



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

Rayanne Pereira Cabral

Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da
gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título
de Mestre (a) em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Antônio de Araújo
Costa

Botucatu

2022

Rayanne Pereira Cabral

Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre (a) em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Antônio de Araújo Costa

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Cabral, Rayanne Pereira.

Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional / Rayanne Pereira Cabral. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Joelcio Francisco Abbade
Coorientador: Roberto Antônio de Araújo Costa
Capes: 40101150

1. Gravidez. 2. Diabetes mellitus. 3. Diabetes gestacional. 4. Hemoglobina A glicada.

Palavras-chave: Estado pré-diabético; Gravidez; Hemoglobina A glicada.

Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da
gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a)
em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Antônio de Araújo Costa

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof.^a Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof.^a Dr.^a Rossana Pulcineli Vieira Francisco
Universidade de São Paulo (USP)

Botucatu, 18 de Fevereiro de 2022

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, que nunca mediram esforços para me proporcionar o melhor ensino, à minha irmã Rayssa, minha fiel amiga, ao meu irmão, Rayan, que em vida, sempre acreditou no meu potencial. Dedico ao meu esposo, Edgar, que está comigo diariamente e tem me dado asas para voar.

Agradecimientos

A Deus toda honra, glória e louvor. A Ele, minha maior gratidão por ser Meu auxílio, orientador, fortaleza e socorro bem presente na angústia. A Ele devo tudo o que sou.

Ao meus pais, Aldy e Socorro, que sempre foram meus conselheiros e amigos, que sempre lutaram comigo e me deram forças para chegar até aqui.

Ao meu esposo, Edgar, o qual não tenho palavras para agradecer tamanho apoio e dedicação durante este tempo juntos. Obrigada por me deixar voar nas asas do conhecimento e sempre me incentivar a crescer mais.

À minha irmã, Rayssa, que mesmo longe se faz presente, que desde o ventre divide alegrias e tristezas e me ensinou o significado de companheirismo.

Ao meu irmão, Rayan, que em vida me ensinou a ser forte e a não desistir dos meus sonhos.

Ao meu querido orientador, professor Joelcio Francisco Abbade, por ter acreditado em mim e ter me dado esta oportunidade de crescimento pessoal e profissional. Obrigada por sua dedicação, paciência e bom humor. Guardarei comigo tudo o que aprendi na residência e na pós-graduação.

Ao meu querido coorientador, professor Roberto Antônio de Araújo Costa, que trouxe grandes contribuições ao trabalho, sendo sempre solícito e disponível para me ajudar. Obrigada por ensinar muito mais que diabetes na gestação. O senhor é sinônimo de dedicação, amor às pacientes e ao ensino. Não tenho palavras para agradecer.

Aos meus companheiros de trabalho, Gustavo e Beatriz, que mesmo tão novos, sempre mostraram dedicação, responsabilidade e eficiência. Agradeço a vocês por tudo. Eu não teria conseguido sozinha.

Agradeço aos meus amigos de residência médica, que sempre me incentivaram e apoiaram este trabalho.

Aos meus amigos de vida, que compreenderam minha ausência em inúmeras ocasiões.

Aos meus familiares, que mesmo longe, estiveram presentes ao longo desses anos.

A todos que fazem parte do Hospital das Clínicas de Botucatu, à residência médica em Ginecologia e Obstetrícia e à pós-graduação.

Agradeço a todos que contribuíram, de maneira direta ou não, para realização deste trabalho.



Epígrafe

“A persistência é o caminho do êxito”. (Charles Chaplin)

Sumário

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 HEMOGLOBINA GLICADA.....	17
1.2 USO DA HBA1C NA PRÁTICA OBSTÉTRICA	18
1.3 O PAPEL DO PRÉ-DIABETES NA GRAVIDEZ.....	19
2 OBJETIVOS	22
3 MÉTODO	23
3.1 DESENHO DO ESTUDO	23
3.2 CONTEXTO	23
3.3 TAMANHO AMOSTRAL	27
3.3.1 Objetivo 1.....	27
3.3.2 Objetivo 2.....	27
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
3.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	29
4 RESULTADOS	30
5 DISCUSSÃO.....	37
6 CONCLUSÕES	41
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
8 ANEXO	48

RESUMO

Introdução: O pré-diabetes (PD) é uma condição de perda da tolerância à glicose e que em sua maioria antecede os quadros de diabetes mellitus (DM). No período gestacional, as pacientes com hemoglobina glicada (HbA1C) igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5% não recebem a mesma atenção que as gestantes que foram diagnosticadas com diabetes mellitus gestacional (DMG).

Método: Estudo de prevalência retrospectivo para determinar, no primeiro trimestre, o número de gestantes com rastreamento negativo para DMG e HbA1C igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5%. Também foi estudada uma coorte retrospectiva para avaliação do risco das gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5%, verificados até a 14ª semana de gestação, desenvolver DMG quando comparadas àquelas com HbA1C normal. As prevalências e incidências dos diagnósticos identificados pela associação de GJ e HbA1c e pelo teste de tolerância oral à glicose 75g (TOTG-75g), respectivamente, foram apresentadas em forma de porcentagem e intervalo de confiança (IC) 95%, sendo calculado o risco relativo com IC 95%.

Resultados: A prevalência de gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C $\geq 5,7$ e $< 6,5\%$ foi de 5,6% (IC95% 4,5–6,9). Também identificamos que 12,2% (IC95% 10,6–14,0) foram diagnosticadas com DMG e 1,7% (IC95% 1,1–2,4) apresentaram diagnóstico de diabetes pré-existente. A HbA1C $\geq 5,7\%$ e $< 6,5$ e idade acima de 30 anos são fatores de risco independente para desenvolvimento de DMG nas gestações com rastreamento negativo para diabetes, com razões de chance de 3,241 (IC95% 1,242 – 8,457) e 2,175 (IC95% 0,968 – 4,883), respectivamente.

Conclusão: As gestantes que desenvolvem DMG podem ter alterações do metabolismo da glicose previamente à gestação, conforme indicado por sua HbA1c elevada no primeiro trimestre. A HbA1c do primeiro trimestre pode ajudar na identificação precoce de mulheres em risco para possível acompanhamento e tratamento durante a gestação e após o parto.

Palavras-chave: Estado pré-diabético, gravidez, hemoglobina A glicada

ABSTRACT

Introduction: Prediabetes (PD) is a condition of loss of glucose tolerance and that mostly precedes diabetes mellitus (DM). During pregnancy, patients with glycated hemoglobin (HbA1C) equal to or greater than 5.7% and less than 6.5% do not receive the same attention as pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM).

Method: Retrospective prevalence study to determine, in the first trimester, the number of pregnant women with negative screening for GDM and HbA1C equal to or greater than 5.7% and less than 6.5%. A retrospective cohort was also studied to assess the risk of pregnant women with negative screening for diabetes and HbA1C between 5.7% and less than 6.5%, verified up to the 14th week of gestation, to develop GDM when compared to those with normal HbA1C. The prevalences and incidences of diagnoses identified by the association of FG and HbA1c and by the oral glucose tolerance test 75g (OGTT-75g), respectively, were presented as percentages and 95% confidence interval (CI), and the relative risk was calculated with 95% CI.

Results: The prevalence of pregnant women with negative screening for diabetes and HbA1C $\geq 5.7\%$ and $< 6.5\%$ was 5.6% (95%CI 4.5–6.9). We also identified that 12.2% (95%CI 10.6–14.0) were diagnosed with GDM and 1.7% (95%CI 1.1–2.4) had a diagnosis of pre-existing diabetes. HbA1C $\geq 5.7\%$ and < 6.5 and age over 30 years are independent risk factors for the development of GDM in pregnancies with negative screening for diabetes, with odds ratios of 3.241 (95%CI 1.242 – 8.457) and 2.175 (95%CI 0.968 - 4.883), respectively.

Conclusion: Pregnant women who develop GDM may have alterations in glucose metabolism prior to pregnancy, as indicated by their elevated HbA1c in the first trimester. First trimester HbA1c may help early identification of women at risk for possible follow-up and treatment during pregnancy and after childbirth.

Keywords: Pre-diabetic state, pregnancy, glycated hemoglobin A.

1 INTRODUÇÃO

O pré-diabetes (PD) é uma condição clínica caracterizada por perda importante da tolerância à glicose e que antecede frequentemente os quadros de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Estima-se que em 2030, 470 milhões de pessoas no mundo terão PD e que 70% destas se tornarão diabéticas (1). Fora do período gestacional, é caracterizado pela glicemia de jejum (GJ) entre 100 e 125 mg/dL, por valores de hemoglobina glicada (HbA1C) entre 5,7 a 6,4% ou ainda por valores da glicemia de 2 horas após sobrecarga no teste de tolerância oral à glicose (TOTG-75g) entre 140 e 199 mg/dL. (2) Os indivíduos com PD têm alto risco para o desenvolvimento de DM 2 (3) e maior risco de desenvolver doença cardiovascular e complicações crônicas. (4)

A alta prevalência desta condição na população se correlaciona com a mudança nos hábitos de vida das populações como o aumento no consumo de alimentos processados e de alimentos com alto teor de açúcar e gordura, a diminuição no consumo de fibras e o sedentarismo. Por isso, a dieta e a atividade física, como mudança de estilo de vida, são as principais medidas para desacelerar esta estimativa. (5) Isto foi trazido por dois importantes estudos, o Diabetes Prevention Program (DPP) e o Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Aquele demonstrou a queda da incidência de DM 2 em 58% em 3 anos, de 34% ao longo de 10 anos e de 27% após 15 anos, enquanto no estudo DPS, a redução foi de 43% ao longo de 7 anos. (6–8)

Além do diabetes como condição clínica em ascensão e com alto impacto na qualidade de vida, a obesidade também tem se destacado como problema de saúde pública. Os últimos 20 anos foram marcados pelo crescimento no número de mulheres em idade reprodutiva que detêm tais condições, bem como o aumento da hiperglicemia entre as gestantes. (9)

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), por sua vez, é a desordem metabólica mais comum do período gravídico-puerperal e se caracteriza como uma intolerância aos carboidratos, identificada pela primeira vez durante a gravidez, decorrente da ação dos hormônios placentários sobre o metabolismo materno. (9) As mulheres que detêm tal condição, não apresentam nenhuma doença hiperglicêmica prévia à gravidez, porém compartilham dos mesmos fatores de risco das mulheres com PD.

