

**JULIANA OGASSAVARA**

**DESFECHOS MATERNO-FETAIS DE GESTANTES COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 1 EM TRATAMENTO COM SISTEMA DE INFUSÃO  
CONTÍNUA VERSUS MÚLTIPLAS DOSES DE INSULINA DURANTE  
A GRAVIDEZ: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para a obtenção do título de Mestre em Ciências em Endocrinologia e Metabologia.

São Paulo

2022

**JULIANA OGASSAVARA**

**DESFECHOS MATERNO-FETAIS DE GESTANTES COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 1 EM TRATAMENTO COM SISTEMA DE INFUSÃO  
CONTÍNUA VERSUS MÚLTIPLAS DOSES DE INSULINA DURANTE  
A GRAVIDEZ: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para a obtenção do título de Mestre em Ciências em Endocrinologia e Metabologia.

*Orientadora:*

Profa. Dra. Bianca de Almeida Pititto

São Paulo

2022

Ogassavara, Juliana

**Desfechos materno-fetais de gestantes com diabetes mellitus tipo 1 em tratamento com sistema de infusão contínua versus múltiplas doses de insulina durante a gravidez: estudo de coorte retrospectiva.**

Juliana Ogassavara. – São Paulo, 2022.

xii, 54p.

Tese de Mestrado – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia e Metabologia

**Maternal-fetal outcomes of pregnant women with type 1 diabetes mellitus in treatment with continuous infusion system versus multiple doses of insulin during pregnancy: a retrospective cohort.**

1. Diabetes mellitus tipo 1 2. Complicações na Gravidez 3. Sistemas de Infusão de Insulina

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA**

**CHEFE DO DEPARTAMENTO:**

Prof. Dr. Álvaro Pacheco e Silva Filho

**COORDENADORAS DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO:**

Profa. Dra. Marise Lazaretti Castro

Profa. Dra. Bianca de Almeida Pititto

**JULIANA OGASSAVARA**

**DESFECHOS MATERNO-FETAIS DE GESTANTES COM DIABETES  
MELLITUS TIPO 1 EM TRATAMENTO COM SISTEMA DE INFUSÃO  
CONTÍNUA VERSUS MÚLTIPLAS DOSES DE INSULINA DURANTE  
A GRAVIDEZ: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA**

**PRESIDENTE DA BANCA:**

Profa. Dra. Bianca de Almeida Pititto

**BANCA EXAMINADORA:**

Prof. Dr. Carlos Antonio Negrato

Profa. Dra. Monica Andrade Lima Gabbay

Prof. Dr. Victor Hugo Saucedo Sanchez

Profa. Dra. Cristina Figueiredo Sampaio Façanha

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a minha mãe Emília, meu pai Gilberto e meu irmão Henrique, que são minha base e sempre estiveram ao meu lado, seja nas conquistas ou nos momentos difíceis. Eu devo a eles tudo que sou e os amo incondicionalmente.

Agradeço à Dra. Bianca, que além de excelente orientadora e exemplo de ser humano e profissional, foi uma das minhas grandes incentivadoras. Sem os seus conselhos e empenho não teria concluído este trabalho.

Agradeço também à Dra. Patrícia, minha inspiração desde os tempos de residência médica e uma das responsáveis por me encorajar a voltar para a pós-graduação.

Obrigada a toda equipe do Centro de Diabetes, especialmente à Celinha e aos meus amigos de pós-graduação, Marthinha, Filipe, Micaela, Julia e Carol, que compartilharam comigo alegrias, alguns desabafos e fizeram minha quintas-feiras mais leves.

Agradeço aos meus amigos que ao longo dos anos sempre fizeram minha vida melhor e mais divertida, seja com conversas longas ao telefone, mensagens de carinho ou de humor questionável, jantares aleatórios ou simplesmente com um ombro amigo para me acolher.

E por fim, um agradecimento especial ao meu marido e melhor amigo Eduardo, que sempre apoia meus sonhos e que me deu o meu maior presente do mundo: nosso filho Lucas, que neste momento ainda está dentro de mim e a quem dedico este trabalho.

*Número do processo de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa CAAE: (35669020.4.0000.5505).*

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>DM:</b>      | Diabetes mellitus                          |
| <b>DM1:</b>     | Diabetes mellitus tipo 1                   |
| <b>DM2:</b>     | Diabetes melitus tipo 2                    |
| <b>MDI:</b>     | Múltiplas doses de insulina                |
| <b>SICI:</b>    | Sistema de infusão contínua de insulina    |
| <b>GIG:</b>     | Grande para idade gestacional              |
| <b>PIG:</b>     | Pequeno para idade gestacional             |
| <b>UTIN:</b>    | Unidade de terapia intensiva neonatal      |
| <b>CAD:</b>     | Cetoacidose diabética                      |
| <b>SBD:</b>     | Sociedade Brasileira de Diabetes           |
| <b>ADA:</b>     | American Diabetes Association              |
| <b>MCG:</b>     | Monitorização contínua da glicose          |
| <b>UNIFESP:</b> | Universidade Federal de São Paulo          |
| <b>TCLE:</b>    | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| <b>IMC:</b>     | Índice de Massa Corporal                   |
| <b>HbA1c:</b>   | Hemoglobina glicada                        |
| <b>TSH:</b>     | Hormônio estimulante da tireoide           |
| <b>HDL:</b>     | Lipoproteína de alta densidade             |
| <b>LDL:</b>     | Lipoproteína de baixa densidade            |
| <b>DP:</b>      | Desvio padrão                              |
| <b>RR:</b>      | Risco Relativo                             |
| <b>OR:</b>      | Odds Ratio                                 |
| <b>IC:</b>      | Intervalo de confiança                     |



## LISTA DE SÍMBOLOS

|                          |                               |
|--------------------------|-------------------------------|
| <b>cm:</b>               | centímetro                    |
| <b>dl:</b>               | decilitro                     |
| <b>g:</b>                | grama                         |
| <b>kg:</b>               | quilograma                    |
| <b>kg/m<sup>2</sup>:</b> | quilograma por metro quadrado |
| <b>m:</b>                | metro                         |
| <b>mg:</b>               | miligrama                     |
| <b>mg/dL:</b>            | miligrama por decilitro       |
| <b>mmHg:</b>             | milímetros de mercúrio        |
| <b>%:</b>                | porcentagem                   |

# SUMÁRIO

|   |     |
|---|-----|
| Agradecimentos .....  | iii |
| Lista de Abreviaturas .....   | v   |
| Lista de Símbolos .....   | vi  |
| Resumo .....  | ix  |
| Abstract.....   | xi  |
| 1. Introdução .....   | 1   |
| 1.1. Pergunta.....  | 2   |
| 1.2. Objetivo Geral .....   | 2   |
| Objetivos Específicos.....  | 3   |
| 2. Revisão da Literatura .....  | 4   |
| 2.1. Panorama geral do diabetes mellitus tipo 1 no Brasil e no mundo.....         | 5   |
| 2.2. Impactos do DM1 na gestação e complicações materno-fetais .....              | 6   |
| 2.3. Metas glicêmicas durante a gestação .....                                    | 9   |
| 2.4. Insulinoterapia do DM1 durante a gestação .....                              | 12  |
| 3. Métodos.....   | 17  |
| 3.1. Casuística .....   | 18  |
| 3.2. Delineamento do estudo e coleta de dados .....                               | 19  |
| 3.3. Variáveis de interesse (e definição das que são: exposição e desfecho) ..... | 20  |
| 3.4. Análise Estatística .....  | 21  |
| 4. Artigo.....  | 22  |

|   |    |
|---|----|
| 5. Considerações finais e Conclusão ..... | 38 |
| 6. Referências .....                      | 42 |
| Anexos .....                              | 52 |
| Nota à População.....                     | 55 |

## RESUMO

**Introdução:** Gestantes com diabetes tipo 1 (DM1) apresentam maior risco de complicações materno-fetais. Em relação ao tratamento, o sistema de infusão contínua de insulina (SICI) apresenta vantagens em relação às múltiplas doses de insulina (MDI), mas dados sobre a melhor opção durante a gravidez são limitados.

**Objetivos:** Comparar os desfechos materno-fetais de gestantes com DM1 em uso de SICI ou MDI durante a gravidez. **Métodos:** O estudo incluiu a avaliação de 174 gestações de mulheres com DM1 em acompanhamento de janeiro/2008 a dezembro/2021. Os dados foram coletados durante o acompanhamento das participantes e registrados em um banco de dados. As variáveis de interesse foram comparadas entre os grupos (SICI versus MDI) e foi realizada análise de regressão logística,  $p < 0,05$ . **Resultados:** Das 174 gestações avaliadas, 21,3%(37) utilizaram SICI e 78,7%(137) MDI, com média de idade de 26,7(5,4) anos. Perfil lipídico, presença de hipertensão crônica, IMC pré-gestacional e ganho de peso foram semelhantes nos dois grupos, enquanto o hipotireoidismo foi mais prevalente nas usuárias de SICI [32,4 vs. 17,5%,  $p=0,047$ ] do que nas usuárias de MDI. Houve melhora na HbA1c ao longo da gestação em ambos os grupos, mas não houve diferença nos valores de HbA1c no primeiro trimestre [8,3(1,7) vs. 8,8(1,8)%,  $p=0,122$ ] e no 3º trimestre de gravidez [6,9 (0,8) vs. 7,1(1,0)%,  $p=0,611$ ] comparando SICI vs. MDI, respectivamente. A frequência de parto cesáreo foi significativamente maior no grupo SICI [94,1 vs. 75,4%,  $p=0,017$ ], mas não houve diferença estatística na frequência de outras complicações, como abortamento espontâneo, parto prematuro e pré-eclâmpsia, bem como na média de peso ao nascer e ocorrência de complicações neonatais, como óbito perinatal, hiperbilirrubinemia, desconforto respiratório, hipoglicemia e internação em UTIN, exceto pela proporção de malformações congênitas que foi significativamente menor no grupo SICI [2,9 vs. 15,6%,  $p=0,048$ ]. Na análise de regressão, a associação de SICI com parto cesáreo e com malformações perdeu significância após ajustes para HbA1c no primeiro modelo ajustado e persistiu não significativa após ajustes para outras covariáveis de interesse. **Conclusões:** Neste estudo, o uso de SICI foi associado a uma maior frequência de parto cesáreo e a uma menor

ocorrência de malformações congênitas. A associação do uso de SICI com estes desfechos perdeu a significância estatística após ajustes para potenciais confundidores. A maior taxa de parto cesáreo pode ter sido associada a casos mais graves de DM, uma vez que essas pacientes apresentavam maior duração do DM e o perfil de usuárias de bomba de insulina no Brasil costuma ser mais desafiador. As menores frequências de malformações no grupo SICI podem ter sido mediadas pelo controle glicêmico durante o início da gravidez, já que, embora não tenha havido diferença nos valores de HbA1c quando comparados ao grupo MDI, observamos uma tendência a um pior controle de HbA1c durante a gestação nas mulheres que tiveram malformação nos seus filhos em comparação àquelas que não tiveram. A avaliação de outros parâmetros de controle glicêmico, como a variabilidade glicêmica e tempo no alvo, pode auxiliar a esclarecer essa hipótese em pesquisas futuras sobre a comparação dos tratamentos com SICI e MDI durante a gravidez em pacientes com DM1. Não houve diferença nos demais desfechos materno-fetais entre os dois grupos.

**Palavras chave:** Diabetes mellitus tipo 1, Complicações na Gravidez, Sistemas de Infusão de Insulina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pregnant women with type 1 diabetes (T1D) have an increased risk of maternal-fetal complications. Regarding treatment, continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has advantages compared to multiple daily injections (MDI), but data about the best option during pregnancy is limited. **Objectives:** To compare maternal-fetal outcomes of pregnant women with T1D using CSII or MDI during pregnancy. **Methods:** The study included the evaluation of 174 pregnancies of women with T1D in follow-up from January/2008 to December/2021. Data were collected from the participants during follow-up and recorded in a database. Variables of interest were compared between groups (CSII versus MDI) and logistic regression analysis were performed,  $p < 0.05$ . **Results:** From 174 pregnancies evaluated, 21.3%(37) used CSII and 78.7%(137) MDI, with a mean age of 26.7(5.4) years old. Mean levels of lipid profile variables, presence of chronic hypertension, pre-gestational BMI and weight gain were similar in both groups, while hypothyroidism was more prevalent in CSII users [32.4 vs. 17.5%,  $p = 0.047$ ] than MDI users. There was an improvement in HbA1c throughout gestation in both groups, but there was no difference in HbA1c values at the first trimester of pregnancy [8.3(1.7) vs. 8.8(1.8)%,  $p = 0.122$ ] and at the 3rd trimester [6.9(0.8) vs. 7.1(1.0)%,  $p = 0.611$ ] comparing CSII vs. MDI, respectively. The frequency of cesarean section was significantly higher in the CSII group [94.1 vs. 75.4%,  $p = 0.017$ ], but there was no statistical difference in the frequency of other complications, such as miscarriage, premature delivery and preeclampsia, as well as in mean of birth weight and occurrence of neonatal complications, such as perinatal death, hyperbilirubinemia, respiratory distress, hypoglycemia and NICU admission, except for the proportion of congenital malformations that was significantly lower in the CSII group [2.9 vs. 15.6%,  $p = 0.048$ ]. In regression analysis, association of CSII with cesarean section and with malformations lost significance after adjustments for HbA1c in the first adjusted model and persisted non-significant after adjustments for other covariates of interest. **Conclusions:** In this study, the use of CSII was associated with a higher frequency of cesarean section and a lower occurrence of congenital malformations, that lost statistical significance after

adjustments for possible confounders. The higher cesarean section rate might be representing more severe cases of DM, since these patients had a longer duration of DM and the profile of insulin pump users in Brazil is usually more challenging. Although there was no difference in HbA1c values when compared to the MDI group, the lower frequencies of malformations in CSII group might be mediated by glucose control during early pregnancy, as we observed a trend towards worse HbA1c trajectories values during pregnancy in those women with than those without malformation outcome. The evaluation of other parameters of glycemic control, such as glycemic variability and time in range, might clarify this hypothesis in future researches regarding comparison of CSII and MDI treatments for T1D in pregnancy. There was no difference in other maternal-fetal outcomes between the two groups.

