



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BÁRBARA MARISA COSTA PEREIRA

***Perfil Glicémico no Recém-Nascido filho de mãe diabética com bomba de
insulina***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEONATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

RUI JORGE SIMÕES CASTELO

MARÇO/ 2023

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Artigo Científico

Perfil Glicémico no Recém-Nascido filho de mãe diabética com bomba de insulina

Bárbara Marisa Costa Pereira¹

Rui Jorge Simões Castelo²

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Serviço de Neonatologia, Maternidade Daniel de Matos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

e-mail: babipereiramed@gmail.com

Coimbra, Portugal

Março de 2023

RESUMO

O recém-nascido (RN) saudável está naturalmente adaptado a gerir uma situação de stress metabólico no período pós-natal imediato, nomeadamente glicemias mais baixas. Porém, em algumas situações, os fatores perinatais podem agravar esta situação. A hipoglicemia pode ser assintomática ou ter um quadro aparatoso com letargia, irritabilidade, dificuldades alimentares, apneia, entre outros. Esta situação pode influenciar negativamente o perfil de neurodesenvolvimento dos RN.

Neste estudo salientaram-se os filhos de mães diabéticas. A Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) teve uma evolução mais favorável, beneficiando de controlo cada vez mais eficaz, sobretudo desde a introdução dos dispositivos de perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI).

Este trabalho teve como objetivo estudar os perfis glicémicos nas primeiras 24 horas de vida de RN filhos de mães com DM1, comparando os RN cujas progenitoras foram tratadas com PSCI com os RN cujas mães foram tratadas com múltiplas injeções diárias de insulina (MDI).

Este estudo incluiu 38 RN, nascidos na Maternidade Daniel de Matos, Coimbra, entre 2018 e 2022 - 19 filhos de grávidas com DM1, subdivididos em dois grupos: filhos de mães DM1 tratadas com PSCI (N=9) e filhos de mães tratadas com MDI (N=10); 19 constituíram o grupo controlo (emparelhamento individual com a amostra). Através da consulta dos processos clínicos, foram recolhidos dados sobre a idade gestacional, peso ao nascimento e os valores de medição de glicemia em quatro momentos-chave do primeiro dia de vida do RN (antes das 4 horas de vida, às 6h, 12h e 24h). Efetuou-se o registo de dados sobre a necessidade de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais e a ocorrência de hipoglicemia neonatal. As médias das medições de glicemia em cada momento, dos 3 grupos, foram comparadas com recurso ao *software* SPSS.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os valores de glicemia nos 3 grupos, à exceção no momento da medição às 12 horas de vida entre o grupo de filhos de mães tratadas com MDI e o grupo controlo ($60,6 \pm 17,5$ mg/dl vs $75,9 \pm 17,0$ mg/dl, $p = 0,011$). Embora sem diferença estatisticamente significativa, observou-se ainda que os RN do grupo de mães tratadas com PSCI nasceram com maior peso ao nascimento e com maior risco de serem grandes para a idade gestacional (PSCI: 77,8% vs MDI: 40%, $p = 0,230$).

Assim, o uso de PSCI durante a gestação em grávidas DM1 esteve associado a resultados semelhantes a grávidas DM1 tratadas com MDI.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Hipoglicemias neonatais, Bomba perfusora (PSCI), Múltiplas Doses de Insulina (MDI)

ABSTRACT

The healthy newborn is naturally adapted to manage a situation of metabolic stress in the immediate postnatal period, namely lower blood glucose levels. However, in some situations, perinatal factors can aggravate this situation. Hypoglycaemia can be asymptomatic or have an ostentatious condition with lethargy, irritability, eating difficulties, apnea, among others. This situation can negatively influence the neurodevelopmental profile of newborns.

In this study, diabetic mothers' children stood out. Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) had a more favorable evolution, benefiting from increasingly effective control, especially since the introduction of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) devices.

This work aimed to study the glycaemic profiles in the first 24 hours of life of newborns born to mothers with T1DM, comparing newborns whose mothers were treated with CSII, with newborns whose mothers were treated with multiple daily insulin injections (MDI).

This study included 38 newborns, born at Maternidade Daniel de Matos, Coimbra, between 2018 and 2022 - 19 children of pregnant women with T1DM, divided into two groups: children of T1DM mothers treated with CSII (N=9) and children of mothers treated with MDI (N=10); 19 constituted the control group (individual pairing with the sample). By consulting the clinical files, data were collected on gestational age, birth weight and blood glucose measurement values in four key moments of the newborn's first day of life (before 4 hours of life, at 6, 12 and 24 hours). Data were recorded on the need for hospitalization in the Neonatal Intensive Care Unit and the occurrence of

neonatal hypoglycaemia. The averages of blood glucose measurements at each moment, of the 3 groups, were compared using the SPSS software.

