área de fibra rápida e expressão e área de fibra lenta. Além de alterações ultra estruturais nas fibras musculares, como numerosas estruturas mieloides, desorganização do sarcômero e mitocôndrias morfologicamente anormais (13).

O artigo *“Pregnancy-specific urinary incontinence in women with gestational hyperglycaemia worsens the occurrence and severity of urinary incontinence and quality of life over the first year postpartum”* avaliou mulheres em 5 momentos: 24-28, 34-38 semanas gestacionais (SG), 24-48 horas, 6 semanas e 6-12 meses pós-parto. Todas as participantes do estudo apresentavam IU-EG no momento da inclusão (24-28 SG) e os 2 grupos estudados foram diferenciados pela presença ou ausência do DMG. Sendo assim, os resultados demonstraram que a prevalência geral de IU-EG foi de 54,1%, sendo que a prevalência entre as não-diabéticas foi de 43,3% e 56,7%

nas mulheres com DMG. Durante os dois momentos da gestação a IU-EG é mais severa ($p=.000$) e tem impacto maior no grupo hiperglicêmico, devido ao maior volume ($p<.002$), maior frequência ($p<.001$) e maior impacto na qualidade de vida ($p<.001$). Esta característica no grupo DMG persiste até 1 ano após o parto (14).

Na **sequência cronológica, em 2017** os primeiros resultados de dissertações com objetivo de investigar o comportamento funcional dos MAP de gestantes foram descritos e se encontram na sequência. **Sartorão Filho, C. et al.** publicaram os **resultados de coorte prospectiva** em 2 momentos da gestação (segundo e terceiro trimestres), que caracterizaram a **biometria dos MAP** por meio da ultrassonografia (US) tridimensional (3D) (**US-3D**). Os resultados demonstraram que em gestantes com DMG houve aumento na área hiatal, diminuição do diâmetro póstero-anterior e redução da espessura do músculo elevador do ânus (15). Complementando os achados de Sartorão, advindos de avaliação durante o repouso dos MAP, **Pinheiro F.** apresentou em sua **dissertação** a proposta metodológica de avaliar a contração e distensão (valsalva) dos MAP e além de índice relativos ao repouso chamados de **índice de contratilidade** e **distensibilidade** e o índice de **mobilidade** que é relativo à diferença de medida entre contração e distensão. O grupo DMG quando comparado ao não-DMG apresenta diminuição no índice de contratilidade, índice de distensibilidade e índice de mobilidade ($p=.000$; $p=.000$ e $P=.000$, respectivamente), o que significa que ao tentar contrair os MAP o grupo DGM tem menor capacidade de fechamento da área hiatal e que ao realizar a distensão por meio da valsalva apresentam dificuldade no aumento dos diâmetros, assim como redução na excursão total dos MAP (mobilidade), demonstrando que os MAP apresentam maior rigidez ao final da gestação e menor capacidade funcional.

Prudencio CB et al. publicaram o artigo *“Negative impact of gestational*

diabetes mellitus on progress of pelvic floor muscle electromyography activity: Cohort study.”, por meio da **eletromiografia dos MAP**. Este estudo demonstra que houve diminuição progressiva do recrutamento muscular entre o segundo e terceiro trimestre relacionados as contrações sustentadas por 10 segundos e que o nível de atividade basal dos MAP também diminuiu entre momentos no grupo com DMG (16). Paralelamente, **em 2018, Kenickel, SN** utilizou o questionário “**Inventário da resposta sexual na gestação**” (17,18) desenvolvido e validado sob orientação da professora Marilza Rudge e Angélica Barbosa em 2009 para avaliar o impacto do DMG na função sexual de gestantes. As participantes com DMG e não-DMG se apresentavam pareadas em relação a **função sexual antes da gestação. Durante a gestação** o grupo DMG apresentou pontuação composta PSRI menor que 50, indicando risco de diminuição da função sexual quando comparadas com o controle. Após o diagnóstico de DMG e o tratamento proposto, as diferenças foram significativas ($p < 0,0001$) em relação a frequência, excitação, orgasmo, satisfação e escore de dispareunia (19). Este estudo clínico demonstrou que, além da IU-EG e IU pós-parto, outras disfunções relacionadas com a DMAP podem acontecer e impactar a vida deste grupo de mulheres.

Outra pesquisa traz conhecimento acerca das repercussões sistêmicas para o binômio, como na **dissertação de Pascon T (2019)**, que demonstrou **impacto no desenvolvimento do esmalte dos dentes de crianças**, filhos de mães com histórico de DMG (20).