# ***1. INTRODUÇÃO***

---



O Brasil é o terceiro país com mais pacientes com Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no mundo e como seu diagnóstico geralmente ocorre em idades mais precoces, muitas mulheres em idade reprodutiva são afetadas. Sabe-se que gestantes com Diabetes mellitus (DM) pré-existente apresentam risco aumentado de complicações materno-fetais, incluindo abortamentos espontâneos, malformações fetais, macrossomia, pré-eclâmpsia, prematuridade, parto cesáreo, piora das complicações relacionadas ao próprio DM, além de repercussões em longo prazo na prole, como maior incidência de diabetes, obesidade e alterações cognitivas. Sabe-se também que o controle intensivo da glicemia antes da concepção e durante a gestação é essencial para reduzir a ocorrência destes desfechos adversos. Para o alcance das metas de controle glicêmico, o tratamento atual do DM1 conta com estratégias de insulinoterapia feita através de múltiplas doses de insulina (MDI) ou sistema de infusão contínua de insulina (SICI). Esta última apresenta uma série de vantagens em comparação a MDI, como maior flexibilidade de uso, redução dos episódios de hipoglicemias, melhora do controle glicêmico e melhora da qualidade de vida, e tem sido recomendado para uso durante a gestação. Porém, dados sobre qual a melhor opção para tratamento das gestantes com DM1 são conflitantes e não existem até o momento estudos nacionais sobre as repercussões materno-fetais nesta população específica.

### **1.1. Pergunta**

Há diferença nos desfechos materno-fetais de gestantes com DM1 em tratamento com sistema de infusão contínua versus múltiplas doses de insulina durante a gravidez?

### **1.2. Objetivo Geral**

Comparar a ocorrência de desfechos materno-fetais das gestantes com DM1 acompanhadas em serviço de referência (nível terciário) nacional que fizeram uso de sistema de infusão contínua versus múltiplas doses de insulina.

### **Objetivos Específicos**

- 1) Comparar as características das gestantes que fizeram uso de SICI versus MDI.
- 2) Comparar a ocorrência de desfechos materno-fetais (HbA1c durante a gestação, tipo de parto, idade gestacional no parto, peso ao nascer e complicações materno-fetais) de acordo com o tratamento utilizado (SICI ou MDI).
- 3) Avaliar a associação dos desfechos materno-fetais significativamente diferentes entre os grupos de exposição (SICI) e de comparação (MDI) ajustada para as covariáveis de interesse.

## ***2. REVISÃO DA LITERATURA***

---

---

## 2.1. Panorama geral do diabetes mellitus tipo 1 no Brasil e no mundo

O DM consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente da secreção deficiente de insulina ou da resistência periférica à sua ação, ou ambos os mecanismos. Está associado a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade [1]. Representa um importante e crescente problema de saúde pública mundial. Em 2021, a Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) estimou que cerca de 537 milhões de pessoas (10,5% da população mundial) vivem com DM. Se as tendências atuais persistirem, estima-se que em 2045 o número de pessoas com DM atinja o número de 783 milhões [2].

O DM é classificado conforme sua etiologia. O DM tipo 1 (DM1) tem etiologia autoimune e decorre da destruição das células  $\beta$  pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina. Subdivide-se em DM tipo 1A (aproximadamente 90% dos casos) e DM tipo 1B (aproximadamente 10%), a depender da presença ou da ausência laboratorial de autoanticorpos circulantes, respectivamente. Os marcadores conhecidos de autoimunidade são: anticorpo anti-ilhota (ICA), anticorpo anti-insulina (IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8). Do ponto de vista genético, há forte associação com o antígeno leucocitário humano (human leukocyte antigen, HLA), especialmente o HLA-DR e o HLA-DQ. Os haplótipos de maior risco pertencem ao HLA classe II: DR4-DQ8 e DR3-DQ2 [3], [4].

O DM1 é mais frequentemente diagnosticado em crianças e adolescentes, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária, afetando igualmente homens e mulheres. Corresponde a apenas 5-10% de todos os casos de DM, mas o número de crianças e adolescentes vivendo com DM1 cresce anualmente. Em 2021 estimou-se que mais de 1,2 milhão de crianças e adolescentes vivem com DM1 no mundo. Destes, 92.300 vivem no Brasil, sendo o país com o terceiro maior número de pacientes, atrás apenas da Índia e dos Estados Unidos [2].

Atualmente o DM também é a alteração metabólica mais comum na gestação. Estima-se que 16,7% dos nascidos vivos de mulheres em 2021 apresentavam alguma forma de hiperglicemia na gravidez. Destes, 80,3% foram devidos ao DM gestacional (DMG), 10,6% já tinham diagnóstico de DM antes da gravidez e 9,1% tiveram o diagnóstico de DM durante a gravidez (incluindo tipo 1 e tipo 2) [2].

## **2.2. Impactos do DM1 na gestação e complicações materno-fetais**

Como o diagnóstico de DM1 ocorre em idades mais precoces, muitas mulheres em idade reprodutiva são afetadas. Sabe-se que gestantes com DM pré-existente apresentam risco aumentado de complicações materno-fetais, incluindo abortamentos espontâneos, malformações fetais, macrossomia, pré-eclâmpsia, prematuridade, parto cesáreo, além de piora das complicações relacionadas ao próprio DM, especialmente a retinopatia diabética [5]–[7].

Uma revisão de 2013 com 12 estudos de base populacional publicados nos 10 anos anteriores comparando 14 mil mulheres portadoras de DM1 com 4 milhões de mulheres da população geral evidenciou maior risco de malformações congênitas (RR = 2,4), de mortalidade perinatal (RR = 3,7), de parto prematuro (RR = 4,2) e de recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG) (RR = 4,5) nas gestantes com DM1 [5].

Uma metanálise de 2017 que incluiu 100 estudos publicados entre 1990 e 2017 também demonstrou que gestantes com DM pré-existente em comparação à população sem DM tem risco significativamente maior para parto prematuro (OR = 3,48), GIG (OR = 3,90), distócia de ombro (OR = 2,73), mortalidade perinatal (OR = 3,39), natimortalidade (OR = 3,52), pré-eclâmpsia (OR = 3,48), parto cesáreo (OR = 3,52), admissão na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) (OR = 3,92), icterícia (OR = 2,82) e hipoglicemia neonatal (OR = 26,62) [6].

Os resultados desta metanálise também sugeriram que o DM1 tem um impacto maior que o DM tipo 2 (DM2) quando os desfechos adversos foram

analisados conforme o tipo de DM. No entanto, outra metanálise mostrou que os desfechos adversos foram semelhantes entre gestantes com DM1 quando comparadas às com DM2, exceto pelas ocorrências de cetoacidose diabética (CAD) e parto cesáreo, que foram mais comuns nas pacientes com DM1, e a mortalidade perinatal, que foi maior nas com DM2 [8]. Independentemente de qual tem maior impacto, é certo que ambas as formas de DM conferem risco à mãe e ao feto e devem ser tratadas de maneira intensiva durante a gestação.

Durante a gestação há também maior predisposição à CAD, especialmente nas mulheres com DM1, pois a gravidez promove maior resistência à insulina, lipólise acelerada e excesso de ácidos graxos livres que podem ser desviados para corpos cetônicos. Níveis elevados de gonadotrofina coriônica humana (HCG) podem levar a náuseas e vômitos e, assim, predispor à CAD no início da gravidez. Já no terceiro trimestre, há aumento significativo da resistência à insulina e das demandas metabólicas, o que pode precipitar a CAD por hiperglicemia e fome relativa [9]. Além disso, uma das principais razões para a acidose precoce na gravidez é a menor capacidade de tamponamento ácido - as mulheres grávidas têm alcalose respiratória, acidose metabólica compensatória e, portanto, níveis mais baixos de bicarbonato [10]. As gestantes diabéticas podem também desenvolver CAD com valores normais de glicose, que podem ser parcialmente atribuídos à hiperfiltração glomerular, resultando em glicosúria [11] e, portanto, a euglicemia não deve fornecer uma falsa segurança a pacientes e médicos [12]. As gestações complicadas por CAD estão associadas a maiores taxas de morbimortalidade perinatal e, por isso, todas as gestantes com DM pré-existente ou que planejam engravidar devem ser instruídas sobre como monitorar as cetonas em sangue capilar e/ou urina, além de receber educação sobre prevenção e detecção da CAD [13].

O tempo de duração do DM também deve ser considerado, pois tem associação com aumento do risco de pré-eclâmpsia [14] e de complicações relacionadas ao próprio DM. A retinopatia diabética (principalmente quando proliferativa) pode se agravar durante a gravidez e com a melhora rápida do controle glicêmico. A probabilidade de progressão da retinopatia está relacionada ao tempo de duração do DM, à presença e gravidade da retinopatia existente, ao

grau de controle glicêmico antes e durante a gravidez e à coexistência de hipertensão / pré-eclâmpsia [7]. Assim, todas as mulheres com DM pré-existente precisam ser submetidas ao exame da retina idealmente antes da concepção ou no início da gestação, devendo ser monitoradas a cada trimestre e por 1 ano após o parto e tratadas precocemente, conforme o grau da retinopatia [13].

Quanto à nefropatia diabética, a relação albumina/creatinina na amostra isolada de urina deve ser obtida em todas as mulheres com DM pré-existente antes da concepção, mas, durante a gravidez, a medida padrão é a albumina coletada em urina de 24 horas. A albuminúria pode aumentar durante a gravidez, mas regride aos níveis basais após o parto. Mulheres grávidas com função renal normal e microalbuminúria têm baixo risco de perda da função renal durante a gravidez, porém mulheres com taxa de filtração glomerular < 60 ml/min e/ou proteinúria ≥ 3 g/24 h no início da gravidez correm risco de lesão renal permanente [15]. O risco de complicações materno-fetais está associado à gravidade da doença renal crônica e do controle glicêmico, com maiores chances de pré-eclâmpsia, parto prematuro, bebês pequenos para a idade gestacional (PIG) e parto cesáreo [16], [17]. A doença renal pré-existente também tem implicações importantes para o monitoramento da pré-eclâmpsia, pois a sua detecção depende da triagem de proteína na urina. Portanto, é fundamental monitorar de perto a pressão arterial na presença de nefropatia diabética. Metildopa, betabloqueadores (exceto o atenolol) e bloqueadores dos canais de cálcio de liberação lenta podem ser usados durante a gravidez. Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina são contraindicados e devem ser substituídos antes ou assim que a gestação for confirmada. Além disso, a fim de diminuir o risco de pré-eclâmpsia, recomenda-se que gestantes com DM pré-existente devam receber ácido acetilsalicílico em baixa dose (60 – 150 mg/dia) a partir do final do primeiro trimestre [18].

A exposição fetal ao DM durante a gestação também pode levar a alterações no desenvolvimento da prole a longo prazo, que pode se manifestar com taxas mais altas de DM e obesidade na idade adulta, perfis cardiometabólicos adversos, maior risco de internações hospitalares, uso de medicamentos e até mortalidade [19]–[22]. Evidências recentes também sugerem influência no

desenvolvimento neurológico, pois os filhos de mães diabéticas podem ter função cognitiva comprometida, com pior desempenho escolar [23], [24], além de risco aumentado de autismo [25] e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade [26] em comparação com filhos de mães sem DM preexistente.

### **2.3. Metas glicêmicas durante a gestação**

As associações entre o DM e suas complicações com desfechos indesejados materno-fetais em curto e longo prazo evidenciam o papel deletério da hiperglicemia. Assim, todas as mulheres em idade fértil com DM pré-existente devem ser informadas sobre a importância de alcançar e manter níveis bem controlados de glicemia antes da concepção e durante a gravidez.

Estudos observacionais mostram risco aumentado de malformações congênitas diretamente proporcional às elevações da hemoglobina glicada (HbA1c) durante as primeiras 10 semanas de gestação, especialmente anencefalia, microcefalia, cardiopatia congênita, anomalias renais e regressão caudal. O aumento da HbA1c antes da concepção e no primeiro trimestre de gestação também está associado a maior risco de pré-eclâmpsia e mortalidade perinatal/neonatal. Apesar dos estudos observacionais poderem ter fatores de confusão pela associação entre elevação da HbA1c e outros problemas de comportamento e autocuidado, a quantidade e a consistência de dados são convincentes e apoiam a recomendação de otimizar a glicemia antes da concepção, dado que a organogênese ocorre principalmente nas primeiras 5 a 8 semanas de gestação, com a taxa de malformações congênitas aumentando linearmente com níveis de HbA1c > 6,3% [27]–[33].

As medidas de HbA1c durante o segundo e terceiro trimestres devem ser interpretadas com mais cautela, pois há aumento fisiológico do turnover das hemácias e os níveis de HbA1c tendem a cair durante a gestação. Níveis maiores de HbA1c estão associados a bebês GIG, parto prematuro, pré-eclâmpsia e hipoglicemia neonatal. O maior risco de bebês GIG aumentou significativamente



com HbA1c  $\geq$  6,0% na 26<sup>a</sup> e 34<sup>a</sup> semana de gestação e os demais desfechos adversos com HbA1c  $\geq$  6,5% [34].

Um estudo que avaliou os determinantes de um bom desfecho perinatal em 588 gestações em mulheres com DM1 mostrou que os resultados foram bons, ou seja, sem desfechos perinatais indesejados, em 254 gestações (44%). Esse bom resultado foi associado a menores valores de HbA1c no parto [odds ratio ajustada (aOR) = 2,78, IC 95% 2,04 a 3,70, para cada 1% de diminuição absoluta de HbA1c]. A relação entre HbA1c no parto e um bom resultado perinatal foi contínuo, sem limiar de discriminação [35].