Toda gestação é caracterizada fisiologicamente por uma condição diabetogênica. Isto ocorre devido a necessidade contínua de glicose e de aminoácidos essenciais pelo concepto. (9) A placenta produz hormônios hiperglicemiantes, tais como o hormônio lactogênio placentário, prolactina e cortisol, e enzimas que degradam a insulina, com consequente aumento compensatório na produção da mesma e da resistência à insulina, podendo evoluir com disfunção das células β pancreáticas. (5) É esta incapacidade funcional que caracteriza o diabetes gestacional. (9)

Os principais fatores de risco associados a tal condição são idade materna avançada; sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual; deposição central excessiva de gordura corporal; história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau; crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual; antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG; Síndrome de Ovários Policísticos; baixa estatura (inferior a 1,5 m). (5)

Além do DMG, existem outras condições hiperglicêmicas que podem existir previamente ao período gravídico: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e DM2. O DM1 caracteriza-se por ser uma doença autoimune, poligênica, com deficiência total de insulina, que foi consequente à destruição de células beta pancreáticas. Subdivide-se em DM1 A e DM1 B, tendo na primeira comprovação de ausência de autoanticorpos circulantes, o que não acontece na segunda, sendo também chamada idiopática. Já o DM2, condição hiperglicêmica mais comum, de etiologia multifatorial, tem o fator ambiental e genético como determinantes. (5,10) Os critérios para o diagnóstico de overt diabetes, que corresponde ao diabetes clínico descoberto na gravidez, são iguais aqueles para o diagnóstico de diabetes fora da gestação: (i) $HbA1C \geq 6,5\%$; (ii) $GJ \geq 126\text{mg/dL}$; (iii) ou glicemia em qualquer momento $\geq 200\text{ mg/dL}$ com sintomas de clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento). (5,11)

Desde a primeira tentativa de caracterizar o DMG, realizada por O'Sullivan e Mahan em 1960 (12), diversos estudos têm sido feitos para a definição de critérios diagnósticos, sendo o Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) o de maior destaque. (13) Este, por sua vez, foi um grande estudo observacional prospectivo, que incluiu aproximadamente 25000 gestantes, em diversos países, que realizaram o TOTG-75g com duração de 2 horas e que objetivou encontrar valores de hiperglicemia materna que estivessem relacionados a eventos

perinatais adversos.

Apesar dos resultados significativos do HAPO (13), em 2010, a International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (14) realizou um encontro com diversas sociedades médicas mundiais para determinar os valores diagnósticos para o DMG. Ficou estabelecido, portanto, que valor de GJ igual ou maior que 92mg/dL e menor que 125mg/dL no primeiro trimestre ou quando pelo menos um dos valores do TOTG-75g, realizado entre 24 e 28 semanas de idade gestacional, estivesse alterado (jejum: igual ou maior que 92mg/dL; primeira hora: igual ou maior que 180mg/dL; segunda hora: igual ou maior que 153mg/dL) caracterizaria o DMG. O TOTG-75g é recomendado para todas as gestantes que não apresentaram critérios para o diagnóstico de DMG ou diabetes mellitus (DM) no início da gravidez. (5)

Em 2013, a Organização Mundial de Saúde (OMS) (15) adotou os critérios propostos pelo IADPSG (13), mas acrescentou duas observações: os critérios deveriam ser válidos para qualquer idade gestacional e valores de glicemia $\geq$ 200mg/dL na segunda hora já diagnosticariam DM. (15) A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (16) elaborou um documento em 2015 e apontou o Brasil como um dos oito países com prioridade para definição de critérios para o diagnóstico de DMG, bem como individualizou a maneira como cada país deveria usar recursos para tal.

O Ministério da Saúde no Brasil tem adotado duas estratégias baseadas na viabilidade financeira e disponibilidade de recursos. Em condições econômicas favoráveis, deve-se dosar a GJ até 20 semanas e se valores inferiores a 92 mg/dL, deve-se realizar o TOTG -75 g de 24 a 28 semanas. Caso não haja viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica total, deve-se realizar a GJ no primeiro trimestre, que se normal deverá ser repetido entre 24-28 semanas de idade gestacional. (17)

A Federação Internacional de Diabetes estimou em 2021 que 21,1 milhões (16,7%) dos nascidos vivos eram de gestações com hiperglicemias, sendo 80,3% devido ao DMG, 9,1% de Overt Diabetes e 10,6% do diabetes descoberto antes da gestação. (18) Mais de 80% dos casos de DMG são vistos em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, uma vez que o acesso a uma alimentação balanceada, atividade física adequada e a um sistema de saúde eficiente é mais precário. (16,18)

A hiperglicemia na gestação traz inúmeras consequências para o binômio mãe- bebê. A literatura destaca principalmente: mulheres que tiveram DMG tem 50% de chance de se tornarem diabéticas em 10 anos (19), além do risco aumentado de desenvolverem síndrome metabólica. (20, 21) Na gestação, há maior risco de pré-eclâmpsia, anomalia congênita grave, distócia de ombro e morte perinatal. (22) Em relação aos filhos de mães com DMG, é relatado que apresentam maior chance de desenvolverem diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e alterações estruturais do hipotálamo. (19)

Devido ao progressivo aumento de casos de hiperglicemia na gestação e às inúmeras consequências para o binômio mãe-bebê, se faz necessário o diagnóstico precoce do DMG. Existem inúmeros protocolos de diagnóstico, sendo o utilizado no nosso centro de referência o preconizado pela IADPSG. (14)

A dosagem da HbA1C para o diagnóstico do DM1 e DM2 possui inúmeras vantagens: (i) independe do estado de jejum para sua determinação; (ii) reflete os níveis glicêmicos dos últimos três meses; (iii) rapidez na coleta (23); e (iv) é o melhor preditor de complicações crônicas. (5) Entretanto, os protocolos de diagnóstico de hiperglicemia na gestação não costumam utilizá-lo. Apesar dessas vantagens, sua medição pode sofrer interferências em algumas situações, como anemias, hemoglobinopatias e uremia. A idade e a etnia também podem alterar o valor da HbA1C (5).

1.1 HEMOGLOBINA GLICADA

O processo de glicação é a ligação não enzimática covalente de um açúcar a uma proteína. A glicação da hemoglobina ocorre em condições fisiológicas na presença de açúcares redutores como a glicose (Figura 1). Essa reação pode ocorrer por meio de reações de Amadori, reações de base de Schiff e reações de Maillard. (24)

A HbA1C total corresponde a formas de HbA carregadas mais negativamente devido à adição de glicose e outros carboidratos. A fração A1C é formada pela ligação da glicose ao aminoácido valina da porção N-terminal da cadeia beta da hemoglobina por meio de uma ligação estável e irreversível, correspondendo a 80% da fração ligada. (25)

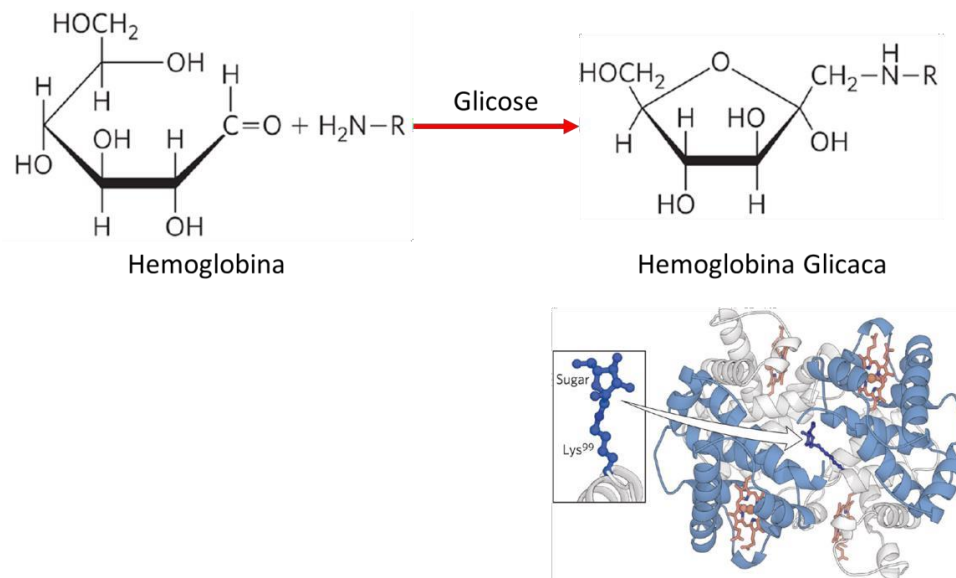


Figura 1 – Processo de glicação e alteração da estrutura molecular da hemoglobina A (24)

Em geral, 5% da hemoglobina do total de glóbulos vermelhos normais está covalentemente ligada à glicose, resultando na formação de um componente secundário, distinto cromatograficamente, denominado como hemoglobina A1c. (26)

Esta glicação pós-translacional forma uma ligação estável e essencialmente irreversível, de tal modo que uma determinada molécula de hemoglobina que é glicada permanece assim até o final da sua vida útil. Como os eritrócitos perdem gradualmente sua capacidade de metabolizar a glicose à medida que envelhecem, mas permanecem permeáveis à glicose, a concentração de glicose intracelular reflete a glicose extracelular, presente no plasma. (27)

A hemoglobina se torna progressivamente glicada ao longo de sua vida útil de 120 dias, portanto, os glóbulos vermelhos mais velhos e senescentes têm mais hemoglobina glicada do que os reticulócitos. As dosagens de HbA1C medem a glicação total da hemoglobina, medindo os eritrócitos jovens, menos glicados, bem como os glóbulos vermelhos mais antigos e mais glicados. (25, 27)

1.2 USO DA HBA1C NA PRÁTICA OBSTÉTRICA

O uso da HbA1C no seguimento do Diabetes Mellitus tornou-se relevante após dois estudos, que avaliaram pacientes com DM 1 - Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (28) – e DM 2 - United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (29). Percebeu-se a necessidade de uma padronização dos diferentes

métodos de dosagem, sendo criado o National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). (30) Este programa certifica laboratórios e fabricantes de ensaios de HbA1C para garantir a homogeneidade metodológica.