Neste momento da linha do tempo, no **eixo clínico do grupo** relacionado com marcadores funcionais da miopatia diabética gestacional, encontra-se **esta tese**. A partir dos conhecimentos prévios experimentais e clínicos, que indicam o comprometimento dos MAP durante a gestação complicada pelo DMG, os resultados

que serão apresentados direcionarão o entendimento do processo de comprometimento funcional dos MAP no segundo e terceiro trimestre gestacional até 18-24 meses pós-parto. É amplamente difundido que o treino muscular do assoalho pélvico é efetivo para tratamento e prevenção da IU-EG. No entanto, faltam estudos básicos de fisiopatologia que empreguem métodos objetivos que possam delinear o comportamento dos MAP ao longo da gestação e seu processo de recuperação no pós-parto, uma vez que sua função tem ligação com a presença ou ausência de disfunções, como a IU (3,21,22). Na literatura há lacuna no conhecimento da relação entre gestação sem comorbidades e a função dos MAP ao longo da gestação, bem como no seguimento após o parto. Nos grupos com DMG o assunto é inédito considerando a análise dos MAP por EMG ao longo da gestação e no seguimento após o parto.

Além disso, outros marcadores bioquímicos podem estar envolvidos no processo. A relaxina é um hormônio da superfamília da insulina e está relacionado à manutenção da gestação e com as principais adaptações gravídicas, atuando sobre diversos sistemas, mais especificamente sobre o sistema cardiovascular, tecido conectivo e muscular. (23) A literatura demonstra que gestantes com diagnóstico de diabetes clínico e DMG apresentaram níveis de relaxina aumentados em relação a gestantes não-diabéticas independente do trimestre (24,25). O mecanismo deste aumento em sua concentração ainda não foi esclarecido e parece estar relacionado com ajustes da própria gestação complicada pelo diabete (26). Embora a temáticas gestação hiperglicêmica, IU e relaxina serem tratadas na literatura, os estudos apresentam os resultados separadamente e não há estudos que inter-relacionem os três fatores.

Com o propósito de preencher parte destas lacunas do conhecimento esta

Tese apresenta 2 artigos com análises inéditas. No artigo 1, estão apresentados resultados de estudo coorte da gestação até o parto, no qual foram analisados o recrutamento dos MAP durante protocolo padronizado de EMG. O artigo 2 demonstra a interação entre relaxina, função dos MAP, IU-EG e DMG, uma vez que embora seja amplamente difundido que este hormônio tem relação com ocorrência de IU-EG, justificado pela sua ação negativa sobre a função dos MAP, não foram encontrados estudos com metodologia consistente para avaliar o grau de interação entre as variáveis.

Referências

1. Rudge MVC, Souza FP, Abbade JF, Hallur RLS, Marcondes JPC, Piculo F, et al. Study protocol to investigate biomolecular muscle profile as predictors of long-term urinary incontinence in women with gestational diabetes mellitus. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020 Dec 19;20(1):117. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-2749-x>
2. Barbosa AMP, Marini G, Piculo F, Rudge CVC, Calderon IMP, Rudge MVC. Prevalence of urinary incontinence and pelvic floor muscle dysfunction in primiparae two years after cesarean section: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(2):95–9.
3. Barbosa A, Dias A, Marini G, Calderon I. Urinary incontinence and vaginal squeeze pressure two years post-cesarean delivery in primiparous women with previous gestational diabetes mellitus. *Clinics*. 2011;66(8):1341–5.
4. Marini G, Pascon Barbosa AM, Damasceno DC, Michelin Matheus SM, De Aquino Castro R, Castello Girão MJB, et al. Morphological changes in the fast vs slow fiber profiles of the urethras of diabetic pregnant rats. *Urogynaecologia*. 2011 Jul;25(1).
5. Piculo F, Marini G, Barbosa AMP, Damasceno DC, Matheus SMM, Felisbino SL, et al. Urethral striated muscle and extracellular matrix morphological characteristics among mildly diabetic pregnant rats: translational approach. *Int Urogynecol J*. 2014 Mar;25(3):403–15.
6. Marini G, Piculo F, Barbosa AMP, Damasceno DC, Matheus SMM, Rudge MVC. Importância do modelo animal para testar hipóteses sobre a fisiopatologia do binômio diabetes e incontinência urinária feminina. *Sci Med (Porto Alegre)*. 2011;21(4):191–5.
7. Rudge MVC, Piculo F, Marini G, Damasceno DC, Calderon IMP, Barbosa AP. Pesquisa translacional em diabetes melito gestacional e hiperglicemia gestacional leve: conhecimento atual e nossa experiência. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2013 Oct;57(7):497–508. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000700001&lng=pt&tlng=pt
8. Marini G, Rinaldi J de C, Damasceno DC, Felisbino SL, Rudge MVC. Alterações da matriz extracelular causadas pelo diabetes: o impacto sobre a continência urinária. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 2014 Jul;36(7):328–33. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032014000700328&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
9. Marini G, Piculo F, Vesentini G, Barbosa AMP, Damasceno DC, Matheus SMM, et al. Effects of short-term severe and long-term mild STZ-induced diabetes in urethral tissue of female rats. *Neurourol Urodyn*. 2016 Mar;n/a-n/a.
10. Marini G, Piculo F, Vesentini G, Damasceno DC, Delella FK, Calderon IMP, et al. The influence of hyperglycemia on the remodeling of urethral connective tissue in pregnant rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Feb;221:81–8.
11. Vesentini G, Marini G, Piculo F, Damasceno DC, Matheus SMM, Felisbino SL, et al. Morphological changes in rat rectus abdominis muscle induced by diabetes and pregnancy. *Brazilian J Med Biol Res*. 2018 Mar;51(4).
12. Vesentini G, Barbosa AMP, Damasceno DC, Marini G, Piculo F, Matheus SMM,