Assim, a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) recomenda HbA1c  $<$  6,5% antes da concepção, com um objetivo mais baixo de  $<$  6% durante a gravidez, se isso puder ser alcançado sem hipoglicemia significativa. A meta pode ser modificada para  $<$  7% se a paciente for mais suscetível a hipoglicemia [13].

Apesar de trazer informações importantes, a HbA1c representa uma medida integrada da glicemia (média) e não possibilita a análise dos picos de hiperglicemia e hipoglicemia, fazendo-se necessária também a automonitorização da glicemia capilar para melhor avaliação do controle glicêmico durante a gravidez. As metas de glicemia capilar recomendadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e ADA são: glicemia de jejum  $<$  95 mg/dl e glicemia 1 hora pós-prandial  $<$  140 mg/dl ou glicemia 2 horas pós-prandial  $<$  120 mg/dl [13], [36]. Esses valores representam um controle ideal se puderem ser alcançados com segurança. Na prática, pode ser um desafio para mulheres com DM1 alcançar esses alvos sem hipoglicemia, principalmente aquelas com histórico de episódios recorrentes e/ou hipoglicemias oligo/assintomáticas. Ao contrário da hiperglicemia, não existem dados convincentes de que a hipoglicemia seja teratogênica ou prejudicial ao feto em desenvolvimento [37]. No entanto, a hipoglicemia representa um risco para a mãe pela possibilidade de perda de consciência, crises convulsivas e potenciais acidentes. Além disso, o controle glicêmico estrito está associado a piora da retinopatia diabética [38] e bebês PIG [39]. Assim, se não for possível alcançar os alvos recomendados de glicemia capilar sem hipoglicemia significativa, a ADA

sugere metas menos rigorosas, baseadas na experiência clínica e na individualização do cuidado.

Um dos grandes avanços na área da tecnologia para tratamento do DM foi o desenvolvimento da técnica de leitura da glicose intersticial e sua correlação com a glicemia capilar. A adoção da monitorização contínua da glicose (MCG) vem crescendo rapidamente nos últimos anos, como resultado de melhorias na precisão do sensor, maior conveniência e facilidade de uso. No entanto, esse recurso ainda é limitado no Brasil, principalmente no sistema público de saúde, devido ao custo elevado. Em 2019, foi publicado o consenso internacional para interpretação dos dados da MCG, com sugestões de metas e tempo no alvo (time in range) [40]. Para gestantes com DM1 o ideal é manter mais que 70% das medições de glicose dentro do alvo (63 a 140 mg/dL), menos que 25% acima do alvo e menos que 5% abaixo do alvo (sendo 4% abaixo de 63 mg/dL e 1% abaixo de 54 mg/dL).

Um estudo multicêntrico recente (CONCEPTT) com gestantes com DM1 mostrou que aquelas randomizadas para MCG tiveram redução discreta na HbA1c (- 0,19%; IC 95% -0,34 a -0,03; p = 0,021), maior tempo no alvo (68% vs 61%; p = 0,003) e menor tempo em hiperglicemia (27% vs 32%; p = 0,028) em comparação com aquelas com monitorização apenas com glicemia capilar, embora sem diferença nos episódios de hipoglicemia grave. Além disso, com a MCG houve menor incidência de bebês GIG (OR = 0,51; IC 95% 0,28 a 0,90; p = 0,021), menos internações em UTIN com duração superior a 24 horas (OR = 0,48; IC 95% 0,26 a 0,86; p = 0,016), menor incidência de hipoglicemia neonatal (OR = 0,45; IC 95% 0,22 a 0,89; p = 0,025) e internação hospitalar mais curta em 1 dia (p = 0,009), demonstrando que o uso da MCG durante a gravidez de mulheres com DM1 parece estar associado a melhores desfechos neonatais, provavelmente atribuídos à menor exposição à hiperglicemia materna [41]. Assim, a SBD recomenda a indicação de MCG em gestantes com DM1, com ou sem SICI, com o objetivo de evitar hipoglicemia materna e neonatal, bebês GIG, internações em UTIN e tempo prolongado de hospitalização após parto [42].

## **2.4. Insulinoterapia do DM1 durante a gestação**

O tratamento do DM1, visando o alcance das metas de glicemia, baseia-se na tríade: alimentação adequada, atividade física e insulinoterapia. Esta pode ser feita através de várias injeções diárias em regime basal-bolus (múltiplas doses de insulina - MDI) ou através de sistema de infusão contínua de insulina (SICI), popularmente chamado de bomba de insulina [43], [44]. Durante a gestação, as insulinas basais consideradas seguras são a insulina humana NPH e o análogo de ação prolongada detemir. Os estudos até o momento publicados com o uso do análogo de insulina glargina na gravidez não são randomizados e controlados, mas estudos observacionais não demonstraram eventos adversos e seu uso é autorizado a critério médico. Quanto às insulinas de curta ação e os análogos de ação rápida ou ultrarrápida, a insulina humana regular e os análogos de insulina asparte e lispro podem ser utilizados com segurança. Não existem, até o momento, estudos conclusivos com uso dos análogos de insulina glulisina e degludeca durante a gestação [45].

Referente ao uso dos análogos de insulina em comparação à insulina humana, a maioria dos estudos tem resultados de eficácia e segurança semelhantes. Um ensaio clínico randomizado (ECR) com 310 gestantes com DM1 que comparou a insulina detemir à insulina NPH mostrou, respectivamente: não-inferioridade quanto à HbA1c (-0,06%; IC 95% -0,21 a 0,08), menor glicemia de jejum (96,8 vs. 113,8 mg/dL,  $p = 0,012$  na 24ª semana e 85,7 vs. 97,4 mg/dL,  $p = 0,017$  na 36ª semana) e índices semelhantes de hipoglicemia [46].

Outro ECR com 322 gestantes com DM1 que comparou a insulina asparte à insulina regular demonstrou que a insulina asparte pode oferecer alguns benefícios em termos de prevenção de hipoglicemia grave e controle pós-prandial da glicose, já que houve tendência a menos hipoglicemia no grupo da insulina asparte (tanto hipoglicemia grave, quanto hipoglicemia noturna), mas sem significância estatística, e os incrementos médios das glicemias pós-prandiais foram discretamente menores com a insulina asparte (-13,5 mg/dL; IC 95% -22,5 a -4,5;  $p = 0,003$  no final do primeiro trimestre e -7,2 mg/dL; IC 95% -14,41 a -0,18;  $p = 0,044$  no terceiro trimestre). Não houve diferença da HbA1c nos dois grupos [47].

Quanto às necessidades de insulina, sabe-se que o início da gestação é o período de maior sensibilidade e muitas mulheres com DM1 precisarão de redução de 10 a 20% das doses de insulina no primeiro trimestre devido ao aumento do risco de hipoglicemia [45], [48]. A situação se inverte após aproximadamente a 16<sup>a</sup> semana com o aumento progressivo da resistência insulínica ao longo do segundo e terceiro trimestre, podendo-se atingir o dobro ou o triplo da dose usada antes da gravidez. Esse aumento da resistência decorre principalmente do aumento de hormônios placentários contrarregulatórios, sendo o principal o lactogênio placentário humano, mas o aumento de prolactina, progesterona, estrógenos, hormônio do crescimento e cortisol também contribuem para este processo [49]. As necessidades de insulina podem cair no final do terceiro trimestre com o envelhecimento da placenta e uma redução abrupta pode indicar insuficiência placentária [50].

Quanto ao modo de administração da insulina, o SICI tem uma série de vantagens em comparação a MDI, como: maior flexibilidade, permitindo ao paciente alterar a insulina basal conforme a necessidade e injetar bolus frequentes sem a exigência de injeções repetidas; redução dos episódios de hipoglicemias, principalmente as graves; melhora do controle glicêmico, com redução da HbA1c; e melhora da qualidade de vida [51]–[54]. No entanto, seu custo elevado e sua maior complexidade de manejo são fatores limitantes, principalmente em países em desenvolvimento, como o Brasil.

A SBD recomenda o uso de SICI nas seguintes situações: pacientes com menos de 6 anos de idade; gestantes e/ou mulheres com DM que planejam engravidar, sobretudo aquelas que não alcançaram controle metabólico adequado com o uso de MDI; gastroparesia e neuropatia autonômica; complicações microvasculares e/ou fatores de risco para complicações macrovasculares; hipoglicemias assintomáticas; e hipoglicemias graves. A SBD cita também algumas indicações relativas para o uso de SICI, como: pacientes menores de 12 anos com mau controle glicêmico, apesar do tratamento intensivo com MDI; pacientes maiores de 12 anos com dificuldade na obtenção de controle glicêmico, apesar do tratamento intensivo com MDI; pacientes maiores de 12 anos com grande variabilidade glicêmica; ocorrência do fenômeno do alvorecer, com níveis de

glicemia de jejum > 140 a 160 mg/dL; pacientes com hipoglicemias noturnas frequentes e intensas; ocorrência do fenômeno do entardecer; indivíduos propensos a terem cetose; grandes variações da rotina diária; adolescentes com transtornos alimentares; pacientes com dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia; desejo de um estilo de vida mais flexível; atletas profissionais ou que participam de competições; e qualquer indivíduo motivado que deseje o autocontrole [55].

Apesar das vantagens já evidenciadas do SICI para o tratamento do DM1 e de sua recomendação para uso de SICI em gestantes, ainda não está claro se este método garante melhor controle glicêmico na gestação e prevenção de desfechos indesejados materno-fetais ligados ao DM.

Uma revisão sistemática de 2016 com 5 ECRs que comparou gestantes que usaram SICI ou MDI não demonstrou diferença nos seguintes desfechos: parto cesáreo, bebês GIG, macrossomia, mortalidade perinatal, ganho de peso materno, média da glicemia materna em 24 horas, HbA1c em cada trimestre, hipoglicemia e hiperglicemia maternas [56].

Outra revisão sistemática de 2018 que incluiu 47 estudos (destes, apenas 4 eram ECRs) com 7824 gestantes mostrou que, em comparação com a MDI, a terapia com SICI resultou em um nível mais baixo de HbA1c no primeiro trimestre (diferença ponderada das médias [WMD] = -0,45%; IC 95% -0,62 a -0,27), com redução desta diferença nos trimestres subsequentes. Neste grupo houve também menor necessidade diária de insulina no primeiro trimestre (diferença padronizada das médias [SMD] = -0,46; IC 95% -0,68 a -0,24) e nos trimestres subsequentes, porém com maior ganho de peso gestacional (WMD = 1,02 kg; IC 95% 0,41 a 1,62), maior propensão a bebês GIG (RR = 1,16; IC 95% 1,07 a 1,24) e menor propensão a bebês PIG (RR = 0,66; IC 95% 0,45 a 0,97). Não houve diferença em termos de hipoglicemia, CAD, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, mortalidade perinatal, malformações congênitas, parto prematuro, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, distócia de ombro, complicações respiratórias e admissão em UTIN [57].

Um dos braços do estudo CONCEPTT, que randomizou gestantes com DM1 para uso de MCG versus automonitorização com glicemia capilar, avaliou também os desfechos secundários das gestantes que faziam uso de SICI e MDI [58]. Ao contrário do que se esperava, no grupo MDI houve maior redução de HbA1c no terceiro trimestre ( $-0,55 \pm 0,59$  vs.  $-0,32 \pm 0,65\%$ ,  $p = 0,001$ ) e maior chance de se atingir a meta de HbA1c na 24<sup>a</sup> (72,1 vs. 63,1%;  $p = 0,009$ ) e 34<sup>a</sup> semana (65,1 vs. 52,0%;  $p = 0,001$ ). As usuárias de SICI apresentaram mais distúrbios hipertensivos ( $p = 0,011$ ), impulsionados principalmente pelo aumento da hipertensão gestacional (14,4 vs. 5,2%;  $p = 0,025$ ), mais hipoglicemia neonatal (31,8 vs. 19,1%;  $p = 0,05$ ) e internações em UTIN superior a 24 horas (44,5 vs. 29,6%;  $p = 0,02$ ). Não houve diferença quanto aos episódios de hipoglicemia e CAD, nem na dose total diária de insulina e ganho de peso gestacional. Também não houve diferenças no peso ao nascer, nas taxas de bebês GIG e PIG, hiperbilirrubinemia e desconforto respiratório.

Apesar destes estudos não demonstrarem benefícios com o uso de SICI durante a gestação, cabe ressaltar que a maioria deles foi feita com bombas de insulina tradicionais ou mesmo com modelos antigos que não são mais utilizados. Nos últimos anos vem sendo desenvolvidas novas gerações de bombas de insulina, como aquelas com MCG integrada (bomba que suspende a infusão na hipoglicemia), bombas com suspensão na previsibilidade de hipoglicemia (em que há suspensão automática da administração de insulina por até 2 horas se o valor de glicose da MCG cair abaixo de um limite preestabelecido) e bombas de alça fechada híbridas (bombas integradas com a MCG em tempo real com modulação automatizada da dose basal para minimizar tanto as hipos quanto as hiperglicemias, porém com bolus pré-refeição manuais) [55].

Um ECR que comparou 16 gestantes DM1 que foram randomizadas para usar por um período de 4 semanas bomba de insulina com suspensão na hipoglicemia ou bomba com sistema de alça fechada durante a noite demonstrou que a porcentagem de tempo no alvo durante a noite foi maior com a terapia em circuito fechado (74,7% vs. 59,5%; diferença absoluta de 15,2 pontos percentuais; IC 95% 6,1 a 24,2;  $p = 0,002$ ) [59]. O nível médio de glicose durante a noite também foi melhor com a terapia em circuito fechado (119 vs. 133 mg/dl;  $p = 0,009$ ). Não

houve diferenças significativas nos tempos abaixo do alvo (hipoglicemias), nas doses de insulina ou nos eventos adversos. Após essa primeira fase, 14 das 16 gestantes prosseguiram com o uso da bomba com sistema de circuito fechado, desta vez durante o dia e a noite, até o final da gestação. Nestas, o tempo no alvo foi de 68,7%; o nível médio de glicose foi de 126 mg/dl e não ocorreram episódios de hipoglicemia grave, resultados muito próximos das metas estabelecidas pelo consenso de MCG [40]. No entanto, apesar do bom controle glicêmico alcançado, houve alta incidência de hipoglicemia neonatal e bebês com peso ao nascer acima do percentil 90, mostrando que outros fatores além da glicemia podem afetar a hiperinsulinemia e o crescimento fetal [60].