Em 2011, a Associação Americana de Diabetes (ADA) (31) e a OMS (32) aceitaram a HbA1C como ferramenta para o diagnóstico de DM. Contudo, na prática obstétrica, ainda não há recomendações disponíveis para o uso da HbA1C como método diagnóstico do DMG. (33) No período gestacional, a HbA1C deve ser monitorada com mais frequência (mensalmente) devido a alteração no turnover de glóbulos vermelhos e mudanças fisiológicas nos parâmetros de glicose. (34)

Estudos que avaliam a precisão da dosagem da HbA1C para o diagnóstico de DMG no segundo e terceiro trimestres estão sendo cada vez mais realizados. (33,36) Dentre estes, Rapjot et al (33) mostrou que apesar dos valores de HbA1C fossem maiores entre as mulheres com DMG (HbA1C 5,73% vs 5,34%), havia uma sobreposição nos valores de HbA1C entre as pacientes com e sem DMG. Esse mesmo estudo (33) concluiu que apesar de não substituir o TOTG-75g, a HbA1C é, em conjunto com o TOTG-75g, uma ferramenta útil. Contudo, a avaliação da HbA1C, como método para prever o DMG, no primeiro trimestre ainda é limitada (37) e alguns estudos avaliaram apenas populações de alto risco para o DMG. (38, 39)

1.3 O PAPEL DO PRÉ-DIABETES NA GRAVIDEZ

Embora o PD seja uma entidade clínica já bem definida fora da gravidez, o seu papel e importância é normalmente negligenciado durante a gravidez. Várias razões podem ser identificadas para que isso ocorra:

- a. a falta de diagnóstico prévio à gravidez, mulheres com quadro de anovulação crônica e Síndrome de Ovários Policísticos estão entre as poucas situações em que essa doença tenha sido investigada previamente à gravidez;
- b. inexistência de protocolos bem definidos que identifiquem a doença e proponham o seu rastreamento e diagnóstico, assim como proponham seu seguimento e tratamento durante a gravidez;
- c. é facilmente confundida com outros distúrbios hiperglicêmicos, principalmente com o DMG. O DMG e o PD apresentam muitas similaridades entre si: aumento da resistência insulínica, hiperinsulinemiacrônica, elevação discreta da GJ no

primeiro trimestre, compartilham os mesmos fatores de risco como sua associação com a idade, sobrepeso, obesidade e sedentarismo e serem indicativos de um maior risco para o desenvolvimento do DM2 no futuro.

Apesar dos atuais protocolos, usados na obstetrícia, recomendarem o uso da GJ como exame de rotina de primeiro trimestre e proporem seguimento clínico individualizado e tratamento para aquelas mulheres que apresentem GJ maior ou igual a 92 mg/dL, consideradas como portadoras de DMG, temos que reconhecer que uma parte da população com HbA1C igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5% acaba não sendo identificada no primeiro trimestre, isto é, naquelas mulheres que ainda apresentam GJ abaixo de 92 mg/dL. Outras questões ainda em aberto são: 1) a falta de definição de um protocolo de seguimento e tratamento principalmente nas mulheres com diagnóstico de PD prévio à gravidez e que já fazem uso de tratamento medicamentoso, 2) a falta de protocolo de seguimento para as gestantes com HbA1C igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5% identificadas no primeiro trimestre, mas com GJ ainda normal e 3) estabelecer o papel da HbA1C no diagnóstico dos distúrbios glicêmicos durante a gravidez.

As gestantes com PD no primeiro trimestre de gravidez são mais propensas a desenvolver DMG quando comparadas àquelas com HbA1C abaixo de 5,7% e devem ser consideradas para uma vigilância mais próxima do DMG e possível intervenção. (37, 40, 41) Mane et al (42) sugerem que pacientes com HbA1C entre 5,9 e 6,4% no início da gravidez possuem maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia do que as com HbA1C menor que 5,9%. Conclusão semelhante foi trazida no estudo de Hughes et al. (43)

Entretanto, essas mulheres não recebem a mesma atenção que as com PD fora do período gestacional, tendo em vista que essa interpretação não se estende a gravidez, mesmo que esse exame tenha sido realizado no primeiro trimestre. (5, 17)

Considerando-se que as gestantes que apresentem níveis séricos de HbA1C com valores entre 5,7 e 6,4% (verificada até a 14ª semana de gestação) possam apresentar maior risco de desenvolver DMG, apresentamos duas questões principais para esse estudo:

- i. qual a prevalência de mulheres com rastreamento negativo para diabetes e

HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5% no primeiro trimestre da gestação?

- ii. gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5% até a 14^a semana de gestação apresentam maior risco de desenvolver DMG quando comparadas às gestantes com HbA1C menor que 5,7?

Nossas hipóteses, baseadas no que se apresenta na literatura, são que:

- i. no primeiro trimestre da gestação, a prevalência de mulheres com valores de HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5% e com GJ normal é igual ou maior que 5%;
e
- ii. o risco de desenvolver DMG em gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5% até a 14^a semana de gestação é maior que em gestantes com HbA1C menor que 5,7.

2 OBJETIVOS

Os objetivos primários do estudo foram, no primeiro trimestre da gravidez:

1. Determinar a prevalência de gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C entre 5,7% e menor que 6,5% e com GJ < 92 mg/dL;
2. Calcular a incidência de DMG na população com rastreamento negativo para diabetes no primeiro trimestre de gravidez e HbA1C entre 5,7% e menor que 6,5%;
3. Estimar o risco de desenvolvimento de DMG (TOTG - 75g alterado no segundo trimestre) em mulheres com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C entre 5,7% quando comparadas às gestantes com HbA1C menor que 5,7%.

O objetivo secundário do estudo foi determinar as incidências de resultados perinatais, maternos e neonatais, de gestantes com rastreamento negativo para diabetes, de acordo com a concentração sérica de HbA1C, menor que 5,7% ou igual ou maior e 5,7 e menor que 6,5%, especificados a seguir: pré-eclâmpsia; via de parto – cesárea; prematuridade; polidrâmnio; GIG e/ou macrosomia; hiperbilirrubinemia; hipoglicemia; óbito perinatal.

3 MÉTODO

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de prevalência retrospectivo de gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5% entre as mulheres verificados até a 14ª semana de gestação. Também foi estudada uma coorte retrospectiva desta população para avaliação do risco de desenvolver DMG quando comparadas às gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C menor que 5,7 (figura 1).

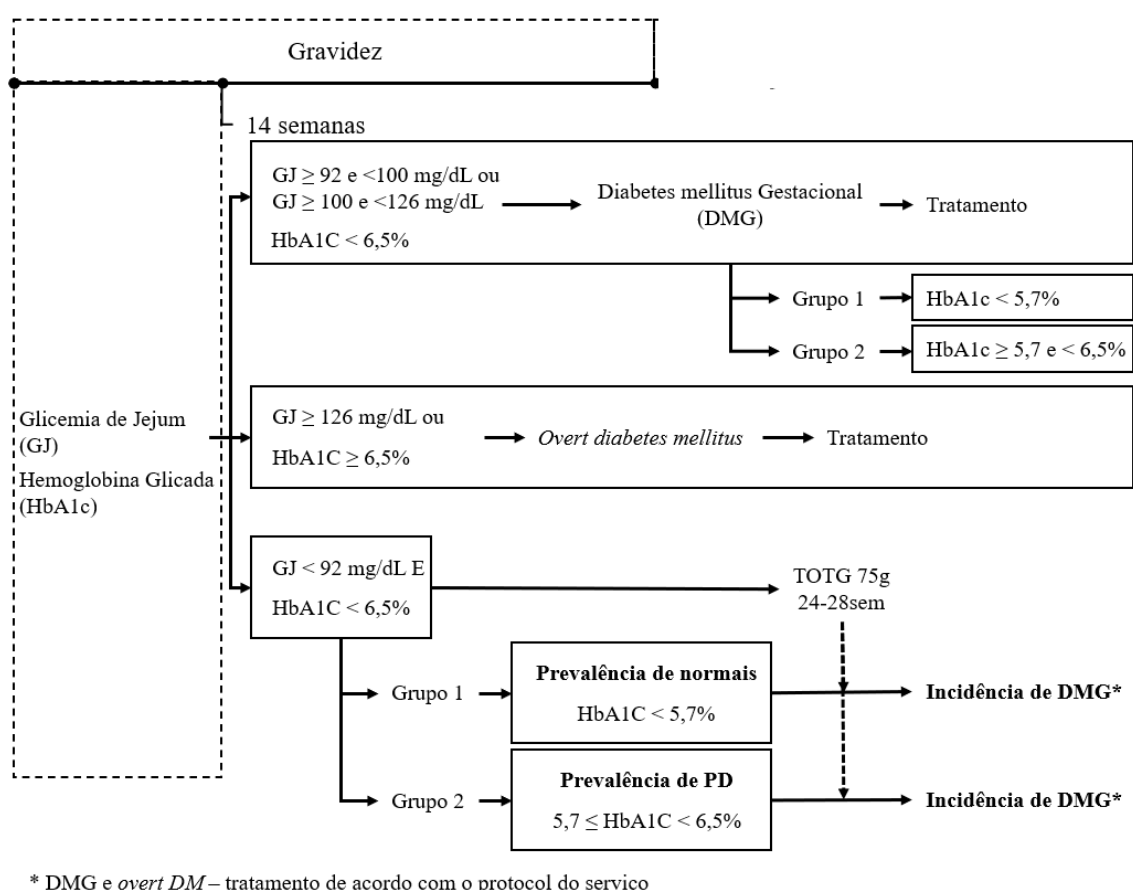


Figura 1 – Fluxo de exames laboratoriais para avaliação da prevalência de gestantes com HbA1C entre 5,7 e 6,4% no primeiro trimestre de gestação

3.2 CONTEXTO

Nosso estudo retrospectivo envolveu mulheres grávidas que fizeram acompanhamento pré-natal na atenção primária do município de Botucatu, da região

do polo Cuesta e no serviço de pré-natal do Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). O serviço de obstetrícia do HCFMB é referência para o município de Botucatu e municípios da região do Polo Cuesta. Foram incluídas gestantes que realizaram os exames no período de 2012 a 2021.