There were no statistically significant differences between the glycaemic values in the 3 groups, with the exception of the measurement at 12 hours of life between the group of children of mothers treated with MDI and the control group (60.6 ± 17.5 mg/ dl vs 75.9 ± 17.0 mg/dl, $p = 0.011$). Although there was no statistically significant difference, it was also observed that the newborns in the group of mothers treated with CSII were born with higher birth weights and with a greater risk of being large for their gestational age (CSII: 77.8% vs MDI: 40%, $p = 0.230$).

Thus, the use of CSII during pregnancy in T1DM pregnant women was associated with outcomes similar to T1DM pregnant women treated with MDI.

KEYWORDS

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), Neonatal hypoglycaemia, Insulin Pump (CSII), Multiple daily insulin injections (MDI)

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAL E MÉTODOS.....	10
1. Planificação do Estudo.....	10
2. Critérios de Seleção da Amostra Experimental.....	10
3. Critérios de Seleção da Amostra Controlado (Regras de emparelhamento)...	11
4. Parâmetros Independentes Analisados.....	11
5. Parâmetros de <i>Outcome</i> Analisados.....	12
6. Protocolo para o risco de Hipoglicemia.....	12
7. Análise Estatística.....	12
8. Pesquisa Bibliográfica.....	13
RESULTADOS.....	14
1. Caraterização da população.....	14
2. Apresentação dos resultados.....	14
DISCUSSÃO.....	19
1. Qualidade da Amostra.....	19
2. Contextualização de estudos sobre o impacto nos RN de mães com DM1: PSCI <i>versus</i> MDI.....	19
3. Limitações e Vieses do Estudo.....	22
CONCLUSÃO.....	23
AGRADECIMENTOS.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – <i>Outcomes</i> perinatais.....	16
Tabela 2 – Comparação da média de glicemia capilar obtida através do teste BMT, entre os grupos MDI e PSCI.....	17
Tabela 3 - Comparação da média de glicemia capilar obtida através do teste BMT, entre os grupos MDI e Controlo.....	17
Tabela 4 - Comparação da média de glicemia capilar obtida através do teste BMT, entre os grupos PSCI e Controlo.....	18

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Frequência da Idade Gestacional ao nascimento, por grupo de estudo. Cada intervalo vai desde os 0 aos 6 dias.....	15
Figura 2 – Frequência do Percentil de Peso Fetal Estimado, na ecografia do 3º Trimestre, por grupo de estudo.....	15
Figura 3 – Frequência do Percentil de Peso ao Nascimento, por grupo de estudo.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG – Adequados para a Idade Gestacional

CHUC - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

DG – Diabetes Gestacional

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

EPF – Peso Fetal Estimado

GIG – Grandes para a Idade Gestacional

IG – Idade Gestacional

LIG – Leves para a Idade Gestacional

MDI – Múltiplas Injeções de Insulina

PSCI – Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina

RN – Recém-nascido

SDR – Síndrome de Dificuldade Respiratória

UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

INTRODUÇÃO

A transferência transplacentar de glicose e outros nutrientes, bem como o aporte materno, garantem ao feto as suas necessidades energéticas. É depois do nascimento que o RN produz glicose, dando-se início ao processo denominado neoglucogénese. Logo após a clampagem do cordão umbilical assiste-se a uma diminuição gradual dos níveis de glicose, até cerca das 2 ou 3 horas de vida [1]. Posteriormente, entre as 6-12 horas, estes valores normalizam, sendo um dos indicadores tidos como essenciais para evidenciar e até estimular processos fisiológicos imprescindíveis a uma eficaz adaptação à vida extrauterina. Ou seja, em termos práticos: aquando do nascimento, o RN possui 70% do nível de glicose da sua mãe e, durante a primeira hora de vida, diminui para cerca de 20-25 mg/dl [1, 2]. Os níveis de glicemia materna durante o parto despoletam a produção de insulina no feto, o que pode levar a hipoglicemias neonatais [6].

É do equilíbrio entre a produção de glicose hepática e a sua utilização periférica que resulta a homeostase. A hiperinsulinemia estimula a capacidade dos tecidos sensíveis à insulina captarem a glicose, e a diminuição dos efeitos da glicólise anaeróbia podem potenciar a progressão da utilização periférica de glicose, durante a hipoxia.

Em neonatologia, a medição da glicemia é o parâmetro laboratorial mais utilizado para aferir os níveis de concentração de glicemia e, deste modo, poder diagnosticar atempadamente a hipoglicemia para intervir e impedir o surgimento de sequelas no neurodesenvolvimento. Se, por um lado, as referências na literatura na especialidade não apontam para o estabelecimento de um valor de glicemia transversal a todos os recém-nascidos que possa ser associado a lesão cerebral, por outro, a correlação entre a hipoglicemia persistente e um mau prognóstico neurológico é fator de aquiescência.

No seguimento desta ideia, constatou-se que também não se consegue estabelecer um valor específico de glicemia no RN nas primeiras 24 horas de vida, para diferenciar hipoglicemia e euglicemia, que possa ser utilizado como marcador de risco para uma possível lesão neurológica.