Assim, com base no conhecimento científico atual, ainda não podemos afirmar qual a melhor estratégia de tratamento para gestantes com DM1 e mais estudos são necessários para concluir qual opção resulta em menos complicações materno-fetais. Vale ressaltar que fatores socioeconômicos e culturais influenciam no engajamento do paciente com DM no seu tratamento, bem como no acesso a serviços de saúde e tecnologias. Desta forma, dados nacionais são relevantes para que se possa vislumbrar o impacto de diferentes terapias no manejo do DM e adequar condutas clínicas e políticas públicas à realidade local.

### ***3. MÉTODOS***

---

---



### **3.1. Casuística**

A amostra do estudo atual foi constituída por mulheres com diagnóstico de DM1 que foram acompanhadas em serviço ambulatorial de nível terciário intitulado Diabetes e Gestação do Centro de Diabetes da UNIFESP de janeiro de 2008 a dezembro de 2021. Todas as informações do acompanhamento pré-natal foram coletadas no momento do atendimento, garantindo um banco de dados do período gestacional e pós-parto imediato. Para o atual objetivo deste estudo, todas as mulheres que preenchiam os critérios de elegibilidade foram convidadas a participar do estudo via contato telefônico (n = 178 pacientes, correspondendo a 213 gestações).

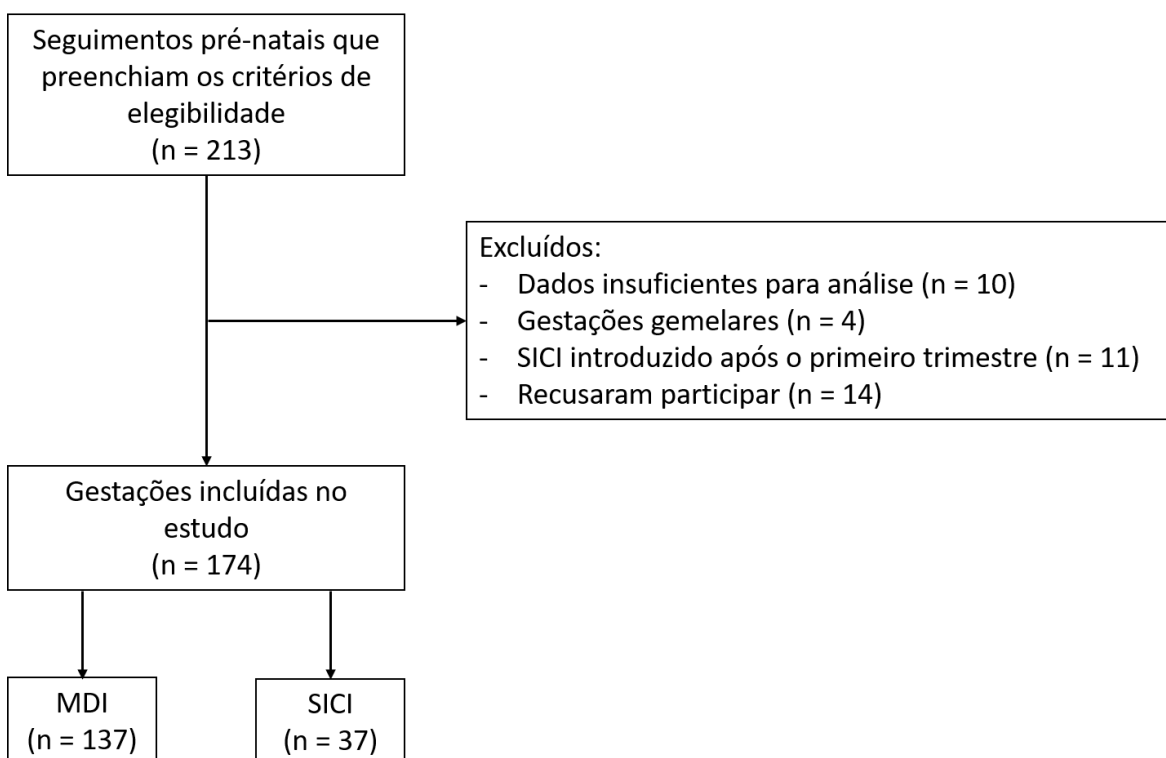
Os critérios de elegibilidade foram: diagnóstico de DM1; idade superior a 18 anos no momento do pré-natal; terapia com insulina realizada através de MDI ou através de SICI introduzida antes da gravidez ou no máximo no primeiro trimestre de gravidez. A prescrição/indicação do tratamento com MDI ou SICI foi feita pelo médico de acompanhamento de rotina sem a intervenção dos pesquisadores deste estudo. A insulino-terapia em esquema basal-bolus das pacientes em MDI também ficou a critério dos médicos que as acompanharam, havendo participantes em uso das insulinas humanas NPH e regular e dos análogos de insulina glargina, detemir, lispro, asparte e glulisina. Pacientes com dados insuficientes para análise, gestações gemelares ou nas quais o SICI foi introduzido após o primeiro trimestre foram excluídos do estudo (n = 39 gestações).

Aquelas que aceitaram participar autorizando o uso das informações referentes ao seu acompanhamento pré-natal assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 1) de forma presencial ou à distância (através de TCLE digital de conteúdo idêntico ao TCLE impresso, enviado via Formulário do Google), totalizando 147 pacientes e 174 gestações (vide figura 1).

As medidas de obtenção de amostras, análises e divulgação dos resultados seguiram as normas do Conselho Nacional de Saúde, no que se refere

à Ética em Pesquisa com Seres Humanos [61] e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP (CAAE 35669020.4.0000.5505).

**Figura 1. Fluxograma de seleção das pacientes para o estudo.**



### 3.2. Delineamento do estudo e coleta de dados

O delineamento do presente estudo foi coorte retrospectivo, incluindo dados coletados durante a gestação de 147 mulheres, totalizando 174 gestações diferentes, do serviço ambulatorial de Diabetes e Gestação da UNIFESP, referente ao acompanhamento pré-natal de alto risco de mulheres com DM1 do período de janeiro de 2008 a dezembro de 2021. As informações do acompanhamento pré-natal foram inseridas em banco de dados pré-existente deste Serviço.

O peso foi obtido em balança digital com precisão de 100 g e a altura com precisão de 0,5 cm. O peso pré-gestacional foi autorreferido e o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional foi calculado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). A pressão arterial foi obtida por meio de um esfigmomanômetro de mercúrio.

As amostras de sangue para realização de exames laboratoriais foram coletadas na rotina do acompanhamento pré-natal. A glicose plasmática foi determinada pelo método da glicose oxidase, a hemoglobina glicada (HbA1c) por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, o hormônio estimulante da tireoide (TSH) pelo método de quimioluminescência e as concentrações de colesterol total, HDL-c e triglicérides por métodos colorimétricos enzimáticos, processados em analisador automático. As concentrações de LDL-c e VLDL-c foram obtidas por diferença, utilizando-se a equação de Friedewald.

História pessoal patológica e obstétrica, comorbidades associadas ao DM, outras doenças crônicas e complicações crônicas do DM1 foram avaliadas durante a assistência médica pré-natal, assim como as complicações materno-fetais, tipo de parto, idade gestacional no parto e peso ao nascer.

### **3.3. Variáveis de interesse (e definição das que são: exposição e desfecho)**

- Variáveis demográficas: idade, sexo;
- Variáveis antropométricas e de exame físico: peso, altura, IMC, pressão arterial;
- Variáveis bioquímicas: glicemia de jejum, HbA1c nos 3 trimestres de acompanhamento gestacional, perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicérides), TSH;
- Tipo de tratamento em uso: SICI ou MDI;
- Antecedentes pessoais patológicos: comorbidades associadas ao DM, outras doenças crônicas, complicações crônicas do DM1;
- Antecedentes pessoais obstétricos;
- Tipo de parto, idade gestacional do parto;
- Peso ao nascer;
- Complicações maternas: hipertensão, pré-eclâmpsia, hipotireoidismo;

- Complicações fetais: malformações, admissão em UTIN, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, desconforto respiratório, óbito neonatal.

Definição das variáveis de exposição e desfechos:

- Exposição: tratamento com SICI ou MDI.
- Desfechos: HbA1c durante a gestação, tipo de parto, idade gestacional do parto, peso ao nascer, complicações maternas e fetais.

### **3.4. Análise Estatística**

As variáveis de interesse, características das gestantes e desfechos materno-fetais foram comparadas de acordo com o tipo de tratamento (exposição): SICI ou MDI. Para as variáveis contínuas com distribuição normal, ou para aquelas cuja transformação logarítmica conferiram distribuição normal, foram usados testes paramétricos (t de Student) e para as demais variáveis, testes não-paramétricos (Mann-Whitney). Essas variáveis foram apresentadas como média e desvio padrão, ou como mediana e intervalo interquartil, respectivamente. Para as variáveis categóricas a representação foi por número e percentual e os testes usados foram Qui-quadrado de Pearson ou Fischer. Análise de regressão logística foi usada, utilizando como variáveis dependentes os desfechos materno-fetais que mostraram diferença nas análises de comparação entre os grupos de exposição e, como variável independente o uso de SICI, ajustado para as covariáveis de interesse (como idade, HbA1c, entre outros).

Foi utilizado o Statistical Package for the Social Sciences®, v 22.0 (SPSS Incorporation, 2000) e  $p < 5\%$  foi considerado estatisticamente significativo.

## ***4. ARTIGO***

---

*Artigo ainda será submetido para publicação.*

**Maternal-fetal outcomes of pregnant women with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections during pregnancy - a Brazilian healthcare referral center cohort**

Juliana Ogassavara<sup>a</sup>, Patricia Medici Dualib<sup>b</sup>, Rosiane Mattar<sup>c</sup>, Sérgio Atala Dib<sup>a,b</sup>, Bianca de Almeida Pititto<sup>a,d</sup>

a- Post-Graduation Program in Endocrinology and Metabology, Universidade Federal de Sao Paulo, Rua Estado de Israel, nº 639, Vila Clementino, São Paulo-SP, CEP 04022-001, Brazil.

b- Department of Medicine, Universidade Federal de Sao Paulo, Rua Sena Madureira, nº 1500, Vila Clementino, São Paulo-SP, CEP 04021-001, Brazil.

c- Department of Obstetrics, Universidade Federal de Sao Paulo, Rua Napoleão de Barros, nº 875, Vila Clementino, São Paulo-SP, CEP 04024-002, Brazil.

d- Department of Preventive Medicine, Universidade Federal de Sao Paulo, Rua Botucatu, nº 740, Vila Clementino, São Paulo-SP, CEP 04023-062, Brazil.

Juliana Ogassavara – ju.ogassavara@gmail.com

Patricia Medici Dualib – patricia.dualib@uol.com.br

Rosiane Mattar – rosiane.toco@epm.br

Sérgio Atala Dib – serdib2005@yahoo.com.br

Bianca de Almeida Pititto – bapititto@unifesp.br

**Correspondence**

Bianca de Almeida Pititto – bapititto@unifesp.br. Post-Graduation Program in Endocrinology and Metabology, Universidade Federal de Sao Paulo, Rua Estado de Israel, nº 639, Vila Clementino, São Paulo-SP, CEP 04022-001, Brazil.

---

**Abstract**

**Introduction:** Pregnant women with type 1 diabetes (T1D) have an increased risk of maternal-fetal complications. Regarding treatment, continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has advantages compared to multiple daily injections (MDI), but data about the best option during pregnancy is limited. **Objectives:** To compare maternal-fetal outcomes of pregnant women with T1D using CSII or MDI during pregnancy. **Methods:** The study included the evaluation of 174 pregnancies of women with T1D in follow-up from January/2008 to December/2021. Data were collected from the participants during follow-up and recorded in a database. Variables of interest were compared between groups (CSII versus MDI) and logistic regression analysis were performed,  $p < 0.05$ . **Results:** From 174 pregnancies evaluated, 21.3%(37) used CSII and 78.7%(137) MDI, with a mean age of 26.7(5.4) years old. Mean levels of lipid profile variables, presence of chronic hypertension, pre-gestational BMI and weight gain were similar in both groups, while hypothyroidism was more prevalent in CSII users [32.4 vs. 17.5%,  $p=0.047$ ] than MDI users. There was an improvement in HbA1c throughout gestation in both groups, but there was no difference in HbA1c values at the first trimester of pregnancy [8.3(1.7) vs. 8.8(1.8)%,  $p=0.122$ ] and at the 3rd trimester [6.9(0.8) vs. 7.1(1.0)%,  $p=0.611$ ] comparing CSII vs. MDI, respectively. The frequency of cesarean section was significantly higher in the CSII group [94.1 vs. 75.4%,  $p=0.017$ ], but there was no statistical difference in the frequency of other complications, such as miscarriage, premature delivery and preeclampsia, as well as in mean of birth weight and occurrence of neonatal complications, such as perinatal death, hyperbilirubinemia, respiratory distress, hypoglycemia and NICU admission, except for the proportion of congenital malformations that was significantly lower in the CSII group [2.9 vs. 15.6%,  $p=0.048$ ]. In regression analysis, association of CSII with cesarean section and with malformations lost significance after adjustments for HbA1c in the first adjusted model and persisted non-significant after adjustments for other covariates of interest. **Conclusions:** In this study, the use of CSII was associated with a higher frequency of cesarean section and a lower occurrence of congenital malformations, that lost statistical significance after adjustments for possible confounders. The association of CSII with higher rate of cesarean section might be representing more severe cases of diabetes. The lower frequencies of malformations in CSII group might be mediated by glucose control during early pregnancy. There was no difference in the other maternal-fetal outcomes between the two groups.