Todas as gestantes com dosagens séricas de GJ e HbA1C até 14 semanas de gestação eram elegíveis para inclusão no estudo de prevalência. Foram elegíveis para o estudo de coorte retrospectivo as mulheres grávidas com rastreamento negativo para diabetes, com HbA1C menor que 6,5% e que realizaram o teste de tolerância oral à glicose com 75g de dextrosol (TOTG-75g) no segundo ou terceiro trimestre de gravidez, considerados somente após a 20ª semana. As gestantes foram excluídas se tivessem o diagnóstico de DMG ou diabetes, identificados pela GJ e/ou HbA1C no primeiro trimestre de gravidez, de acordo com os critérios da IADPSG ou se tivessem um diagnóstico pré-existente de diabetes. A idade gestacional (IG) foi confirmada pela regra de Nägele (44) comparada com avaliação por ultrassom, considerando um erro de 8% para definição da idade gestacional por ultrassom.

Foi solicitado ao Centro de Informática Médica do CIMED-HCFMB a elaboração do banco de dados com as informações das mulheres com idade entre 10 e 49 anos sobre resultado dos exames de GJ, HbA1C e TOTG-75g, no período de 2012 a 2021 (período de implantação e utilização do prontuário eletrônico no HCFMB). Na primeira etapa foi realizado o cruzamento da identificação das gestantes com informações das mulheres submetidas a exame ultrassonográfico obstétrico e/ou tiveram o parto na Maternidade do HCFMB. A segunda etapa foi a revisão de prontuários, quando foram confirmadas: a gestação, a data de realização da HbA1C e GJ e a idade gestacional, além da coleta de informações clínicas e obstétricas das mulheres para avaliação do risco de desenvolver DMG.

De acordo com os resultados de HbA1C e GJ as gestantes foram classificadas como rastreamento negativo para diabetes, com DMG e com *overt diabetes* (diabetes mellitus pré-existente e diagnosticado na gestação), de acordo com os critérios da IADPSG (14) apresentados na tabela 1. Tanto as gestantes com rastreamento negativo para diabetes quanto aquelas com DMG foram distribuídas em dois grupos: (i) HbA1C menor que 5,7% e (ii) HbA1C igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5%. Além disso, identificamos as gestantes com DMG que apresentavam GJ entre 100 mg/mL e 125 mg/mL e/ou HbA1C entre 5,7% e 6,4%.

Tabela 1 – Critérios para os valores das medidas de GJ e HbA1C para a classificação das mulheres no primeiro trimestre de gravidez

Glicemia de jejum		HbA1C
Rastreamento negativo para diabetes	< 92 mg/dL	< 5,7%
		≥ 5,7% e < 6,5%
DMG	≥ 92 e < 100 mg/dL	< 5,7 %
		≥ 5,7% e < 6,5%
	≥ 100 e < 126 mg/dL	< 5,7 %
		≥ 5,7% e < 6,5%
Overt diabetes mellitus	≥ 126 mg/dL	≥ 5,7 e < 6,5%
		≥ 6,5%

Dentre as gestantes consideradas *rastreamento negativo para diabetes*, foram identificadas aquelas submetidas ao TOTG-75g, no segundo ou terceiro trimestres de gestação, a partir da 20ª semana, para descartar ou confirmar o diagnóstico de DMG. Portanto, foram excluídas da análise dessa incidência de DMG as gestantes que confirmaram o diagnóstico de DMG ou DM pré-existente (*overt diabetes*) no primeiro trimestre de gravidez. Foram descontinuadas dessa análise as gestantes que evoluíram para abortamento. As gestantes com DM1 ou DM2 não foram incluídas no estudo, haja vista que o diagnóstico de diabetes foi feito previamente à gestação. Os critérios do TOTG-75g, de acordo com a OMS (15), foram aplicados a essa coorte e as interpretações estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 – Critérios para interpretação do teste oral de tolerância à glicose, para gestantes que realizarem o teste entre 24 e 28 semanas

TOTG-75g	Interpretação do exame		
	Normal	DMG*	Diabetes Mellitus**
Jejum	< 92 mg/dL	≥ 92 mg/dL	≥ 126 mg/dL
1 hora	< 180 mg/dL	≥ 180 mg/dL	
2 horas	< 153 mg/dL	≥ 153 mg/dL	≥ 200 mg/dL

* Para o diagnóstico de DMG é necessário pelo menos uma das três medidas alterada.

** Para o diagnóstico de DM é necessário GJ alterada ou a medida de 2 horas alterada.

Foram avaliadas as seguintes variáveis de controle:

- a. *idade materna* (anos), estratificada em três grupos: menores de 20 anos, entre 20 e 29 anos, 30 e 39 anos e 40 anos ou mais.
- b. *paridade*, estratificada em três grupos: nulíparas, primíparas e múltiparas.
- c. *índice de massa corpórea* (IMC) que foi calculado pela divisão do peso pré-gravídico pela estatura elevada ao quadrado. As gestantes foram classificadas em quatro grupos: baixo peso (IMC < 18,5 Kg/m²), eutrofismo (IMC entre 18,5-24,9 Kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25-29,9 Kg/m²) e obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²). Também estratificamos a obesidade em grau I (30-34,9 Kg/m²), grau II (35-39,9 Kg/m²) e grau III (≥ 40 Kg/m²).
- d. *hipertensão arterial crônica (HAC)* que foi diagnosticada pelo antecedente clínico, em uso ou não de medicação anti-hipertensiva, ou presença de pressão arterial sistólica igual ou maior que 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou maior que 90 mmHg antes de 20 semanas de gestação.
- e. *antecedente familiar de primeiro grau* (pai, mãe ou irmãos) com diabetes e/ou hipertensão arterial.
- f. *antecedente obstétrico* de DMG, macrosomia fetal, recém-nascido grande para a idade gestacional polidrâmnio, óbito perinatal (excluindo-se os casos de má formação fetal ou associados à pré-eclâmpsia (PE)) e/ou PE.

Foram também avaliados desfechos maternos e perinatais prévios:

- a. *Pré-eclâmpsia*: a proteinúria não é obrigatória para o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Em vez disso, a pré-eclâmpsia pode ser diagnosticada pela presença de hipertensão (PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg) após 20 semanas de gestação acompanhada de proteinúria (maior ou igual a 300mg/24h ou relação proteína/creatinina urinária igual ou maior que 0,3) e / ou evidência de lesão renal aguda materna (creatinina ≥ 1 mg/dL), disfunção hepática (transaminases elevadas, ALT ou AST > 40 UI/L), características neurológicas (eclâmpsia, presença de convulsões; estado mental alterado; cegueira; acidente vascular cerebral; dores de cabeça; escotoma visual persistente), hemólise (hemoglobina menor que 11 g/dL, desidrogenase láctica igual ou maior que 600 UI/L e bilirrubina total igual ou maior que 1,2 mg/dL) ou

- trombocitopenia (contagem abaixo de 150.000/ μ L) e/ou restrição de crescimento fetal. (45)
- b. *polidrâmnio* – considerado quando o índice de líquido amniótico, identificado pelo exame ultrassonográfico, estava acima do 90º percentil.
 - c. *recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG)* - será considerado GIG o recém-nascido que tiver seu peso ao nascimento maior que o percentil 90, de acordo com a idade gestacional, pela curva de Alexander. (46)
 - d. *macrossomia fetal* – considerada quando o peso do recém-nascido for igual ou maior que 4.000 gramas.
 - e. *óbito perinatal* – caracterizado pela constatação do óbito fetal ou neonatal a partir da vigésima semana de gravidez até o 28º dia pós-parto, respectivamente.
 - f. *Hipoglicemia*: glicemia sérica inferior a 40 mg/dL. (47)
 - g. *Hiperbilirrubinemia*: identificada quando valor da bilirrubina indireta foi igual ou maior que 6,0 mg/dL entre 12 e 24 horas de vida. (48)

3.3 TAMANHO AMOSTRAL

3.3.1 Objetivo 1

Para estimar o tamanho amostral para responder a primeira questão utilizamos como referência dois estudos (42, 43) que avaliaram a prevalência de $HbA1C \geq 5,9\%$ em gestantes e optamos pelo maior resultado. Considerando-se que essa prevalência foi de 3,9% (43), que a precisão desejada entre a população amostral e a populacional foi definida em 1,0% e nível de significância de 5%, foi necessária uma amostra de 1438 gestantes para estimar a prevalência de gestantes com $HbA1C$ alterado (5,7 – 6,4%) em nossa população.

3.3.2 Objetivo 2

Para avaliação da incidência de DMG no grupo de gestantes com $HbA1C$ alterado (5,7 – 6,4%), que é nossa segunda questão do estudo, também foi utilizado o estudo de Mañé et al. (42) que mostraram que 46,8% das gestantes com $HbA1C$ igual ou maior que 5,9% e menor que 6,5% tiveram confirmado o diagnóstico

de DMG entre 24-28 semanas de gestação, após a realização do TOTG-75g, enquanto que a incidência de DMG foi de 11,6% em gestantes com HbA1C menor que 5,9%. (42) Considerando-se essas informações, o nível de significância de 95% e poder de 80% em teste bicaudal, na razão de 1:1 (expostos: não expostos), foram necessários, no mínimo, 41 pacientes por grupo para estimar o risco de desenvolvimento de diabetes gestacional em mulheres com GJ normal e HbA1C $\geq$ 5,7% e $<$ 6,5% até a 14ª semana de gravidez.

As estimativas de tamanho amostral, para ambos os objetivos, foram calculadas pelo software livre online OpenEpi (Online Version 3, open source calculator—SSPropor - www.openepi.com).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises dos dados foram realizadas com o programa SPSS 28.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). As prevalências e incidências dos diagnósticos identificados pela associação de métodos diagnósticos (GJ e HbA1C) foram apresentadas em forma de porcentagem e intervalo de confiança de 95%. As comparações entre os grupos das variáveis categóricas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado, corrigidos pelo teste exato de Fisher quando necessário, e teste *t student* para as variáveis contínuas.

A regressão logística binominal foi realizada para avaliar a capacidade preditora da HbA1C independentemente de outras variáveis categóricas dicotômicas (sim ou não) que são fatores de risco para desenvolvimento de DMG:

- Idade materna: foram testadas quatro faixas etárias:
 - $\geq$ 25 anos
 - $\geq$ 30 anos
 - $\geq$ 35 anos
- Classificação do IMC: foi considerada a presença de sobrepeso ou obesidade
- Antecedente familiar de 1º grau de DM
- Antecedente pessoal de HAC
- Antecedente obstétrico de:
 - polidrâmnio;

- macrossomia;
- GIG;
- óbito perinatal;
- desfecho perinatal composto (macrossomia, GIG e óbito perinatal).