- et al. Alterations in the structural characteristics of rectus abdominis muscles caused by diabetes and pregnancy: A comparative study of the rat model and women. Li L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Apr 3;15(4):e0231096. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0231096>
13. Vesentini G, Barbosa AMP, Floriano JF, Felisbino SL, Costa SMB, Piculo F, et al. Deleterious effects of gestational diabetes mellitus on the characteristics of the rectus abdominis muscle associated with pregnancy-specific urinary incontinence. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Aug;166:108315. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822720305672>
 14. Piculo F, Marini G, Vesentini G, Morceli G, Damasceno DC, Sobrevia L, et al. Pregnancy-specific urinary incontinence in women with gestational hyperglycaemia worsens the occurrence and severity of urinary incontinence and quality of life over the first year post partum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020 Sep;252:336–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211520304036>
 15. Sartorão Filho CI, Pinheiro FA, Prudencio CB, Nunes SK, Takano L, Enriquez EMA, et al. Impact of gestational diabetes on pelvic floor: A prospective cohort study with three-dimensional ultrasound during two-time points in pregnancy. *Neurourol Urodyn* [Internet]. 2020 Aug 28;nau.24491. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.24491>
 16. Prudencio CB, Rudge MVC, Pinheiro FA, Sartorão Filho CI, Nunes SK, Pedroni CR, et al. Negative impact of gestational diabetes mellitus on progress of pelvic floor muscle electromyography activity: Cohort study. Palatnik A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Nov 7;14(11):e0223261. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0223261>
 17. Rudge C, Calderon I, Almeida A, Piculo F, Rudge M, Barbosa A. Score Establishment and Brazilian Portuguese version of the Pregnancy Sexual Response Inventory (PSRI). *Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 Jun 6;40(06):322–31. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1656536>
 18. Rudge CV, Calderon IM, Dias A, Lopes GP, Barbosa AP, Maestá I, et al. Design and validity of a questionnaire to assess sexuality in pregnant women. *Reprod Health* [Internet]. 2009 Dec 29;6(1):12. Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-6-12>
 19. Nunes SK, Rudge CVC, Quiroz SCBV, Hallur RL, Prudencio CB, Pinheiro FA, et al. Impact of Gestational Diabetes Mellitus on Sexual Function: A Case–Control Study. *J Women’s Heal* [Internet]. 2020 Sep 1;29(9):1216–25. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2019.7794>
 20. Pascon T, Barbosa AMP, Cordeiro RCL, Bussaneli DG, Prudencio CB, Nunes SK, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus increases developmental defects in the enamel of offspring. *PLoS One*. 2019;14(2).
 21. Van Geelen H, Ostergard D, Sand P. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques. Vol. 29, *International Urogynecology Journal*. Springer London; 2018. p. 327–38.
 22. Barbosa AMP. Prevalência e fator de risco para incontinência urinária e disfunção do assoalho pélvico dois anos após Diabete Melito gestacional. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2007 Apr;29(4).
 23. Goldsmith LT, Weiss G. Relaxin in Human Pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*