**Key words:** continuous subcutaneous insulin infusion; maternal-fetal outcomes; multiple daily injections; type 1 diabetes mellitus; pregnancy in diabetics.

## Introduction

Diabetes mellitus (DM) represents an important and growing public health problem worldwide. In 2021, the International Diabetes Federation estimated that 537 million people (10.5% of the world population) are living with DM. Type 1 DM (T1D) corresponds to 5-10% of all cases and the number of children and adolescents living with T1D grows annually, with Brazil being the third country with the highest number of patients in the world [1].

As the diagnosis of T1D occurs at an earlier age, many women of reproductive age are affected. It is known that pregnant women with pre-existing DM are at increased risk of maternal-fetal complications, including spontaneous abortions, fetal malformations, macrosomia, preeclampsia, prematurity, cesarean section, worsening of complications related to DM itself, in addition to long-term repercussions on the offspring, such as a higher incidence of DM, obesity and cognitive alterations [2]–[15]. It is also known that intensive glycemic control before conception and during pregnancy is essential to reduce the occurrence of these adverse outcomes [16]–[21].

To achieve glycemic control goals, the current treatment of T1D relies on insulin therapy through multiple doses of insulin (MDI) or continuous insulin infusion system (CSII). However, data on the best option for the treatment of pregnant women with T1D are conflicting and, to date, there are no Brazilian studies on maternal-fetal repercussions in this specific population and data from other developing countries are sparse [22]–[27]. Thus, the main objective of this study was to compare the occurrence of maternal-fetal outcomes in pregnant women with T1D which was treated with SCII or MDI at a referral center of the public health network of Sao Paulo, Brazil.

## Methods

### *Study population and design*

This study was a cohort enrolling women previously diagnosed with T1D who were followed up at the Diabetes Center of Universidade Federal de Sao Paulo, Brazil, during their prenatal care, from January 2008 to December 2021. Medical information of these women was collected during their prenatal care by the researchers and compiled into a database. All women who met the eligibility criteria were invited to participate (n = 178 patients, corresponding to 213 pregnancies).

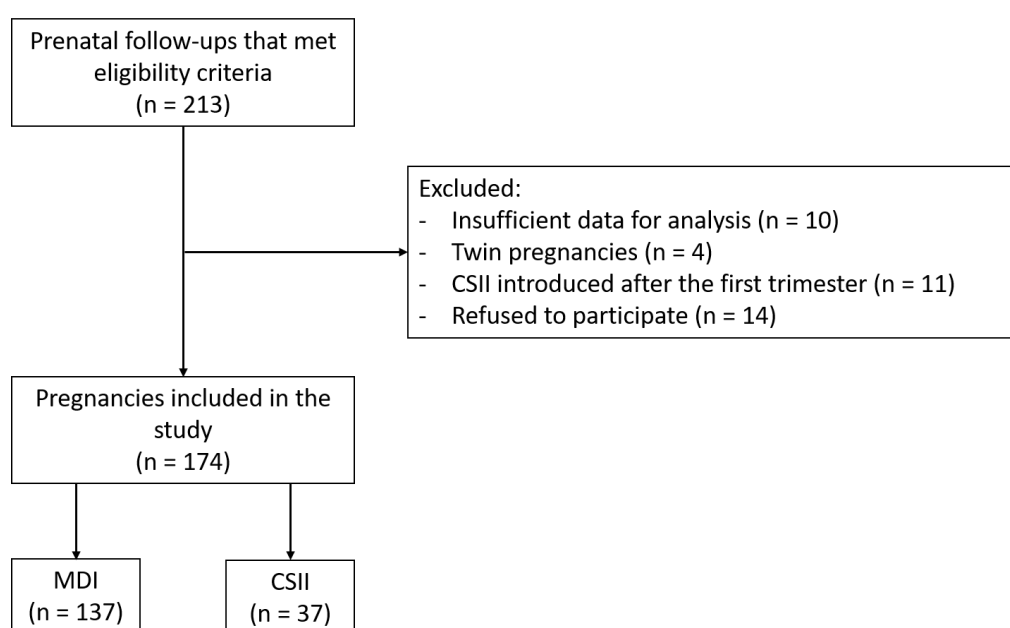
Eligibility criteria were: diagnosis of T1D; age over 18 years at the time of prenatal care; insulin therapy performed through MDI or through CSII introduced before pregnancy



or at the latest in the first trimester of pregnancy. The prescription/indication for the treatment with MDI or CSII was made by the routine follow-up physician without the intervention of the researchers of this study. Patients with insufficient data for analysis, twin pregnancies or in whom CSII was introduced after the first trimester were excluded from the study (n= 39 pregnancies). A total of 147 women were included in this study, totaling 174 different pregnancies analyzed (Figure 1).

The institutional ethics committee of the Universidade Federal de Sao Paulo approved the study, and all participants had signed a consent form.

**Figure 1. Flowchart of patient selection.**



#### *Data collection and study variables of interest*

Weight was obtained on a digital scale (Rice Lake, São Paulo) with a 100 g and height precision with an accuracy of 0.5 cm. Pre-gestational weight was self-reported and pre-gestational body mass index (BMI) was calculated ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). The blood pressure was obtained using a mercury sphygmomanometer.

Blood samples were collected in routine care to perform laboratory tests. Plasma glucose was determined by the glucose oxidase method, glycated hemoglobin (HbA1c) by High Performance Liquid Chromatography and thyroid stimulating hormone (TSH) by chemiluminescence method. The concentrations of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and triglycerides were determined by enzymatic colorimetric methods, processed in an automatic analyzer. The low-density lipoprotein cholesterol (LDL-

c) and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-c) concentrations were obtained by difference, using the Friedewald equation.

Personal pathological and obstetrical history, comorbidities associated with DM, other chronic diseases and chronic complications of T1D were assessed during the medical assistance in pre-natal care, as well as maternal/fetal complications, type of delivery, gestational age at delivery and birth weight. Maternal complications were defined as hypertension, preeclampsia, hypothyroidism; and fetal complications as malformations, admission to the neonatal intensive care unit (NICU), hypoglycemia, hyperbilirubinemia, respiratory distress and neonatal death.

### *Statistical analysis*

The sample was divided according to the type of treatment into the group that used CSII and the group that used MDI (exposure variables). The maternal-fetal outcomes (HbA1c, type of delivery, gestational age at delivery, birth weight and maternal or fetal complications) were evaluated according to the type of treatment. Continuous variables were presented as mean (standard deviation) when parametric or as median (interquartile range) when non-parametric, and categorical variables as frequency (percentage). Clinical and laboratory variables were compared according to the treatment received using Student's t test for parametric continuous variables, Mann-Whitney test for nonparametric continuous variables, and Pearson's Chi-squared or Fischer test for categorical variables. Logistic regression analyses were performed considering the occurrence of the outcomes that were significantly different between the exposure (CSII) and comparison (MDI) groups as dependent variables (cesarean section and congenital malformations) and the use of CSII as the independent variable, adjusted for covariates of interest (HbA1c during pregnancy, age, duration of DM, pre-gestational BMI, preeclampsia, gestational hypertension and hypothyroidism). Statistical Package for the Social Sciences®, v 22.0 (SPSS Incorporation, 2000) was used and the  $p < 5\%$  was considered statistically significant.

## **Results**

A total of 174 pregnancies were evaluated, with a mean age of 26.7 (5.4) years. The average duration of diabetes was 14.3 (6.9) years and the mean pre-gestational BMI was 24.4 (3.6) kg/m<sup>2</sup>. Regarding the type of treatment, 137 (78.7%) participants used MDI while 37 (21.3%) used CSII.

Among these two groups, characteristics of participants did not show statistically significant differences in mean (SD) of age, baseline BMI, weight gain during pregnancy, levels of lipid profile variables and in frequency of chronic hypertension, but hypothyroidism was more prevalent in CSII than MDI users [32.4 vs. 17.5%,  $p = 0.047$ ]. The CSII group had also a longer duration of T1D [18.0 (6.5) vs. 13.3 (6.7) years,  $p < 0.001$ ], but with no differences in prevalence of chronic complications (retinopathy and nephropathy) (Table 1).

**Table 1. Maternal characteristics according to mode of insulin administration**

|  | MDI (n=137)  | CSII (n=37)  | p value |
|--|--------------|--------------|---------|
| Age (years)                            | 26.4 (5.3)   | 27.8 (5.7)   | 0.163   |
| Diabetes duration (years)              | 13.3 (6.7)   | 18.0 (6.5)   | 0.0002  |
| Pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.4 (3.6)   | 24.5 (3.7)   | 0.796   |
| Weight gain during pregnancy (kg)      | 12.7 (4.9)   | 13.1 (5.2)   | 0.686   |
| Multiparity, n (%)                     | 52 (38.0)    | 19 (51.4)    | 0.141   |
| Diabetic nephropathy, n (%)            | 24 (27.3)    | 7 (28)       | 0.943   |
| Diabetic retinopathy, n (%)            | 25 (24.5)    | 5 (16.1)     | 0.462   |
| Chronic hypertension, n (%)            | 12 (8.8)     | 5 (13.5)     | 0.364   |
| Hypothyroidism, n (%)                  | 24 (17.5)    | 12 (32.4)    | 0.047   |
| Smoking patients, n (%)                | 3 (2.2)      | 1 (2.7)      | 1.000   |
| First trimester's HbA1c (%)            | 8.8 (1.8)    | 8.3 (1.7)    | 0.122   |
| Second trimester's HbA1c (%)           | 7.4 (1.3)    | 7.1 (1.2)    | 0.378   |
| Third trimester's HbA1c (%)            | 7.1 (1.0)    | 6.9 (0.8)    | 0.611   |
| Total cholesterol (mg/dL)              | 184.8 (43.0) | 178.3 (58.0) | 0.471   |
| HDL cholesterol (mg/dL)                | 65.0 (17.3)  | 63.9 (18.0)  | 0.755   |
| LDL cholesterol (mg/dL)                | 98.7 (32.2)  | 95.3 (43.7)  | 0.616   |
| Triglycerides (mg/dL) #                | 83 (63-134)  | 68 (51-105)  | 0.091   |
| TSH (mUI/L)                            | 1.95 (1.32)  | 1.87 (0.96)  | 0.740   |

Results are given as mean (SD), median (IQR) # or n (%).

Student's t test used for parametric continuous variables, Mann-Whitney test for nonparametric continuous variables #, and Pearson's Chi-squared or Fischer test <sup>π</sup> for categorical variables.

Abbreviations: BMI, body mass index; MDI, multiple daily injection; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion.

There was an improvement in HbA1c throughout gestation in the 2 groups, but there was no difference in mean (SD) of HbA1c values at the first [8.3 (1.7) vs. 8.8 (1.8) %,  $p =$

0.122], second [7.1 (1.2) vs. 7.4 (1.3) %,  $p = 0.378$ ], and third trimesters of pregnancy [6.9 (0.8) vs. 7.1 (1.0) %,  $p = 0.611$ ] comparing CSII vs. MDI groups, respectively (Table 1).

The frequency of cesarean section was significantly higher in the CSII group [94.1 vs. 75.4%,  $p = 0.017$ ], but there was no statistical difference in the frequency of other complications, such as miscarriage, premature delivery and preeclampsia. There was also no difference in gestational age at birth and proportion of full-term and preterm births, but both groups had a greater predisposition to prematurity - mean gestational age at delivery of 34.9 (4.8) weeks in the CSII group and 35.8 (3.4) weeks in the MDI group ( $p = 0.611$ ) (Table 2).

**Table 2. Maternal and neonatal outcomes according to mode of insulin administration**

|   | MDI        | CSII       | p value |
|---|------------|------------|---------|
| <b>Gestational age at delivery (weeks)</b>                    | 35.8 (3.4) | 34.9 (4.8) | 0.611   |
| <b>Births at full term, n (%)</b>                             | 56 (45.5)  | 13 (37.1)  | 0.573   |
| <b>Late preterm births (34–37 weeks), n (%)</b>               | 51 (41.5)  | 18 (51.4)  |         |
| <b>Preterm births (<math>\leq 33 + 6</math> weeks), n (%)</b> | 16 (13)    | 4 (11.4)   |         |
| <b>Miscarriages (&lt; 22 weeks), n (%) <sup>††</sup></b>      | 6 (4.4)    | 2 (5.4)    | 0.678   |
| <b>Cesarean section, n (%)</b>                                | 92 (75.4)  | 32 (94.1)  | 0.017   |
| <b>Preeclampsia, n (%)</b>                                    | 11 (8.4)   | 6 (16.7)   | 0.146   |
| <b>Gestational hypertension, n (%) <sup>††</sup></b>          | 3 (2.3)    | 3 (8.3)    | 0.115   |
| <b>Birth weight (g)</b>                                       | 2988 (728) | 2999 (848) | 0.941   |
| <b>Small for gestational age, n (%)</b>                       | 8 (6.7)    | 5 (14.7)   | 0.175   |
| <b>Large for gestational age, n (%)</b>                       | 23 (19.3)  | 9 (26.5)   |         |
| <b>Composite adverse neonatal outcome, n (%)</b>              | 103 (84.4) | 31 (88.6)  | 0.541   |
| <b>Perinatal death, n (%) <sup>††</sup></b>                   | 7 (5.7)    | 1 (2.9)    | 0.685   |
| <b>Hyperbilirubinemia, n (%)</b>                              | 53 (43.4)  | 19 (54.3)  | 0.256   |
| <b>Respiratory distress, n (%)</b>                            | 34 (27.9)  | 13 (37.1)  | 0.291   |
| <b>Hypoglycemia, n (%)</b>                                    | 48 (39.3)  | 10 (28.6)  | 0.244   |
| <b>Intensive care unit admission, n (%)</b>                   | 39 (32.0)  | 12 (34.3)  | 0.796   |
| <b>Congenital malformation, n (%) <sup>††</sup></b>           | 19 (15.6)  | 1 (2.9)    | 0.048   |

Results are given as mean (SD) or n (%).