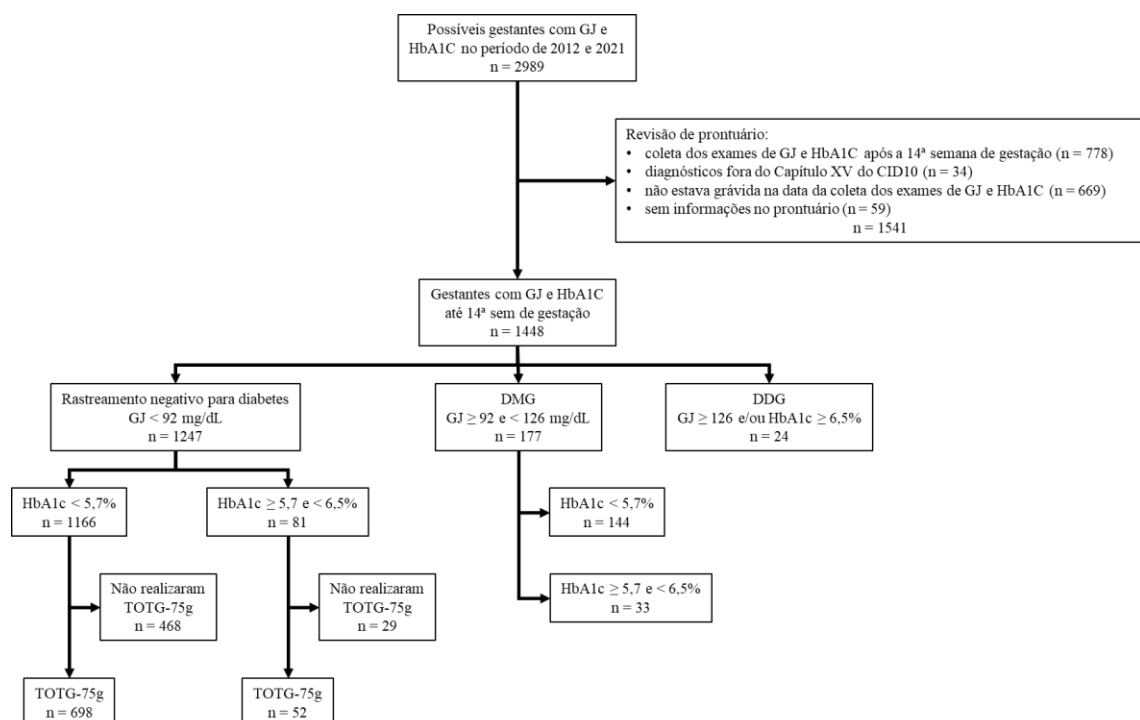
Somente as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,10$, no cálculo do risco relativo, foram inseridas para testar o modelo multivariado. Para a análise da regressão logística foi utilizado o método de entrada passo a passo (Backward Stepwise) com razão de verossimilhança e definido nível de significância de 5% (intervalo de confiança de 95%).

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o título “A Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional”, com número CAAE 18709919.9.0000.5411.

4 RESULTADOS

O CIMED do HCFMB nos forneceu um banco de dados com 9418 mulheres que colheram os exames de GJ e/ou HbA1C no período de 2012 a 2021. Com as informações deste banco de dados foram excluídas as mulheres com menos de 10 anos e mais de 49 anos, selecionadas as mulheres que possivelmente seriam gestantes, pelo diagnóstico do CID-10, que não estava identificado para todas as mulheres, e pelo cruzamento das informações do banco de dados do ultrassom obstétrico, por meio da tabela dinâmica do software EXCEL®. Este processo resultou em 5513 possíveis gestantes com exames de GJ e HbA1c no primeiro trimestre de gestação. Os prontuários foram colocados em ordem alfabética crescente dos nomes das pacientes para análise individual até atingirmos o tamanho amostral proposto. Foram revisados 2989 prontuários e identificadas 1448 gestantes com GJ e HbA1C no primeiro trimestre de gestação e pacientes.



Das 1.448 gestantes incluídas no estudo, 149 (10,3%; IC95% 8,8% – 12,0%) apresentaram critérios laboratoriais (HbA1C ≥ 5,7 e < 6,5% e/ou GJ ≥ 100 e < 126 mg/dL) para o diagnóstico de pré-diabetes fora da gestação (tabela 1). (2) Destas, 81 gestantes (5,6%; IC 95% 4,5% – 6,9%) tiveram rastreamento negativo para

diabetes e 68 (4,7%; IC95% 3,7% – 5,9%) apresentaram o diagnóstico de DMG por alteração da GJ.

Na população estudada, 177 gestantes (12,2%, IC95% 10,6% – 14,0%) foram diagnosticadas com DMG. Vinte e quatro gestantes foram diagnosticadas com diabetes pré-existente na gestação (1,7%; IC95% 1,1 – 2,4), sendo 8 casos (0,5%; IC05% 0,3% – 1,1%) diagnosticada somente pela HbA1C e 16 (1,1%; IC95% 0,7% – 1,8%) por GJ alterada e/ou HbA1C.

Tabela 1 - Frequência e distribuição percentual dos diagnósticos de acordo com os resultados das glicemias de jejum e HbA1c no primeiro trimestre de gestação

	HbA1C	n	%	IC 95%
Rastreamento negativo para diabetes		1247	86,1	84,2 – 87,8
< 92 mg/dL	< 5,7%	1166	80,5	78,4 – 82,5
	≥ 5,7 e < 6,5%	81	5,6	4,5 – 6,9
	#			
Diabetes Mellitus Gestacional		177	12,2	10,6 – 14,0
≥ 92 e <100 mg/dL	< 5,7%	109	7,5	6,3 – 9,0
	≥ 5,7 e < 6,5%	19	1,3	0,8 – 2,0
	#			
≥ 100 e <126 mg/dL #	< 5,7%	35	2,4	1,7 – 3,3
	≥ 5,7 e < 6,5%	14	1,0	0,6 – 1,6
Diabetes diagnosticado na gestação		24	1,7	1,1 – 2,4
< 126 mg/dL	≥ 6,5%	8	0,5	0,3 – 1,1
≥ 126 mg/dL	e/ou ≥ 6,5%	16	1,1	0,7 – 1,8

Critérios laboratoriais para o diagnóstico de pré-diabetes fora da gestação (2)

Selecionamos somente as gestantes com rastreamento negativo para diabetes no primeiro trimestre da gravidez que realizaram o TOTG -75g a partir da 20ª semana de gestação. Este exame foi realizado por 698 das 1166 (59,9%) gestantes com HbA1c <5,7%, e por 52 das 81 (64,2%) gestantes com HbA1C ≥ 5,7% e < 6,5%. Esta foi a amostra final para a análise das características populacionais (Tabela 2) e estimativa de risco (Tabela 3).

As características clínicas e demográficas da população do estudo,

gestantes com rastreamento negativo para diabetes divididas nos grupos HbA1C $\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$ e HbA1c $< 5,7\%$, estão resumidas na Tabela 2. Não houve diferenças nas IG de coleta dos exames de GJ e HbA1C. As médias de idade ($32,1 \pm 27,5$ vs $27,5 \pm 6,8$) e de IMC ($31,5 \pm 6,9$ vs $28,6 \pm 7,2$) foram significativamente maiores no grupo HbA1C $\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$ ($p < 0,05$), assim como as frequências idade acima de 40 anos ($15,4\%$ vs $4,4\%$), multiparidade ($46,2\%$ vs $27,1\%$), obesidade ($60,4\%$ vs $35,4\%$), antecedente pessoal de hipertensão arterial crônica ($31,4\%$ vs $16,6\%$), antecedente obstétrico de DMG ($15,4\%$ vs $2,1\%$) e de desfecho perinatal adverso ($22,2\%$ vs $9,2\%$), principalmente pelo antecedente de recém nascido GIG ($20,0\%$ vs $7,9\%$), também foram maiores nesse grupo ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Frequência, distribuição percentual, média e desvio padrão das características populacionais das gestantes com rastreamento negativo para diabetes no primeiro trimestre e TOTG-75g realizado a partir de 20 semanas, de acordo com a classificação da HbA1C

	Rastreamento negativo para diabetes			
	$\geq 5,7$ e $< 6,4\%$ (n = 52)		HbA1C $< 5,7$ (n = 698)	
	Média $\pm$ DP		Média $\pm$ DP	
Idade materna (anos) *	$32,1 \pm 6,4$		$27,5 \pm 6,8$	
Índice de Massa Corpórea – (Kg/m ²) *	$31,5 \pm 6,9$		$28,6 \pm 7,2$	
IG coleta da glicemia de jejum (semanas)	$9,2 \pm 2,2$		$9,4 \pm 2,4$	
IG coleta da HbA1c (semanas)	$9,2 \pm 2,1$		$9,5 \pm 2,4$	
	n	%	N	%
Faixa etária				
Até os 19 anos	0	0,0	105	15,0
20 a 29 anos	20	38,5	309	44,3
30 a 39 anos	24	46,2	253	36,2
≥ 40 anos *	8	15,4	31	4,4
Paridade				
Nulípara	16	30,8	275	39,4
Primípara	12	23,1	234	33,5
Múltipara *	24	46,2	189	27,1
Classificação IMC materno				
	(n = 48)		(n = 618)	
Baixo peso	0	0,0	24	3,9
Eutrofia *	8	16,7	198	32,0
Sobrepeso	11	22,9	177	28,6

Obesidade *	29	60,4	219	35,4
Antecedente familiar (1º grau)				
Hipertensão arterial crônica (HAC)	22/41	53,7	263/547	48,1
Diabetes mellitus (DM)	15/41	36,6	154/550	28,0
Antecedente Pessoal				
Hipertensão arterial crônica (HAC)	16/52	31,4	114/697	16,6
Antecedente Obstétrico				
2 ou mais abortamentos prévios	5/52	9,6	68/698	9,7
Diabetes Mellitus gestacional	6/39	15,4	10/476	2,1
Polidrâmnio	0/39	0,0	3/400	0,8
Desfecho perinatal adverso	8/36	22,2	39/422	9,2
Macrossomia	3/36	8,3	30/418	7,2
GIG	7/35	20,0	33/419	7,9
Óbito perinatal	2/31	6,5	35/346	10,1

Entre as gestantes com rastreamento negativo para diabetes no primeiro trimestre de gestação, a incidência de DMG foi de 23,1% (IC95% 13,7% – 36,1%) entre as gestantes com HbA1C $\geq 5,7$ e $< 6,5\%$ e de 9,2% (IC95% 7,2% – 11,5%) naquelas com HbA1C $< 5,7\%$, quando realizaram o TOTG-75g a partir da 20ª semana de gestação.