- [Internet]. 2009 Apr;1160(1):130–5. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2008.03800.x>
24. Alonso Lopez Y, Dereke J, Landin-Olsson M, Strevens H, Nilsson C, Hillman M. Plasma levels of relaxin-2 are higher and correlated to C-peptide levels in early gestational diabetes mellitus. *Endocrine* [Internet]. 2017 Sep 29;57(3):545–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-017-1354-x>
 25. Zaman I, Swaminathan R, Brackenridge A, Sankaralingam A, McGowan B. Assessment of relaxin levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Endocr Abstr*. 2014 Apr;
 26. Bani D, Pini A, Ka-Sheng Yue S. Relaxin, Insulin and Diabetes: An Intriguing Connection. *Curr Diabetes Rev*. 2012 Jul;8(5):329–35.

Trajetória acadêmica

A minha história com a pesquisa iniciou-se na graduação em fisioterapia na UNESP de Marília (2009-2012), onde participei de projetos de extensão e de pesquisa em diversas áreas como cardiologia, respiratória e no 3º ano da graduação resolvi explorar a área de saúde da mulher. Durante a execução do meu trabalho de conclusão de curso (TCC) que resultou, posteriormente, no artigo intitulado “*Evolution of female urinary continence after physical therapy and associated factors*”, percebi o quanto problemas uroginecológicos afetam a vida de mulheres e a partir de então o tema saúde da mulher se tornou de grande interesse.

Quando entrei na graduação já tinha a vontade de seguir carreira acadêmica e de pesquisa, mas ao chegar ao 4º ano notei que precisava encontrar uma linha de pesquisa que me despertasse interesse, uma vez que a atuação da fisioterapia é bastante ampla. Decidi então, ampliar meus conhecimentos cursando a especialização em fisioterapia na saúde da mulher no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), no qual tive contato com gestantes de alto risco no maior complexo hospitalar da América Latina. Neste tempo, me aproximei muito da área de uroginecologia e percebi que a maior parte das mulheres relatavam que os sintomas haviam aparecido a partir da gestação e que a grande maioria apresentava ou apresentou comorbidades durante a gestação. Neste momento conversei com a professora Angélica que me orientou sobre sua linha de pesquisa, a qual tinha semelhanças com o que gostaria de estudar.

Iniciei o mestrado no PPG-GOM em 2014 e concluí em 2016, e a dissertação resultou na publicação do artigo “*Negative impact of gestational diabetes mellitus on progress of pelvic floor muscle electromyography activity: Cohort study*”. Durante o

período do mestrado tive oportunidade de acompanhar e colaborar na elaboração do Projeto Temático Diamater, tendo sido uma experiência de grande privilégio e crescimento profissional participar de todos os trâmites envolvidos na submissão. Além disso, durante este período foi oportunizado a conexão com diversos pesquisadores nacionais e internacionais, possibilitando a ampliação da rede de colaboradores. Durante todo este período ampliei minha formação científica extracurricular, oportunizado pelas professoras Marilza Rudge (orientadora) e Angélica Barbosa (orientadora).

Após o mestrado, tive oportunidade de permanecer no *Diamater Study Group* para o seguimento da minha pesquisa, durante a gestação e incluindo análises hormonais e acompanhamento após o parto. Ingressei no doutorado em 2017 e, desde o início, os esforços para ampliar a amostra do mestrado no pós-parto foi bastante desafiador. Com o grupo mais consolidado, reuniões semanais de discussão de artigos e mensais para assuntos gerais foram conduzidas durante os anos do doutorado, fato que proporcionou discussões de estratégias de condução da pesquisa e de coletas, discussão de resultados parciais e introdução a temáticas variadas por meio do convite das professoras para que pesquisadores externos nos fornecessem treinamento. Em momentos específicos fui responsável por ministrar temas durante as disciplinas do Diamater, fato que me proporcionou experiência e possibilidade de treinamento a nível de ensino para pós-graduação.