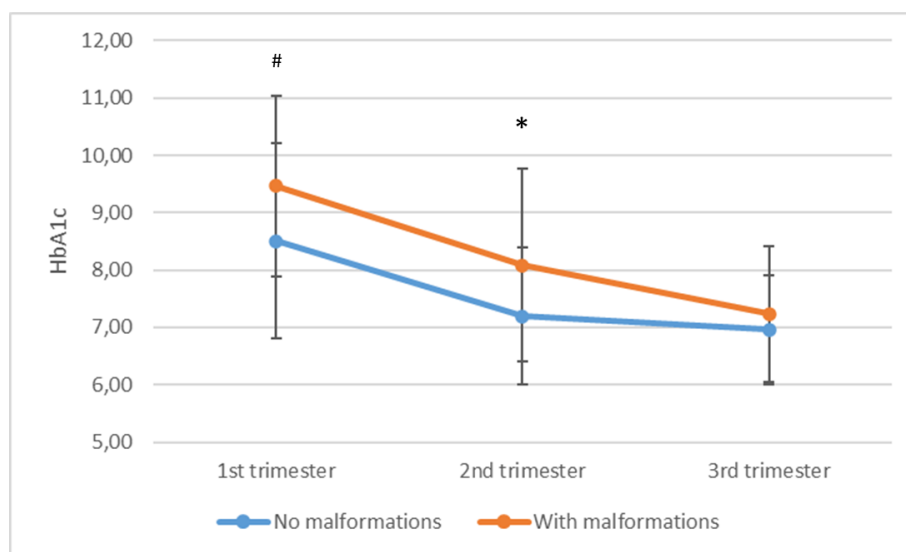
Student's t test used for continuous variables and Pearson's Chi-squared or Fischer test <sup>††</sup> for categorical variables.

Abbreviations: MDI, multiple daily injection; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion.

There was no statistical difference in birth weight and in the rates of small for gestational age (SGA) and large for gestational age (LGA) births between the two groups, as well as in the frequencies of neonatal complications, such as perinatal death, hyperbilirubinemia, respiratory distress, hypoglycemia and NICU admission, except for the proportion of congenital malformations that was significantly lower in the CSII group [2.9 vs. 15.6%,  $p = 0.048$ ] (Table 2). We observed that 20 babies presented a total of 21 malformations, as follows: congenital heart diseases ( $n = 13$ ), neural tube defects ( $n = 3$ ), caudal regression syndrome ( $n = 2$ ), kidney malformation ( $n = 1$ ) and congenital limb defects ( $n = 2$ ).

When comparing the HbA1c of the mothers who had babies with congenital malformations, there was a trend towards higher HbA1c in these patients in the first trimester [9.5 (1.6) vs. 8.5 (1.7) %,  $p = 0.078$ ] and in the second trimester [8.1 (1.7) vs. 7.2 (1.2) %,  $p = 0.018$ ], the latter with statistical significance (Figure 2).

**Figure 2. Mean HbA1c per trimester in patients with and without congenital malformations.**



#  $p < 0.08$  \*  $p < 0.05$

Malformations: congenital heart diseases, neural tube defects, caudal regression syndrome, kidney malformations and congenital limb defects

In logistic regression analyses, the use of CSII was significantly and borderline associated with cesarean section and malformation in crude analyses (model 1), respectively. However, CSII lost association with both outcomes after adjustments for HbA1c in the first adjusted model (model 2) and persisted non-significant after adjustments for other covariates of interest (model 3) as shown in Table 3.

**Table 3. Association of use of CSII with cesarean section and congenital malformations**

|                | Cesarean section  |         | Congenital malformations |         |
|----------------|-------------------|---------|--------------------------|---------|
|                | OR (95% CI)       | P value | OR (95% CI)              | P value |
| <b>Model 1</b> | 5.22 (1.18-23.08) | 0.029   | 0.16 (0.02-1.24)         | 0.079   |
| <b>Model 2</b> | 3.52 (0.77-16.13) | 0.106   | 0.29 (0.04-2.51)         | 0.266   |
| <b>Model 3</b> | 2.67 (0.52-13.67) | 0.239   | 0.35 (0.04-3.25)         | 0.355   |

Analyzed with logistic regression.

Model 1 - Crude OR.

Model 2 - Cesarean section: adjusted for third trimester's HbA1c / Congenital malformations: adjusted for second trimester's HbA1c.

Model 3 - Cesarean section: model 2 plus age, DM duration, pre-pregnancy BMI, preeclampsia and gestational hypertension / Congenital malformations: model 2 plus age, DM duration, pre-pregnancy BMI and hypothyroidism.

## Discussion

The rate of maternal-fetal complications in our cohort was similar between the CSII and MDI groups, except for cesarean section, which was more frequent in the CSII group, and congenital malformations, which was higher in the MDI group. Despite CSII has a number of advantages compared to MDI, such as greater flexibility of use, a more precise titration of the basal insulin dose and the type and size of the prandial boluses, reduction of hypoglycemic episodes, improved glycemic control and improved quality of life, these results are in agreement with the findings of other authors, whose studies evaluating pregnant women with T1D have conflicting results or did not demonstrate major differences in maternal-fetal outcomes between the two treatment modalities [22]–[27].

The CSII group had a significantly higher cesarean rate than the MDI group, but the cesarean rate in both groups is quite remarkable (94.1% and 75.4%, respectively), which is partly explained by the fact that Brazil is the second country with the highest cesarean section rate in the world (55.7%) [28].

In the present study, the characteristics of the groups were similar, except for the duration of DM, which was significantly longer in patients using insulin pumps. This difference must be considered, as the duration of DM is associated with an increased risk of complications related to DM itself and, as a consequence, a higher risk of preeclampsia [4], [29], [30], which could contribute for the higher cesarean section rate seen in this group. However, even with increased risks of complications, we observed that the group that used CSII had similar rates of retinopathy, nephropathy, preeclampsia, miscarriage, premature delivery and most of neonatal complications, showing a potential protective effect of the insulin pump in this sample of patients with longer duration of diabetes.

In addition, it should be noted that in Brazil, access to treatment with CSII is very limited due to socioeconomic conditions. Most patients in the public health system can only receive it via a high-cost drug process or judicial process, and even private health insurance plans do not cover this type of treatment. Thus, generally those who have CSII treatment approved and funded by the government have more severe DM, with glycemic variability and hypoglycemia that are difficult to control even after optimized treatment with insulin analogues [31], [32]. Considering this context, the fact that the CSII group had similar outcomes to the MDI group can be interpreted as positive in our opinion.

In our cohort, it is important to notice that patients were not in adequate glycemic control in early pregnancy in both groups and we did not find difference in HbA1c at the first, second and third trimesters of pregnancy levels when comparing CSII and MDI groups. However, despite suboptimal control, there was an improvement throughout pregnancy in both groups, showing that adequate follow-up plays an essential role in this issue, regardless of the route of insulin administration. It is important to emphasize that these patients were followed-up in a specialized center of public health in Brazil, with a multidisciplinary team engaged in optimize the management of diabetes and frequent visits at the Center during gestation.

Regarding congenital malformations, a significant difference in the prevalence of this outcome was found comparing CSII and MDI groups. It is known that the presence of pre-gestational DM significantly increases its risk [33] and that the worse the glycemic control, the greater the risk of congenital malformations [34]. An interesting finding of our study is that, despite similar HbA1c values, the CSII group had lower rates of congenital malformations, which could indicate that factors other than HbA1c might be protective, such as possible lower glycemic variability in this group. And, as expected, the subanalysis that compared the group with and without malformations showed that patients with this outcome had higher HbA1c, with statistical significance in the second trimester. There was probably no statistical difference in the first trimester due to the reduced number of patients.

In logistic regression analyses, the use of CSII was significantly and borderline associated with cesarean section and malformation in crude analyses, respectively, but lost association with both outcomes after the first adjustment for HbA1c during pregnancy and persisted without significant association when adjusted for other confounding variables, demonstrating that other characteristics, such as glucose control (HbA1c during pregnancy), age, duration of DM, pre-gestational BMI, preeclampsia, gestational hypertension and hypothyroidism, could play an important role in these outcomes.

Limitations of the study include the observational design and the low number of CSII users compared with MDI, which affects the power of the study. In addition, it was not possible to evaluate the total daily dose of insulin used, preconception HbA1c and other

parameters of glycemic control such as time in range and the presence of hypoglycemia, since a small portion of patients had access to CGM in this sample. Furthermore, the evaluation was based on data from 2008-2021 and therefore many patients used insulin pumps without sensor integration that are not comparable to the new models currently used.

The strength of this study is that it represented a real-life cohort with fewer memory and information biases, being the first Brazilian study on this topic. Most of the published studies were carried out in Europe or in the United States, which does not represent the profile of our population and the public health system.

## Conclusion

In this study, the use of CSII was associated with a higher frequency of cesarean section and a lower occurrence of congenital malformations, that lost statistical significance after adjustments for possible confounders. The higher cesarean section rate might be representing more severe cases of DM, since these patients had a longer duration of DM and the profile of insulin pump users in Brazil is usually more challenging. Although there was no difference in HbA1c values when compared to the MDI group, the lower frequencies of malformations in CSII group might be mediated by glucose control during early pregnancy, as we observed a trend towards worse HbA1c trajectories values during pregnancy in those women with than those without malformation outcome. The evaluation of other parameters of glycemic control, such as glycemic variability and time in range, might clarify this hypothesis in future researches regarding comparison of CSII and MDI treatments for T1D in pregnancy. There was no difference in other maternal-fetal outcomes between the two groups.

## References

- [1] International Diabetes Federation, "IDF Diabetes Atlas 10th edition." [Online]. Available: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
- [2] L. Yu *et al.*, "Quantitative assessment of the effect of pre-gestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes," *Oncotarget*, vol. 8, no. 37, pp. 61048–61056, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17824.
- [3] A. Bhatnagar, A.-J. Ghauri, M. Hope-Ross, and P. L. Lip, "Diabetic retinopathy in pregnancy.," *Curr Diabetes Rev*, pp. 151–156, 2009, doi: 10.2174/157339909788920929.



- 
- [4] B. M. Sibai *et al.*, "Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, no. 2, pp. 364–9, Feb. 2000, Accessed: Apr. 10, 2020. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694338>
- [5] D. Spotti, "Pregnancy in women with diabetic nephropathy," *Journal of Nephrology*, vol. 32, no. 3. Springer International Publishing, pp. 379–388, Jun. 01, 2019. doi: 10.1007/s40620-018-0553-8.
- [6] J. J. Zhang, X. X. Ma, L. Hao, L. J. Liu, J. C. Lv, and H. Zhang, "A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 10, no. 11, pp. 1964–1978, Nov. 2015, doi: 10.2215/CJN.09250914.
- [7] D. Dabelea *et al.*, "Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: A Study of Discordant Sibships," *Diabetes*, vol. 49, no. 12, pp. 2208–2211, 2000, doi: 10.2337/diabetes.49.12.2208.
- [8] Z. Vlachová *et al.*, "Increased metabolic risk in adolescent offspring of mothers with type 1 diabetes: the EPICOM study," *Diabetologia*, vol. 58, no. 7, pp. 1454–1463, Jul. 2015, doi: 10.1007/s00125-015-3589-5.
- [9] A. Pitchika *et al.*, "Associations of maternal type 1 diabetes with childhood adiposity and metabolic health in the offspring: a prospective cohort study," *Diabetologia*, vol. 61, no. 11, pp. 2319–2332, Nov. 2018, doi: 10.1007/s00125-018-4688-x.
- [10] S. Knorr *et al.*, "Multisystem morbidity and mortality in offspring of women with type 1 diabetes (the EPICOM study): A register-based prospective cohort study," *Diabetes Care*, vol. 38, no. 5, pp. 821–826, May 2015, doi: 10.2337/dc14-2907.
- [11] B. Bytoft *et al.*, "Long-term cognitive implications of intrauterine hyperglycemia in adolescent offspring of women with type 1 diabetes (the EPICOM Study)," *Diabetes Care*, vol. 39, no. 8, pp. 1356–1363, Aug. 2016, doi: 10.2337/dc16-0168.
- [12] S. Knorr *et al.*, "Academic achievement in primary school in offspring born to mothers with type 1 diabetes (the EPICOM study): A register-based prospective cohort study," *Diabetes Care*, vol. 38, no. 7, pp. 1238–1244, Jul. 2015, doi: 10.2337/dc15-0223.
- [13] A. H. Xiang *et al.*, "Association of maternal diabetes with autism in offspring," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 313, no. 14, pp. 1425–1434, Apr. 2015, doi: 10.1001/jama.2015.2707.
-

- 
- [14] A. H. Xiang *et al.*, “Maternal gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes, and type 2 diabetes during pregnancy and risk of ADHD in offspring,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 12, pp. 2502–2508, Dec. 2018, doi: 10.2337/dc18-0733.
- [15] M. Colstrup, E. R. Mathiesen, P. Damm, D. M. Jensen, and L. Ringholm, “Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications?,” *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 26, no. 17. pp. 1682–1686, Nov. 2013. doi: 10.3109/14767058.2013.794214.
- [16] A. Guerin, R. Nisenbaum, and J. G. Ray, “Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 7. pp. 1920–1925, Jul. 2007. doi: 10.2337/dc07-0278.
- [17] D. M. Jensen *et al.*, “Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 6, pp. 1046–1048, Jun. 2009, doi: 10.2337/dc08-2061.
- [18] G. L. Nielsen, M. Møller, and H. T. Sørensen, “HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: A Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 12, pp. 2612–2616, Dec. 2006, doi: 10.2337/dc06-0914.
- [19] L. Suhonen, V. Hiilesmaa, and K. Teramo, “Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus,” *Diabetologia*, vol. 43, no. 1, pp. 79–82, Jan. 2000, doi: 10.1007/s001250050010.
- [20] M. J. A. Maresh *et al.*, “Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 1, pp. 34–42, Jan. 2015, doi: 10.2337/dc14-1755.
- [21] J. Lepercq, C. le Ray, C. Godefroy, L. Pelage, D. Dubois-Laforgue, and J. Timsit, “Determinants of a good perinatal outcome in 588 pregnancies in women with type 1 diabetes,” *Diabetes Metab*, vol. 45, no. 2, pp. 191–196, 2019, doi: 10.1016/j.diabet.2018.04.007.
- [22] D. Farrar, T. Dj, J. West, and W. Hm, “Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6, 2016, doi: 10.1002/14651858.CD005542.pub3.www.cochranelibrary.com.
-