A HbA1C $\geq 5,7$ e $< 6,5\%$ aumentou em 150% a incidência de DMG entre as gestantes com rastreamento negativo para diabetes no primeiro trimestre de gestação.

Tabela 3 - Frequência e distribuição percentual do diagnóstico de DMG pelo TOTG-75g nas mulheres com rastreamento negativo para diabetes no primeiro trimestre, de acordo com o diagnóstico de PD

Rastreamento negativo para DMG no primeiro trimestre (GJ < 92 mg/dL)		
		<i>HbA1C $\geq 5,7$ e $< 6,5\%$</i>
		<i>HbA1C $< 5,7$</i>
TOTG 75g	DMG	12 (23,1%)
	Normal	40 (76,9%)
RR = 2,517 (IC95% 1,454-4,355)		

Após o ajuste para idade materna, sobrepeso ou obesidade, antecedentes obstétricos de DMG, macrossomia e GIG, HbA1C $\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$ e idade acima de 30 anos confirmaram risco independente para desenvolvimento de DMG nas gestações com rastreamento negativo para diabetes, com razões de chance de 3,241 (IC95% 1,242 – 8,457) e 2,175 (IC95% 0,968 – 4,883), respectivamente.

Tabela 4 - Regressão logística binária para verificar a associação de HbA1C $\geq 5,7$ e $< 6,5\%$ e desenvolvimento de DMG em mulheres com rastreamento negativo para diabetes no primeiro trimestre de gravidez

	Análise Univariada		Análise Multivariada		
	RR	IC 95%	OR	IC 95%	
HbA1C $\geq 5,7$ e $< 6,5\%$ *	2,7	1,5 - 4,8	3,241	1,242 8,457	–
Idade materna					
≥ 25 anos	3,8	1,6 – 8,8	-		
≥ 30 anos *	2,2	1,3 – 3,8	2,175	0,968 4,883	–
≥ 35 anos	2,8	1,6 – 4,8	-		
2 ou mais abortamentos	0,9	0,4 - 2,4	-		
Sobrepeso/obesidade	2,6	1,3 – 5,5	-		
Antecedentes					
Familiar de diabetes mellitus	1,4	0,8 – 2,6	-		
Pessoal de hipertensão	2,1	1,2 – 3,7	-		
Obstétrico					
DMG	5,7	2,8 – 11,6	-		
Polidrâmnio	-	-	-		
Desfecho perinatal adverso	2,5	1,2 – 5,2	-		
Macrossomia	1,2	0,4 – 3,6	-		
GIG	2,6	1,2 – 5,5	-		
Óbito perinatal	0,6	0,1 – 2,5	-		

HbA1C: hemoglobina glicada; DMG: diabetes mellitus gestacional; GIG: grande para a idade gestacional; RR: risco relativo; OR: odds ratio (razão de chance); IC: intervalo de confiança

* Variáveis mantidas na equação da regressão logística

Em relação aos resultados maternos e perinatais, apresentados na Tabela 5, apenas a variável grande para idade gestacional foi estatisticamente

significativa (11,4% vs 4,0%), tendo percentual quase triplicado no grupo com HbA1C $\geq 5,7$ e $< 6,4\%$ em comparação ao com HbA1C $< 5,7\%$.

Tabela 5 – Frequência e distribuição percentual dos resultados maternos e perinatais de gestantes com rastreamento negativo para diabetes no primeiro trimestre e resultado normal para TOTG-75g realizado a partir de 20 semanas, de acordo com a classificação da HbA1C

		Rastreamento negativo para diabetes				Valor <i>p</i>
		≥ 5,7 e < 6,4% (n = 35)		HbA1C < 5,7% (n = 598)		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Pré-eclâmpsia		7	20,0	84	14,0	0,323
Via de parto – cesárea		21	60,0	274	45,8	0,118
Prematuridade		4	11,4	80	13,4	1,000
Polidrâmnio		3	8,6	18	3,0	0,104
GIG	e/ou	5	14,3	34	5,7	0,056
Macrossomia						
GIG *		5	14,3	30	5,0	0,037
Macrossomia		4	11,4	24	4,0	0,062
Hipoglicemia						
até 4 horas		2/30	7,4	24/222	10,8	0,749
4 a 24 horas		0/30	0,0	8/253	3,2	1,000
24 horas ou mais		0/28	0,0	1/222	0,5	1,000
Hiperbilirrubinemia		0/36	0,0	8/535	1,8	1,000
Óbito Perinatal		0	0,0	13	2,2	1,000

5 DISCUSSÃO

Até o momento, este é o primeiro estudo brasileiro que apresenta a prevalência de gestantes no primeiro trimestre com critérios laboratoriais definidos pela ADA e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo, que inclui a HbA1C, para o diagnóstico de pré-diabetes e para o diagnóstico de diabetes pré-existente na gestação. Da mesma forma, mesmo que retrospectivamente, essa é a primeira coorte de gestantes com rastreamento negativo para diabetes e dosagem de HbA1C no primeiro trimestre de gestação que realizaram o TOTG-75 a partir da 20ª semana para estimar a incidência de DMG no grupo de gestantes com HbA1c $\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$.

Nós definimos que a dosagem de HbA1C deveria ser realizada até a 14ª semana de gestação para que as alterações fisiológicas da gravidez, particularmente a resistência fisiológica à insulina consequente ao aumento nos hormônios placentários, como o lactogênio placentário humano (17), tivesse o mínimo de probabilidade de interferir neste exame.

Não há um consenso na literatura sobre qual o valor da HbA1C a ser utilizado para gestantes que possa ter equivalência ao valor para o diagnóstico de pré-diabetes em não gestantes. Enquanto estudos americanos utilizaram esses mesmos parâmetros, HbA1C $\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$, (37, 40, 41), outros autores definiram o limite inferior para seus estudos, tendo valores iguais ou maiores que $5,9\%$. (42,43, 49). Para nosso estudo, adotamos os parâmetros de HbA1c preconizados pela ADA (2) para diagnóstico de pré-diabetes.

Identificamos que aproximadamente 10% das gestantes no primeiro trimestre tinham um nível inicial de HbA1C de 5,7-6,4% e/ou GJ acima de 100mg/dL e abaixo de 125mg/dL, considerado critérios para diagnóstico de pré-diabetes. Além disso, pouco mais que a metade deste grupo, 5,6% das mulheres com essas alterações laboratoriais, apresentavam rastreamento negativo para diabetes. Este resultado está de acordo com outros estudos que mostram prevalência de HbA1C em gestantes no primeiro trimestre mais elevada de 1,8% (IC95% 0,7% – 4,6%) (38), 3,3% (IC95% 2,9% – 3,7%) (43), 3,9% (IC95% 3,0% - 5,1%) (42) e 6,7% (IC95% 5,8% – 7,7%) (41).

Critérios diagnósticos para o pré-diabetes estão bem estabelecidos fora do período gestacional, com alterações da GJ (≥ 100 mg/dL e < 126 mg/dL) e/ou

da HbA1C ($\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$). (2, 5) O risco de desenvolver DM2 é muito maior nesta condição clínica, sendo que pelo menos 25% das pessoas com essas alterações laboratoriais irão apresentar o diagnóstico de DM2 em até 5 anos. (50) Recomenda-se para a prevenção do DM2 que as pessoas com pré-diabetes mudem o estilo de vida, com dieta saudável, redução de peso e aumento da atividade física. (51, 52, 53) Em algumas situações como IMC acima de 35 kg/m^2 , mulheres com antecedente de DMG, níveis glicêmicos acima de 110 mg/dL ou hipertensão arterial, deve-se considerar o uso de medicações, como a metformina, associadas à mudança do estilo de vida. (52 – 57).

Entretanto, até o momento, não há nenhum protocolo clínico específico para acompanhamento ou tratamento dessas gestantes e nem após o parto.

Outro ponto de destaque é a prevalência de diabetes pré-existente na gestação na nossa população estudada que foi de $1,7\%$ (IC95% $1,1 - 2,4\%$). Recentemente, Chivese et al (58) apresentaram os resultados de uma revisão sistemática sobre a prevalência de diabetes pré-existente na gestação que incluía países da América do Norte, Europa, Oriente Médio e Norte da África, Australásia, Ásia e África. A prevalência mais baixa foi observada nos países europeus, $0,5\%$ (IC 95% $0,4-0,7$), enquanto nos países do Oriente Médio e Norte da África foi observada a prevalência de $2,4\%$ (IC 95% $1,5-3,1$).

Das 1448 gestantes com rastreamento negativo para diabetes no primeiro trimestre incluídas no estudo, apenas 750 ($51,8\%$) foram submetidas ao TOTG-75g. Este percentual pode ser justificado pela recomendação de substituir a realização do TOTG-75g entre 24 e 28 semanas de gestação como método universal para diagnóstico de DMG por uma nova glicemia de jejum neste período, de acordo com viabilidade financeira e disponibilidade técnica total do município. (17)

Em nosso estudo, identificamos maior chance ($3,241$; IC95% $1,242 - 8,457$), independentemente de outros fatores, para desenvolver DMG entre as gestantes com HbA1c $\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$. Apesar de diferentes valores de HbA1C utilizados, outros estudos também mostram um aumento do risco de desenvolver DMG para gestantes com HbA1C mais elevada, que pode variar de 1,5 a 5 vezes. (37, 38, 40 - 43, 49). Outro fator de risco independente que identificamos foi a idade materna acima dos 30 anos, corroborando com a premissa de que o aumento da idade está associado ao aumento da incidência de DMG. (16)

Já é bem estabelecido que a hiperglicemia na gestação pode trazer inúmeras consequências tanto para a gestante quanto para o recém-nascido. Quando não tratada, a taxa de mortalidade perinatal pode ser dez vezes maior do que no grupo sem diabetes. (59) Taxas de cesariana, recém-nascido GIG ou macrossômico e sepse foram estatisticamente associados ao grupo com hiperglicemia. (59) Além disso, valor de HbA1C > 5,9% na gravidez foi associada a um aumento de pelo menos duas vezes no risco relativo de pré-eclâmpsia, anomalia congênita, distócia de ombro e morte perinatal. (43)

Ao analisar os desfechos perinatais neste trabalho, apenas o aumento da incidência de recém-nascido GIG foi estatisticamente significativo e esteve associado a valores maiores de hemoglobina glicada. Os principais desfechos maternos adversos associados a elevados níveis de HbA1C no primeiro trimestre são maior taxa de indução de parto (60), o aumento da incidência de cesárea (60) e de pré-eclâmpsia (42,43), enquanto que se destacam aumento do peso do recém-nascido com maior incidência de GIG (42, 60) e macrossômicos (42), prematuridade (43, 60), distócia de ombro (43), anomalias congênitas (43) e óbito perinatal (43) como as principais complicações neonatais.