Outra grande oportunidade durante o doutorado foi a execução do doutorado sanduíche financiado por meio do edital da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Programa Institucional de Internacionalização (CAPES-Print). Tive oportunidade vivenciar, durante seis meses, a experiência de estar no *“The University of Queensland’s Centre for Clinical Research Excellence in*

Spinal Pain, Injury and Health”, liderado pelo professor Paul Hodges, que é um dos principais pesquisadores na área de fisioterapia a nível mundial. Durante meu intercâmbio tive chance de analisar dados parciais de eletromiografia e aprofundar meus conhecimentos em relação a coleta e análise de dados. Além disso, fui apresentada ao pesquisador Sauro Salomoni, o qual é engenheiro biomédico e nos auxilia no desenvolvimento de rotinas de Matlab. Além disso, tive contato com o sistema *Covidence* quando participei como segunda revisora da revisão sistemática liderada pela aluna de doutorado Rachel Worman, “*What is the evidence for: Overactivity, hyperactivity (what is threshold), increased tone, increased stiffness (passive and active) of PFM in pelvic dysfunction*”. Em paralelo participei de coletas de dados da pesquisadora Lori Forner, com temáticas relacionadas a área de US3D dos MAP e prolapso genital de mulheres que praticam exercício físico com carga elevada. Também participei de coletas da pesquisadora Manuela Besomi que envolviam o estudo do efeito da angulação do probe nas imagens captadas do músculo tensor da fáscia lata por meio do equipamento de elastografia *shear-wave*.

Agradeço imensamente o incentivo das professoras Marilza e Angélica para que fosse possível cada etapa do meu doutorado, em especial a do meu doutorado sanduíche, pois me proporcionou crescimento nos mais variados aspectos da minha vida. É preciso ressaltar também a importância do programa de bolsas da CAPES/DS (demanda social), pois foi por meio dela que minha dedicação integral a pesquisa foi viabilizada. Acredito que muito ainda temos para progredir na área acadêmica em relação a valorização das partes envolvidas no “fazer ciência” que em grande parte é conduzida por alunos de pós-graduação/pesquisadores e deixo aqui meu testemunho do quão importante é o incentivo financeiro para viabilizar ciência de qualidade.

Para finalizar, durante estes 7 anos de dedicação a pesquisa pude vivenciar as atividades que compõe a universidade pública. Participei do **ensino**, incentivada pela professora Dra. Angélica em sua disciplina de graduação na UNESP/Marília, ministrando aulas e participando da formação prática dos alunos no estágio supervisionado. Neste último ano, também tive oportunidade de ser contratada em uma universidade particular para disciplina de anatomia e estágio supervisionado em saúde da mulher. Além disso, a nível de **extensão** participei do projeto RENOVE de auxílio da Professora Angélica, auxiliando na execução e análises. Em nível de **pesquisa**, participei como ouvinte de 20 congressos nacionais e internacionais, 16 cursos de formação complementar, proferi 15 palestras autorais, organizei 2 congressos, orientei de forma oficial 2 trabalhos de conclusão de curso (especialização e residência), coorientei de forma voluntária/informal 26 TCC nível graduação, participei de 16 bancas de TCC nível graduação, fui autora ou coautora de 36 resumos de trabalhos apresentados em congresso, 14 trabalhos publicados em anais de congresso, 1 prêmio de melhor trabalho em congresso como coautora, 10 artigos publicados em revistas de alto impacto como autora ou coautora (ANEXO 1) e 10 artigos em processo de submissão como autora ou coautora, 1 capítulo de livro na qualidade coautora intitulado *“recursos físicos terapêuticos para tratamento da incontinência urinária de urgência em mulheres”* em processo de publicação, 1 convite de autoria de capítulo de livro na área de eletromiografia do assoalho pélvico. Com as considerações dos membros da banca, finalização dos 2 artigos que compõe esta tese e obtendo a aprovação na defesa, a trajetória continuará.

E agora o que fazer? Quais as perspectivas futuras após a aprovação da tese? Onde quero estar? Toda esta trajetória consolidou e construiu o começo da minha história com a docência e pesquisa. Tenho intenção de continuar me aperfeiçoando e

colaborar para publicações futuras junto ao *Diamater Study Group*, continuar como colaboradora de pesquisa com grupos da UNESP Marília e UNIFESP. Além disso, tenho interesse em desenvolver pós-doutorado para dar sequência aos achados construídos a partir dos resultados dos meus trabalhos e dos trabalhos do grupo de pesquisa Diamater. Em paralelo, tenho intenção me preparar para editais externos para ampliar minha experiência internacional e minha rede de colaboração. Além de continuar dando aulas na faculdade particular que estou contratada e em paralelo prestar editais de seleção pública para docentes (ANEXO 2).

Seção 2

Resumos Expandidos

Exame Geral de Qualificação

Resumo Tese