- [23] P. M. Rys, A. H. Ludwig-Slomczynska, K. Cyganek, and M. T. Malecki, "Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies," *Eur J Endocrinol*, vol. 178, no. 5, pp. 545–563, May 2018, doi: 10.1530/EJE-17-0804.
- [24] D. S. Feig *et al.*, "Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: A prespecified analysis of the CONCEPTT randomized trial. Diabetes care 2018;41:2471-2479," *Diabetes Care*, vol. 42, no. 6, pp. E98–E99, 2019, doi: 10.2337/dci19-0013.
- [25] U. Mantaj *et al.*, "Continuous subcutaneous insulin infusion reduces neonatal risk in pregnant women with type 1 diabetes mellitus," *Ginekol Pol*, vol. 90, no. 3, pp. 154–160, Mar. 2019, doi: 10.5603/GP.2019.0028.
- [26] K. Kjölhede *et al.*, "Glycemic, maternal and neonatal outcomes in women with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring during pregnancy – Pump vs multiple daily injections, a secondary analysis of an observational cohort study," *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 100, no. 5, pp. 927–933, May 2021, doi: 10.1111/aogs.14039.
- [27] M. Żurawska-Kliś *et al.*, "Continuous subcutaneous insulin infusion does not correspond with pregnancy outcomes despite better glycemic control as compared to multiple daily injections in type 1 diabetes - Significance of pregnancy planning and prepregnancy HbA1c," *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 172, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.DIABRES.2020.108628.
- [28] A. P. Betran, J. Ye, A. B. Moller, J. P. Souza, and J. Zhang, "Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates," *BMJ Glob Health*, vol. 6, no. 6, p. e005671, Jun. 2021, doi: 10.1136/BMJGH-2021-005671.
- [29] P. Gutaj, A. Zawiejska, U. Mantaj, and E. Wender-Ożegowska, "Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes," *Acta Diabetol*, vol. 54, no. 12, p. 1115, Dec. 2017, doi: 10.1007/S00592-017-1053-3.
- [30] M. Vestgaard, M. C. Sommer, L. Ringholm, P. Damm, and E. R. Mathiesen, "Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review," *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 31, no. 14, pp. 1933–1939, Jul. 2018, doi: 10.1080/14767058.2017.1331429.
- [31] "MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE

TECNOLOGIAS EM SAÚDE COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS Brasília-DF 2018”, Accessed: Jun. 11, 2022. [Online]. Available: <http://conitec.gov.br/>

- [32] “PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO DIABETE MELITO TIPO 1 MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASÍLIA-DF 2020”, Accessed: Jun. 11, 2022. [Online]. Available: <http://conitec.gov.br/>
- [33] L. Chen *et al.*, “Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis,” *Arch Gynecol Obstet*, vol. 300, no. 6, pp. 1491–1506, Dec. 2019, doi: 10.1007/S00404-019-05376-6.
- [34] J. F. Ludvigsson *et al.*, “Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden,” *BMJ*, vol. 362, 2018, doi: 10.1136/BMJ.K2638.

## ***5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO***

---

Este estudo teve como objetivo investigar se há diferença nos desfechos de gestantes com DM1 em tratamento com sistema de infusão contínua versus múltiplas doses de insulina durante a gravidez. Para cumprir com esse objetivo avaliamos a ocorrência de desfechos materno-fetais das gestantes com DM1 acompanhadas durante o período pré-natal em serviço de referência (nível terciário) nacional que fizeram uso de sistema de infusão contínua versus múltiplas doses de insulina.

Elencamos abaixo os principais resultados encontrados e previamente já discutidos no artigo incorporado nesta Dissertação de Mestrado:

- Foram avaliadas 174 gestações, com média de idade de 26,7 (5,4) anos. A duração média do diabetes foi de 14,3 (6,9) anos e o IMC pré-gestacional médio foi de 24,4 (3,6) kg/m<sup>2</sup>. Em relação ao tipo de tratamento, 137 (78,7%) participantes utilizaram MDI enquanto 37 (21,3%) utilizaram SICI.
- Não houve diferenças estatisticamente significativas na média de idade, IMC pré-gestacional, ganho de peso durante a gravidez, perfil lipídico e na frequência de hipertensão crônica entre os grupos, mas o hipotireoidismo foi mais prevalente no grupo SICI [32,4 vs. 17,5%,  $p = 0,047$ ]. O grupo SICI também apresentou maior duração do DM [18,0 (6,5) vs. 13,3 (6,7) anos,  $p < 0,001$ ], mas sem diferenças na prevalência de complicações crônicas (retinopatia e nefropatia).
- Houve melhora na HbA1c ao longo da gestação nos 2 grupos, mas não houve diferença na média (DP) dos valores de HbA1c no primeiro [8,3 (1,7) vs. 8,8 (1,8) %,  $p = 0,122$ ], segundo [7,1 (1,2) vs. 7,4 (1,3) %,  $p = 0,378$ ] e terceiro trimestres da gravidez [6,9 (0,8) vs. 7,1 (1,0) %,  $p = 0,611$ ] comparando os grupos SICI vs. MDI, respectivamente.
- A frequência de parto cesáreo foi significativamente maior no grupo SICI [94,1 vs. 75,4%,  $p = 0,017$ ], mas não houve diferença estatística na frequência de outras complicações, como abortamento espontâneo, parto prematuro e pré-eclâmpsia. Também não houve diferença na idade gestacional ao nascimento e proporção de partos a termo e prematuros, mas ambos os grupos apresentaram maior predisposição à prematuridade.

- Não observamos diferença estatística no peso ao nascer e nas taxas de bebês pequenos para a idade gestacional (PIG) e grandes para a idade gestacional (GIG) entre os dois grupos, bem como na frequência de complicações neonatais, como óbito perinatal, hiperbilirrubinemia, desconforto respiratório, hipoglicemia e internação em UTIN, exceto pela proporção de malformações congênitas que foi significativamente menor no grupo SICI [2,9 vs. 15,6%,  $p = 0,048$ ].
- Nas análises de regressão logística, o uso de SICI foi associado a maior chance de parto cesáreo e tendência a menor chance de malformação congênita nas análises brutas. No entanto, perdeu associação com ambos os desfechos quando ajustada para as covariáveis de interesse.
- Na subanálise que comparou a HbA1c das mães que tiveram bebês com malformações congênitas, houve tendência de maior HbA1c nestas pacientes no primeiro trimestre [9,5 (1,6) vs. 8,5 (1,7) %,  $p = 0,078$ ] e no segundo trimestre [8,1 (1,7) vs. 7,2 (1,2) %,  $p = 0,018$ ].

## CONCLUSÃO

Neste estudo, o uso de SICI foi associado a uma maior frequência de parto cesáreo e a uma menor ocorrência de malformações congênitas. A associação do uso de SICI com estes desfechos perdeu a significância estatística após ajustes para potenciais confundidores. A maior taxa de parto cesáreo pode ter sido associada a casos mais graves de DM, uma vez que essas pacientes apresentavam maior duração do DM e o perfil de usuárias de bomba de insulina no Brasil costuma ser mais desafiador. As menores frequências de malformações no grupo SICI podem ter sido mediadas pelo controle glicêmico durante o início da gravidez, já que, embora não tenha havido diferença nos valores de HbA1c quando comparados ao grupo MDI, observamos uma tendência a um pior controle de HbA1c durante a gestação nas mulheres que tiveram malformação nos seus filhos em comparação àquelas que não tiveram. A avaliação de outros parâmetros de controle glicêmico, como a variabilidade glicêmica e tempo no alvo, pode auxiliar a

esclarecer essa hipótese em pesquisas futuras sobre a comparação dos tratamentos com SICI e MDI durante a gravidez em pacientes com DM1. Não houve diferença nos demais desfechos materno-fetais entre os dois grupos.



## ***6. REFERÊNCIAS***

---

---

- 
- [1] World Health Organization, "Global Report on Diabetes," vol. 978, 2016, doi: ISBN 978 92 4 156525 7.
- [2] International Diabetes Federation, "IDF Diabetes Atlas 10th edition." [Online]. Available: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
- [3] American Diabetes Association, "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022," *Diabetes Care*, vol. 45, pp. S17–S38, Jan. 2022, doi: 10.2337/dc22-S002.
- [4] H. S. Lee and J. S. Hwang, "Genetic aspects of type 1 diabetes," *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 24, no. 3, pp. 143–148, 2019, doi: 10.6065/apem.2019.24.3.143.
- [5] M. Colstrup, E. R. Mathiesen, P. Damm, D. M. Jensen, and L. Ringholm, "Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications?," *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 26, no. 17, pp. 1682–1686, Nov. 2013, doi: 10.3109/14767058.2013.794214.
- [6] L. Yu *et al.*, "Quantitative assessment of the effect of pre-gestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes," *Oncotarget*, vol. 8, no. 37, pp. 61048–61056, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17824.
- [7] A. Bhatnagar, A.-J. Ghauri, M. Hope-Ross, and P. L. Lip, "Diabetic retinopathy in pregnancy.," *Current Diabetes Reviews*, pp. 151–156, 2009, doi: 10.2174/157339909788920929.
- [8] M. Balsells, A. García-Patterson, I. Gich, and R. Corcoy, "Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 94, no. 11, pp. 4284–4291, 2009, doi: 10.1210/jc.2009-1231.
-

- 
- [9] B. M. Sibai and O. A. Viteri, "Diabetic ketoacidosis in pregnancy," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 123, no. 1, pp. 167–178, Jan. 2014, doi: 10.1097/AOG.000000000000060.
- [10] D. Kamalakannan, V. Baskar, D. M. Barton, and T. A. M. Abdu, "Diabetic ketoacidosis in pregnancy," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 79, no. 934. pp. 454–457, Aug. 01, 2003. doi: 10.1136/pmj.79.934.454.
- [11] K. L. Cheung and R. A. Lafayette, "Renal Physiology of Pregnancy," *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol. 20, no. 3. pp. 209–214, May 2013. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012.
- [12] A. Modi, A. Agrawal, and F. Morgan, "Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review," *Current Diabetes Reviews*, vol. 13, no. 3, pp. 315–321, Sep. 2016, doi: 10.2174/1573399812666160421121307.
- [13] American Diabetes Association, "15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022," *Diabetes Care*, vol. 45, pp. S232–S243, Jan. 2022, doi: 10.2337/dc22-S015.
- [14] B. M. Sibai *et al.*, "Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, no. 2, pp. 364–9, Feb. 2000, Accessed: Apr. 10, 2020. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694338>
- [15] D. Spotti, "Pregnancy in women with diabetic nephropathy," *Journal of Nephrology*, vol. 32, no. 3. Springer International Publishing, pp. 379–388, Jun. 01, 2019. doi: 10.1007/s40620-018-0553-8.
- [16] M. Vestgaard, M. C. Sommer, L. Ringholm, P. Damm, and E. R. Mathiesen, "Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical
-

- 
- predictors: a systematic review,” *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 31, no. 14. Taylor and Francis Ltd, pp. 1933–1939, Jul. 18, 2018. doi: 10.1080/14767058.2017.1331429.
- [17] J. J. Zhang, X. X. Ma, L. Hao, L. J. Liu, J. C. Lv, and H. Zhang, “A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 10, no. 11, pp. 1964–1978, Nov. 2015, doi: 10.2215/CJN.09250914.
- [18] J. T. Henderson, E. P. Whitlock, E. O’Connor, C. A. Senger, J. H. Thompson, and M. G. Rowland, “Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the u.s. preventive services task force,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 160, no. 10. American College of Physicians, pp. 695–703, May 20, 2014. doi: 10.7326/M13-2844.
- [19] D. Dabelea *et al.*, “Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: A Study of Discordant Sibships,” *Diabetes*, vol. 49, no. 12, pp. 2208–2211, 2000, doi: 10.2337/diabetes.49.12.2208.
- [20] Z. Vlachová *et al.*, “Increased metabolic risk in adolescent offspring of mothers with type 1 diabetes: the EPICOM study,” *Diabetologia*, vol. 58, no. 7, pp. 1454–1463, Jul. 2015, doi: 10.1007/s00125-015-3589-5.
- [21] A. Pitchika *et al.*, “Associations of maternal type 1 diabetes with childhood adiposity and metabolic health in the offspring: a prospective cohort study,” *Diabetologia*, vol. 61, no. 11, pp. 2319–2332, Nov. 2018, doi: 10.1007/s00125-018-4688-x.
- [22] S. Knorr *et al.*, “Multisystem morbidity and mortality in offspring of women with type 1 diabetes (the EPICOM study): A register-based prospective cohort study,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 5, pp. 821–826, May 2015, doi: 10.2337/dc14-2907.
-