Nosso estudo sugere que o uso da HbA1C no primeiro trimestre de gestação, em associação com a GJ, identifica 1 a cada 10 gestantes com alguma alteração do metabolismo de carboidratos e, pelo menos, metade deste grupo só receberá alguma intervenção no 3º trimestre de gravidez após o diagnóstico de DMG.

Entendemos que inclusão da dosagem da HbA1C entre os exames laboratoriais da rotina de primeiro trimestre possa trazer benefícios às mulheres quando diagnosticadas com diabetes pré-existente ou com valores elevados de HbA1C ($\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$), como a demonstração da importância do estilo de vida e talvez um seguimento diferenciado, semelhante às gestantes com diagnóstico de DMG no primeiro trimestre. Entretanto, a não existência de estudos de custo-efetividade para dosagem da HbA1C no primeiro trimestre de gravidez é uma limitação importantíssima para dar suporte ao seu uso rotineiro.

Dentre os pontos fortes deste estudo, destacamos que este é o único estudo brasileiro que teve como objetivo identificar gestantes com alterações glicêmicas no primeiro trimestre com HbA1C associada à glicemia de jejum e construir uma coorte para identificação da incidência de DMG em gestantes com rastreamento negativo para diabetes. Além disso, o tamanho amostral alcançado foi suficiente para

caracterizar adequadamente as taxas de prevalência, o tamanho do efeito e sua precisão. Este estudo foi realizado em um único centro, de modo que todas as gestantes foram submetidas aos exames laboratoriais de primeiro trimestre (GJ e HbA1C) e o TOTG-75g no mesmo laboratório, não havendo problemas de utilização de diferentes laboratórios ou métodos para a realização dos exames.

O estudo foi limitado principalmente por seu desenho retrospectivo, que leva a falta de informações sobre alguns fatores de risco para desenvolvimento de DMG, como obesidade, história familiar e antecedentes obstétricos. A dosagem de HbA1C durante o primeiro trimestre não era um cuidado de rotina na atenção primária de saúde dos municípios de Botucatu e região e isso pode revelar um viés de seleção, pois as gestantes que realizaram o exame no primeiro trimestre foram encaminhadas para o serviço de atenção terciária, uma população de gestantes de alto risco desta coorte. Não houve um planejamento inicial para avaliação dos desfechos maternos e perinatais, que foram apresentados como desfechos secundários, pois já esperávamos que o tamanho amostral que alcançaríamos estaria aquém do ideal para uma análise mais adequada, por isso esses resultados devem ser considerados com cautela.

6 CONCLUSÕES

A dosagem da HbA1C no primeiro trimestre de gestação, em associação com a GJ, pode ser uma importante ferramenta para identificação de mulheres com alterações no metabolismo de carboidrato previamente à gravidez. Seu uso pode antecipar intervenções que poderiam reduzir a incidência de desfechos perinatais adversos e reduzir complicações cardiovasculares à médio e longo prazo com acompanhamento pós-parto e intervenções adequados a médio e longo prazo. Entretanto, estudos com desenhos específicos para esses desfechos devem ser realizados para sua implantação nos serviços de saúde.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
2. American Association of Diabetes. ADA standards of diabetes care 2021. Vol. 44, *Diabetes Care*. 2021. p. S21–226. doi: 10.2337/dc21-S002.
3. Armstrong C. ADA Updates Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Am Fam Physician*. 2017;95(1):40–3.
4. Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(4):283–92. doi: 10.1900/RDS.2013.10.283.
5. Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N, Gross JL, Maia FFR, et al. Sociedade Brasileira de Diabetes. Vol. 5, *Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo 2*. 2020. 709–717.
6. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677–86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
7. Intervention L, Metformin OR. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Int Urol Nephrol*. 2002;34(1):162–3. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
8. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673–9. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69701-8.
9. Dos Santos PA, Madi JM, Da Silva ER, Vergani DDOP, De Araújo BF, Garcia RMR. Gestational Diabetes in the Population Served by Brazilian Public Health Care Prevalence and Risk Factors. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2020;42(1):12–8. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700797>.
10. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): S13–S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
11. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S13–28. doi: 10.2337/dc19-S002.
12. O'sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;May-Jun(13):278–85. PMID: 14166677.

13. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B, Lowe L, Dyer A, Trimble E, Chaovarindr U, Coustan D, Hadden D, McCance D, Hod M, McIntyre H, Oats J, Persson B, Rogers M, Sacks D, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes, N. Engl. J. Med. 358 (2008) 1991–2002. doi:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
14. Metzger BE. 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. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>.
15. 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.
16. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Cabero Roura L, McIntyre HD, Morris JL DH. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obs 2015;131:173–211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
17. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Vol. 1, Sociedade Brasileira de Diabetes. 2017. 1–36. Disponível em: < https://www.febrasgo.org.br/images/pec/CNE_pdfs/Rastreamento-Diabetes.pdf>. Acesso em 15 de janeiro de 2022.
18. Federação Internacional de Diabetes. Atlas de Diabetes da IDF, 10^a ed. Bruxelas, Bélgica: 2021. Disponível em: < <https://www.diabetesatlas.org> > . Acesso em 15 de janeiro de 2022.
19. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. Diabetologia. 2016;59(7):1396–9. doi: 10.1007/s00125-016-3985-5.
20. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):4004–10. doi: 10.1210/jc.2004-1713.
21. Rudge MVC, Barbosa AMP, Sobrevia L, Gelaleti RB, Hallur RLS, Marcondes JPC, et al. Altered maternal metabolism during mild gestational hyperglycemia as a predictor of adverse perinatal outcomes: A comprehensive analysis. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis. 2020;1866(2):165478. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.05.014.
22. Xodo S, Londero A Pietro, D’Agostin M, Novak A, Galasso S, Pittini C, et al. Is Glycated Hemoglobin A1c Level Associated with Adverse Pregnancy Outcomes of Women Affected by Pre-Gestational Diabetes? Medicina (Kaunas). 2021;57(5):461. doi: 10.3390/medicina57050461.

23. Report A, Consultation WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. :1–25. PMID: 26158184.
24. Nelson DL, Cox MM. Carboidratos e glicobiologia. Princípios de bioquímica de Lehninger. 6ª edição. Nova York: W.H. Freeman and Company; 2013. p 243 - 280.
25. Sumita NM, Bezerra MGT, Chacra AR, Netto AP, Zajdenverg L, Andriolo A, et al. Posicionamento Oficial SBD , Do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes : aspectos. 2018;1–36.
26. Allen W, Iloc AKDJB. Observations on the Chromatographic Heterogeneity of Normal Adult and Fetal Human Hemoglobin : A Study of the Effects of Crystallization and Chromatography on the Heterogeneity and Isoleucine Content. 1957;288(7). doi: <https://doi.org/10.1021/ja01540a030>.
27. Rafat D, Ahmad J. HbA1c in pregnancy. Diabetes Metab Syndr Clin Res Ver. 2012;6(1):59–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2012.05.010>.
28. Larkin ME, Lorenzi GM, Bayless M, Cleary PA, Barnie A. Evolution of the study coordinator role : The 28-year experience in Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT / EDIC). 2015. doi: 10.2337/db13-1093.
29. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. 1995 Jan 14;310(6972):83-8. PMID: 7833731.
30. Harmonizing Hemoglobin A1C Testing. A better A1C test means better diabetes care. Disponível em: < <http://www.ngsp.org/>>. Acesso em 15 de janeiro de 2022.
31. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(January (Suppl. 1)):S62–9. doi: 10.2337/dc10-S062.
32. World Health Organisation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus, WHO/NMH/CHP/ CPM/11.1 ed., Geneva: World Health Organisation; 2011. Disponível em: < https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf>. Acesso em 15 de janeiro de 2022.
33. Rajput R, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA 1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2012;98(1):104–7. doi: 10.1016/j.diabres.2012.02.018.
34. Caughey AB, Kaimal AJ, Gabbe SG. ACOG Practice Bulletin: Pregestational Diabetes. Am Coll Obstet Gynecol. 2018;132(60):228–48. doi: 10.1097/AOG.0000000000002960.
35. Renz PB, Cavagnoli G, Weinert LS. HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. 2015;14:1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0135989.

36. Esther C, Sasitharan A, Kalra P. The accuracy of haemoglobin A1c as a screening and diagnostic test for gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis of test accuracy studies. 2020;32(5):322–34. doi: 10.1097/GCO.0000000000000648.
37. Hinkle SN, Tsai MY, Rawal S, Albert PS, Zhang C. HbA1c Measured in the First Trimester of Pregnancy and the Association with Gestational Diabetes. *Sci Rep*. 2018;8(1):4–11. doi: 10.1038/s41598-018-30833-8.
38. Amylidi, S. et al. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 95, 93–97 (2016). doi: 10.1111/aogs.12784.
39. Benaiges, D. et al. Is first-trimester HbA1c useful in the diagnosis of gestational diabetes? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 133, 85–91 (2017). doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.019.
40. Fong A, Serra AE, Gabby L, Wing DA, Berkowitz KM. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(6):641.e1-641.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.016.
41. Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, Wang E, Popat R, Nimbale VC, et al. First Trimester Hemoglobin A1c Prediction of Gestational Diabetes. *Am J Perinatol*. 2016;33(10):977–82. doi: 10.1055/s-0036-1581055.
42. Mane L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodriguez M, Marcelo I, Chillaron JJ, et al. Role of first-trimester HbA1c as a predictor of adverse obstetric outcomes in a multiethnic cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):390–7. doi: 10.1210/jc.2016-2581.
43. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2953–9. doi: 10.2337/dc14-1312.
44. Montenegro, CAB; Rezende, JF. *Obstetrícia fundamental*, Rezende. 14.ed. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2019. 1002 . p.
45. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13(May):291–310. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
46. Alexander GR, Kogan MD, Himes JH. 1994-1996 U.S. singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin, and gender. *Matern Child Health J*. 1999;3(4):225–31. doi: 10.1023/a:1022381506823.
47. Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol*. 2016;36(1):10-2) doi: 10.1038/jp.2015.125.

48. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14. doi: 10.1542/peds.103.1.6.
49. Balaji V, Madhuri BS, Ashalatha S, et al. A1C in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Care* 2007;30:1865–7. doi: 10.2337/dc06-2329.
50. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007;30:753-9. doi: 10.2337/dc07-9920.
51. Knowler WC, Barrett-Conor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
52. Diabetes Prevention Program Research Group: long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(11):866-875. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00291-0.
53. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish diabetes prevention study group: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801.
54. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49:289-97. doi: 10.1007/s00125-005-0097-z.
55. Kosaka K, Noda M, Kazuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67:152-62. doi: 10.1016/j.diabres.2004.06.010.
56. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1783-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60766-7.
57. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, et al. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(12). doi: 10.1002/14651858. CD003054.pub4.
58. Chivese T, Hoegfeldt CA, Werfalli M, Yuen L, Sun H, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: The prevalence of pre-existing diabetes in pregnancy – A systematic review and meta-analysis of studies published during 2010–2020. *Diabetes Res Clin Pract* . 2021. doi:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109049.

59. Nicolosi BF, Vernini JM, Costa RA, Magalhães CG, Rudge MVC, Corrente JE, et al. Maternal factors associated with hyperglycemia in pregnancy and perinatal outcomes: A Brazilian reference center cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00556-w>.
60. Arbib N, Shmueli A, Salman L, Krispin E, Toledano Y, Hadar E. First trimester glycosylated hemoglobin as a predictor of gestational diabetes mellitus. 2019;(March):158–63. doi: 10.1002/ijgo.12794.

8 ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional

Pesquisador: Joelcio Francisco Abbade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18709919.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.554.486

Apresentação do Projeto:

- Pesquisador responsável: Joelcio Francisco Abbade; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.
- Finalidade: Tese de mestrado
- Colaboradores: Rayanne Pereira Cabral (aluna de pós graduação), Gustavo Vieira Souza (graduando), Beatriz Dos Santos Luz e Roberto Antonio de Araujo Costa (graduando).

Alguns questionamentos são feitos sobre o rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus na gestação. Dentre estes está o uso da hemoglobina glicada (HbA1C) como rotina no primeiro trimestre de gravidez para diagnóstico de diabetes mellitus pré-existente no primeiro trimestre. Para confirmação deste diagnóstico, o valor da HbA1C está bem estabelecido (igual ou maior que 6,5%). Entretanto, não se considera na gestação os valores da HbA1c entre 5,7 e 6,4%, que na população geral se considera como pré-diabetes e se recomenda a mudança no estilo de vida, podendo haver necessidade de associação com medicações.

O estudo objetiva determinar a prevalência de gestantes com overt diabetes, com diabetes mellitus gestacional (DMG) e gestantes com níveis de HbA1C entre 5,7-6,4% identificados até a 14 semana de gestação; além de estimar o risco de gestantes com HbA1C entre 5,7 e 6,4% e glicemia de jejum normal, verificados até a 14ª semana de gestação, desenvolver DMG.

Será realizado estudo observacional, coorte retrospectivo. Serão elegíveis para o estudo as gestantes que dosaram hemoglobina glicada no primeiro trimestre de gestação, realizaram o teste

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

de tolerância à glicose, com 75g (oTTG-75g) entre 24 e 28 semanas de gravidez. Na avaliação laboratorial do primeiro trimestre de gestação, as mulheres serão classificadas em três grupo: (i) normais, com hemoglobina glicada (HbA1c) abaixo de 6,5% e glicemia de jejum (GJ) menor que 92 mg/dL; (ii) DMG, com HbA1c abaixo de 6,5% e GJ entre 92 e 125 mg/dL; e (iii) "overt diabetes", com HbA1c igual ou maior a 6,5% e/ou GJ igual ou maior a 126 mg/dL. A gestantes consideradas normais ainda serão divididas em dois grupos, de acordo com a hemoglobina glicada: (i.a) normais com HbA1c menor que 5,7%; e (i.b) pré-diabetes com com HbA1c igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5%. Somente as pacientes consideradas normais (i.a e i.b) foram submetidas ao oTTG-75g. A partir dessas informações será estimada a prevalência de gestantes com com overt diabetes, com DMG e gestantes com níveis de HbA1C entre 5,7-6,4% identificados até a 14 semana de gestação e calcularemos o risco de desenvolvimento de DMG.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Determinar a prevalência de gestantes com níveis de HbA1C entre 5,7-6,4% identificados até a 14 semana de gestação, com glicemia de jejum normal (menor que 92 mg/dL);
2. Calcular a incidência de DMG, diagnosticada entre 24 e 28 semana de gestação, em gestantes com HbA1C entre 5,7 e 6,4% e glicemia de jejum normal, verificados até a 14ª semana de gestação e estimar o risco de desenvolvimento de DMG nesse grupo de gestantes quando comparadas às gestantes com HbA1C menor que 5,7% e glicemia de jejum normal;

Objetivo Secundário:

Determinar a incidência de desfechos perinatal adverso (polidrâmnio, macrosomia, recém-nascido grande para a idade gestacional, hipoglicemia neonatal, icterícia neonatal e óbito perinatal) de gestantes com HbA1C entre 5,7 e 6,4% e glicemia de jejum normal, verificados até a 14ª semana de gestação, sem o diagnóstico de DMG e estimar o risco de desenvolvimento de desfechos perinatal adverso nesse grupo de gestantes quando comparadas às gestantes com HbA1C menor que 5,7%, glicemia de jejum normal e sem DMG.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: Os autores declaram que não há riscos para os pacientes. Entretanto, vale ressaltar que devem ser considerados os riscos relacionados à coleta e compilação de dados pessoais e de prontuários médicos das pacientes, exigindo, pois, máximo cuidado no manejo e sigilo por

Endereço: Chácara Butignoli, s/n		
Bairro: Rubião Junior		CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br	

ocasião da publicação e divulgação dos dados obtidos.

BENEFÍCIOS: Neste momento não haverá benefícios. Caso seja confirmada a maior incidência de diabetes mellitus gestacional em gestantes com hemoglobina glicada entre 5,7 e 6,4%, esse poderá ser um novo exame para rastreamento para essa complicação na gestação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desenho: Estudo de corte transversal para determinar a prevalência de gestantes com pré-diabetes (HbA1C entre 5,7 e 6,4% e glicemia de jejum normal no primeiro trimestre. Além disso, será estudada uma coorte retrospectivo para avaliação do risco de gestantes com HbA1C entre 5,7 e 6,4% e glicemia de jejum normal, verificados até a 14ª semana de gestação, desenvolver DMG e para determinação do risco de desenvolvimento de desfecho perinatal adverso em gestantes com HbA1C entre 5,7 e 6,4%, glicemia de jejum normal e ausência de DMG, verificados até a 14ª semana de gestação.

Dados avaliados: idade, paridade, IMC, presença de HAS, antecedentes familiares, antecedentes obstétricos.

• Tamanho da amostra: 1438 pacientes

• Fonte: prontuários médicos (Centro de Informática Médica do CIMED-HCFMB) de mulheres com idade entre 10 e 49 anos, com resultado dos exames de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, oTTG-75g e tiveram o parto na Maternidade HCFMB no período de 2012 a 2019 (período de utilização do prontuário eletrônico no HCFMB). Na revisão de prontuários será confrontada a data de realização da HbA1c e glicemia de jejum com a idade gestacional das mulheres (deve ser menor que 14 semanas de gestação), além da coleta de informações clínicas e obstétricas das mulheres para avaliação do risco de desenvolver DMG.

• Dispensa do TCLE: sim. As razões para solicitação da isenção do TCLE são enumeradas abaixo:

1. Levantamento retrospectivo de dados em prontuários, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente. Não haverá coleta de informação direta com o sujeito de pesquisa;
2. Não há riscos físicos e/ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional;
3. População de estudo eventualmente sem seguimento na instituição no presente

Endereço: Chácara Butignoli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: oep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.554.486

(pacientes de outras localidades ou falecidos);

4. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes é garantida pelo pesquisador principal, e pesquisadores participantes, e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados: os pacientes serão identificados apenas através de iniciais e números de registro que servem apenas para validar a individualidade da informação. Esses dados não serão objetos de análise.

- Retenção de amostras em banco: não.
- Cronograma de execução: Adequado. Prevê início da coleta de dados para 1/10/2019 e análise dos prontuários em 01/11/2019. Prazo final para execução 30/09/2021.
- Financiamento: R\$ 7190,00 (Análise de prontuário). Recursos próprios.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde foram apresentados os documentos obrigatórios conforme segue:

- Folha de rosto: Campos adequadamente preenchidos e assinada pelo pesquisador (01/08/2019) e pela diretora da instituição proponente (Prof Maria Cristina Lima) em 06/08/2019.
- Declaração de anuência Institucional (EAP - Faculdade de Medicina), assinado pela diretora da referida Instituição, datado de 06/08/2019, autorizando a execução do projeto.
- Declaração de anuência do Superintendente do HC, assinado pelo Dr André Luis Balbi, datado de 02/08/2019, autorizando a execução do projeto.
- Análise de custo envolvendo análises de prontuário no valor de R\$ 7190,00
- TCLE: Solicitação de dispensa, com justificativa adequada.

Recomendações:

Não há.

Endereço: Chácara Butignolli , s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.554.486

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 02/09/2019, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

O Projeto de Pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1384310.pdf	06/08/2019 11:23:40		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoFMB.pdf	06/08/2019 11:21:38	Joelcio Francisco Abbade	Aceito
Orçamento	OrcamentoSIPE.pdf	06/08/2019 11:20:45	Joelcio Francisco Abbade	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaFMB.pdf	06/08/2019 11:19:40	Joelcio Francisco Abbade	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHCFMB.pdf	06/08/2019 11:19:28	Joelcio Francisco Abbade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoHbA1C.pdf	01/08/2019 17:06:32	Joelcio Francisco Abbade	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Chácara Butignolli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior		
UF: SP	Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br	



Continuação do Parecer: 3.554.486

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 04 de Setembro de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))