- 
- [23] B. Bytoft *et al.*, “Long-term cognitive implications of intrauterine hyperglycemia in adolescent offspring of women with type 1 diabetes (the EPICOM Study),” *Diabetes Care*, vol. 39, no. 8, pp. 1356–1363, Aug. 2016, doi: 10.2337/dc16-0168.
- [24] S. Knorr *et al.*, “Academic achievement in primary school in offspring born to mothers with type 1 diabetes (the EPICOM study): A register-based prospective cohort study,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 7, pp. 1238–1244, Jul. 2015, doi: 10.2337/dc15-0223.
- [25] A. H. Xiang *et al.*, “Association of maternal diabetes with autism in offspring,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 313, no. 14, pp. 1425–1434, Apr. 2015, doi: 10.1001/jama.2015.2707.
- [26] A. H. Xiang *et al.*, “Maternal gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes, and type 2 diabetes during pregnancy and risk of ADHD in offspring,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 12, pp. 2502–2508, Dec. 2018, doi: 10.2337/dc18-0733.
- [27] R. Bell, S. v. Glinianaia, P. W. G. Tennant, R. W. Bilous, and J. Rankin, “Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: A population-based cohort study,” *Diabetologia*, vol. 55, no. 4, pp. 936–947, Apr. 2012, doi: 10.1007/s00125-012-2455-y.
- [28] A. Guerin, R. Nisenbaum, and J. G. Ray, “Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 7, pp. 1920–1925, Jul. 2007, doi: 10.2337/dc07-0278.
- [29] D. M. Jensen *et al.*, “Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 6, pp. 1046–1048, Jun. 2009, doi: 10.2337/dc08-2061.
-

- 
- [30] G. L. Nielsen, M. Møller, and H. T. Sørensen, “HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: A Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 12, pp. 2612–2616, Dec. 2006, doi: 10.2337/dc06-0914.
- [31] L. Suhonen, V. Hiilesmaa, and K. Teramo, “Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus,” *Diabetologia*, vol. 43, no. 1, pp. 79–82, Jan. 2000, doi: 10.1007/s001250050010.
- [32] L. Chen *et al.*, “Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis,” *Arch Gynecol Obstet*, vol. 300, no. 6, pp. 1491–1506, Dec. 2019, doi: 10.1007/S00404-019-05376-6.
- [33] J. F. Ludvigsson *et al.*, “Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden,” *BMJ*, vol. 362, 2018, doi: 10.1136/BMJ.K2638.
- [34] M. J. A. Maresh *et al.*, “Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 1, pp. 34–42, Jan. 2015, doi: 10.2337/dc14-1755.
- [35] J. Lepercq, C. le Ray, C. Godefroy, L. Pelage, D. Dubois-Laforgue, and J. Timsit, “Determinants of a good perinatal outcome in 588 pregnancies in women with type 1 diabetes,” *Diabetes and Metabolism*, vol. 45, no. 2, pp. 191–196, 2019, doi: 10.1016/j.diabet.2018.04.007.
- [36] L. Zajdenverg, C. Façanha, P. M. Dualib, A. Golbert, C. A. Negrato, and M. Bertoluci, “Planejamento, metas e monitorização do diabetes durante a gestação,” *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022, doi: 10.29327/557753.2022-12.
-

- 
- [37] E. W. M. T. ter Braak, I. M. Evers, D. W. Erkelens, and G. H. A. Visser, "Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: Maternal and fetal consequences," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 18, no. 2. pp. 96–105, 2002. doi: 10.1002/dmrr.271.
- [38] "Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial.[Erratum appears in Arch Ophthalmol 1998 Nov;116(11):1469]," *Archives of Ophthalmology*, vol. 116, no. 7, pp. 874–886, 1998, Accessed: May 16, 2020. [Online]. Available: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=9682700>
- [39] E. Kanda, Y. Matsuda, Y. Makino, and H. Matsui, "Risk factors associated with altered fetal growth in patients with pregestational diabetes mellitus," *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 25, no. 8, pp. 1390–1394, Aug. 2012, doi: 10.3109/14767058.2011.636096.
- [40] T. Battelino *et al.*, "Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range," *Diabetes Care*, vol. 42, no. August, p. 2337, 2019, doi: 10.2337/dci19-0028/-/DC1.
- [41] D. S. Feig *et al.*, "Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 390, no. 10110, pp. 2347–2359, Nov. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
- [42] L. Zajdenverg, C. Façanha, P. M. Dualib, A. Golbert, C. A. Negrato, and M. Bertoluci, "Planejamento, metas e monitorização do diabetes durante a gestação," *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022, doi: 10.29327/557753.2022-12.
-

- 
- [43] D. B *et al.*, “9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022,” *Diabetes Care*, vol. 45, no. Suppl 1, pp. S125–S143, Jan. 2022, doi: 10.2337/DC22-S009.
- [44] W. S. Silva Júnior, M. A. L. Gabbay, R. N. Lamounier, and M. Bertoluci, “Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1),” *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022, doi: 10.29327/557753.2022-5.
- [45] L. Zajdenverg *et al.*, “Tratamento farmacológico do diabetes na gestação,” *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022, doi: 10.29327/557753.2022-13.
- [46] E. R. Mathiesen *et al.*, “Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 10, pp. 2012–2017, Oct. 2012, doi: 10.2337/dc11-2264.
- [47] E. R. Mathiesen *et al.*, “Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 4, pp. 771–776, Apr. 2007, doi: 10.2337/dc06-1887.
- [48] A. García-Patterson, I. Gich, S. B. Amini, P. M. Catalano, A. de Leiva, and R. Corcoy, “Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: Three changes of direction,” *Diabetologia*, vol. 53, no. 3, pp. 446–451, Mar. 2010, doi: 10.1007/s00125-009-1633-z.
- [49] E. A. Ryan, “Hormones and insulin resistance during pregnancy,” *Lancet*, vol. 362, no. 9398, Elsevier Limited, pp. 1777–1778, Nov. 29, 2003. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14942-2.
- [50] S. Padmanabhan *et al.*, “The association of falling insulin requirements with maternal biomarkers and placental dysfunction: A prospective study of women with
-



- 
- preexisting diabetes in pregnancy,” *Diabetes Care*, vol. 40, no. 10, pp. 1323–1330, Oct. 2017, doi: 10.2337/dc17-0391.
- [51] R. P. L. M. Hoogma *et al.*, “Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: Results of the 5-nations trial,” *Diabetic Medicine*, vol. 23, no. 2, pp. 141–147, Feb. 2006, doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01738.x.
- [52] H. C. Yeh *et al.*, “Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 157, no. 5. American College of Physicians, pp. 336–347, Oct. 16, 2012. doi: 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508.
- [53] M. Joshi and P. Choudhary, “Multiple Daily Injections OR Insulin Pump Therapy: Choosing the Best Option for Your Patient—An Evidence-based Approach,” *Current Diabetes Reports*, vol. 15, no. 10. Current Medicine Group LLC 1, Oct. 07, 2015. doi: 10.1007/s11892-015-0644-z.
- [54] K. Benkhadra, F. Alahdab, S. U. Tamhane, R. G. McCoy, L. J. Prokop, and M. H. Murad, “Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis,” *Endocrine*, vol. 55, no. 1, pp. 77–84, Jan. 2017, doi: 10.1007/s12020-016-1039-x.
- [55] Sociedade Brasileira de Diabetes, “Parte 5 – Tratamento de diabetes mellitus tipo 1: manejo da hiperglicemia,” in *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*, São Paulo: Editora Científica Clannad, 2019, pp. 174–233.
- [56] D. Farrar, T. Dj, J. West, and W. Hm, “Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes,”
-

- 
- Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6, 2016, doi: 10.1002/14651858.CD005542.pub3.www.cochranelibrary.com.
- [57] P. M. Rys, A. H. Ludwig-Slomczynska, K. Cyganek, and M. T. Malecki, "Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies," *European Journal of Endocrinology*, vol. 178, no. 5, pp. 545–563, May 2018, doi: 10.1530/EJE-17-0804.
- [58] D. S. Feig *et al.*, "Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: A prespecified analysis of the CONCEPTT randomized trial. *Diabetes care* 2018;41:2471-2479," *Diabetes Care*, vol. 42, no. 6, pp. E98–E99, 2019, doi: 10.2337/dci19-0013.
- [59] Z. A. Stewart *et al.*, "Closed-Loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes," *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 7, pp. 644–654, 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1602494.
- [60] R. T. McGrath, S. J. Glastras, S. L. Hocking, and G. R. Fulcher, "Large-for-gestational-age neonates in type 1 diabetes and pregnancy: Contribution of factors beyond hyperglycemia," *Diabetes Care*, vol. 41, no. 8, pp. 1821–1828, 2018, doi: 10.2337/dc18-0551.
- [61] Ministério da Saúde and Conselho Nacional de Saúde, "RESOLUÇÃO No 196, DE 10 DE OUTUBRO DE 1996," 1996.  
[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196\\_10\\_10\\_1996.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html)  
(accessed May 27, 2020).
-

***ANEXOS***

---

## Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do projeto:** Desfechos materno-fetais de gestantes com diabetes mellitus tipo 1 em tratamento com sistema de infusão contínua *versus* múltiplas doses de insulina durante a gravidez: estudo de coorte retrospectiva.

**Pesquisadores responsáveis:** Dra. Bianca de Almeida Pititto e Dra. Juliana Ogassavara

**Local onde será realizada a pesquisa:** Ambulatório de Diabetes e Gestação do Centro de Diabetes da UNIFESP

Você está sendo convidada a participar de um estudo que ocorre na Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, sobre o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e sua influência na gestação. Sua contribuição é importante, porém você não deve participar contra a sua vontade. Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, todos os procedimentos envolvidos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados abaixo.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos, recusar-se a participar ou desistir de participar. Em todos esses casos você não será prejudicada, penalizada ou responsabilizada de nenhuma forma.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis Dra. Bianca de Almeida Pititto, através do telefone (11) 98152-7030 e e-mail [bapititto@unifesp.br](mailto:bapititto@unifesp.br), e/ou Dra. Juliana Ogassavara através do telefone (11) 98261-6675 e e-mail: [ju.ogassavara@gmail.com](mailto:ju.ogassavara@gmail.com).

Este estudo foi analisado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se estiver insatisfeita com a maneira como o estudo está sendo realizado, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo, situado na Rua Botucatu, 740, CEP 04023-900 – Vila Clementino, São Paulo/SP, telefones (11) 5571-1062 ou (11) 5539-7162, de segundas às sextas, das 08:00 às 13:00hs ou pelo e-mail [cep@unifesp.br](mailto:cep@unifesp.br).

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado). Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e se comprometem a mantê-la em sigilo. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Após ser esclarecida sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte como voluntária, você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias. Cada via também será rubricada em todas as páginas e assinada pelo pesquisador responsável, devendo uma via ficar com você, para que possa consultá-la sempre que necessário.

#### INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

- ✓ **Justificativa e objetivo da pesquisa:** Sabemos que é importante manter um bom controle do diabetes durante a gestação para evitar possíveis complicações ocorridas na gestação, no parto e com o bebê. O tratamento do DM1 se baseia no uso da insulina que pode ser feito através de múltiplas doses de insulina ou através de sistema de infusão contínua de insulina, as chamadas bombas de insulina. O objetivo deste estudo é comparar a ocorrência de possíveis complicações materno-fetais em gestantes com DM1 que fizeram uso de bomba de insulina *versus* múltiplas doses de insulina.
- ✓ **População da pesquisa:** Gestantes com DM1 acompanhadas durante o pré-natal no Ambulatório de Diabetes e Gestação do Centro de Diabetes da UNIFESP entre 2008 e 2020.
- ✓ **Procedimentos aos quais será submetida:** Será feita análise dos dados coletados por banco de dados previamente existente do ambulatório de Diabetes e Gestação da UNIFESP. Essas informações foram obtidas ao longo do seu acompanhamento pré-natal de alto risco ocorrida nesta mesma instituição. Caso informações adicionais sejam necessárias, as pesquisadoras poderão entrar em contato via telefone ou e-mail em horário comercial.

- ✓ **Riscos em participar da pesquisa:** Este estudo é considerado de risco mínimo. Não haverá riscos para sua integridade física, mental ou moral.
- ✓ **Benefícios em participar da pesquisa:** Oportunidade de saber se há diferença de desfechos em quem usou bomba de insulina ou múltiplas doses.
- ✓ **Privacidade e confidencialidade:** Serão utilizadas as informações do seu prontuário que estão contidas no banco de dados referentes à época do seu acompanhamento pré-natal e as pesquisadoras se comprometem a tratar seus dados de forma anonimizada, com privacidade e confidencialidade. Os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação das participantes do estudo.
- ✓ **Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa:** A qualquer momento, se for de seu interesse, você poderá ter acesso a todas as informações obtidas a seu respeito neste estudo.
- ✓ **Custos envolvidos pela participação da pesquisa:** A participação na pesquisa não envolverá custos, tampouco compensações financeiras.

### Consentimento do participante

Eu, abaixo assinado, declaro que concordo em participar desse estudo como voluntária de pesquisa. Fui devidamente informada e esclarecida sobre o objetivo desta pesquisa, que li ou foram lidos para mim, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas. Foi-me garantido que eu posso me recusar a participar e retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo a divulgação dos dados obtidos neste estudo mantendo em sigilo minha identidade. Informo que recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e assinadas por mim e pelo Pesquisador Responsável.

Nome do(a) participante: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_; CPF: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Local e data: \_\_\_\_\_

### Declaração do pesquisador

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste(a) participante (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Nome do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Local e data: \_\_\_\_\_

## ***NOTA À POPULAÇÃO***

---

---

Sabemos que é importante manter um bom controle do diabetes durante a gestação para evitar possíveis complicações ocorridas na gestação, no parto e com o bebê. O tratamento do diabetes tipo 1 (DM1) se baseia no uso da insulina que pode ser feito através de múltiplas doses de insulina ou através de sistema de infusão contínua de insulina, as chamadas bombas de insulina. O objetivo deste estudo foi comparar a ocorrência de possíveis complicações materno-fetais em gestantes com DM1 que fizeram uso de bomba de insulina versus múltiplas doses de insulina.

Para cumprir com esse objetivo, avaliamos 174 gestações de pacientes com DM1 que fizeram uso de bomba de insulina ou múltiplas doses de insulina. Identificamos que a maioria dos desfechos foi semelhante nos 2 grupos, exceto pelo maior taxa de parto cesáreo e menor taxa de malformações congênitas no grupo que usou bomba de insulina.

Além dos desfechos parecidos, outro achado interessante é que nos 2 grupos houve melhora do controle glicêmico ao longo da gestação de forma semelhante, mostrando que o seguimento adequado desempenha um papel essencial, independentemente da via de administração da insulina.

---