No entanto, como mencionado no Consenso de Hipoglicemia da Sociedade Portuguesa de Neonatologia, a Academia Americana de Pediatria avançou, em 2011, com os valores seguintes, para RN com idade gestacional superior a 34 semanas, no que diz respeito ao nível de glicemia e ao início de glicose endovenosa: RN sintomático

< 40 mg/dl; RN assintomático, nas primeiras 4 horas de vida inferior a 25mg/dl e entre as 4 e as 24 horas de vida, inferior a 35mg/dl [1].

Os estudos referenciam múltiplas causas de hipoglicemia neonatal, destacando-se entre elas o hiperinsulinismo transitório que ocorre nos filhos de mães diabéticas. Desta forma, estes RN devem ser sistematicamente monitorizados, especialmente durante as primeiras 24 a 48 horas de vida, período que a Sociedade Americana de Endocrinologia Pediátrica designou de hipoglicemia neonatal transitória [2]. A primeira medição de glicemia deve ser realizada até às 2 horas de vida [1].

O hiperinsulinismo fetal, conseqüente das hiperglicemias maternas, inibe os efeitos estimulantes do cortisol, resultando numa produção anormal de surfactante, o que pode levar a uma maturação pulmonar fetal tardia. Esta última pode-se manifestar num conjunto de sinais e sintomas que constituem o Síndrome de Dificuldade Respiratória (SDR), podendo coexistir com outros problemas de adaptação à vida extrauterina, tais como hipoglicemia, policitemia e hiperbilirrubinemia [4].

Diversas investigações demonstraram que os RN de termo saudáveis apresentam melhores resultados ao nível do neurodesenvolvimento do que RN cujas mães são diabéticas, RN prematuros tardios e RN leves para a idade gestacional [2].

Dado que a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) geralmente se manifesta em idade precoce, muitas mulheres em período fértil são afetadas. Cumulativamente, vários estudos corroboram que a incidência de DM1 está a aumentar [5].

Nas últimas décadas tornaram-se comumente disponíveis novas ferramentas terapêuticas e de monitorização para controlo glicémico. Atualmente, são amplamente utilizados dois modos de administração de insulina para doentes com DM1: o primeiro consiste em injeções diárias múltiplas (MDI), que envolve várias injeções de insulina prandial de ação curta, juntamente com 1-2 doses de preparação basal de ação prolongada; a segunda via envolve a perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI), possibilitando uma administração constante por meio de uma “bomba”, de uma insulina designada como basal. Este dispositivo, aquando das refeições, acresce a administração de bólus de insulina de mais curta duração, ajustado aos níveis de glicemia ou à quantidade de carboidratos que serão consumidos (habitualmente, estes doentes possuem também dispositivos de monitorização contínua de glicose).

Os dados mais recentes de estudos prospetivos confirmaram que as taxas de complicações em gestações com DM1 ainda estão longe dos resultados obtidos na população em geral [6].

Face ao aumento do uso de PSCI como opção terapêutica em doentes com DM1, o facto de o seu impacto no recém-nascido ainda ser pouco definido, com estudos a demonstrar superioridade, outros inferioridade e alguns sem diferença entre o tratamento com PSCI e o tratamento com MDI e, ainda, à inexistência de estudos na população portuguesa, o presente estudo pretende comparar o perfil glicémico no período pós-natal imediato em filhos de mães diabéticas tipo 1, com esquema clássico de insulina (MDI) e com dispositivo de perfusão, vulgo PSCI.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Planificação do estudo

Estudo retrospectivo observacional realizado no Serviço de Neonatologia da Maternidade Daniel de Matos, CHUC (Coimbra, Portugal), com autorização do mesmo. O presente estudo foi autorizado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, tendo como referência interna OBS_SF_129_2022.

A recolha de dados clínicos sobre o nascimento e evolução no período perinatal imediato, durante a primeira semana de vida, focalizou-se em três amostras de RN: filhos de mães DM1 submetidas a tratamento com PSCI; filhos de mães DM1 submetidas a tratamento clássico com MDI; e filhos de mães diabéticas gestacionais e diabéticas tipo 2.

Os dados necessários à realização do estudo foram obtidos através da consulta dos processos clínicos eletrónicos destas crianças, tendo esta informação sido obtida sob a forma de anonimato irreversível, dispensando consentimento informado.

Na formação de grupos de estudo foi efetuado o emparelhamento individual de cada RN filho de mãe com DM1, com outro da amostra controlo (filho de mãe diabética não tipo 1) de modo a partilharem o mesmo género, bem como idade gestacional e peso ao nascimento aproximados.

2. Critérios de Seleção da Amostra Experimental

Foram incluídos todos os recém-nascidos, de termo e prematuros (> 34 semanas), produto de gestação em grávida com perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) e com tratamento com múltiplas doses de insulina (MDI), durante os anos a que se reporta o estudo. Relativamente aos critérios de exclusão, consideraram-se a perda fetal, o parto noutra instituição, as mães que transitaram de um esquema insulínico para outro durante a gestação, ou RN cujos processos clínicos se encontravam incompletos (informação fetal, materna ou do trabalho de parto).

A amostra experimental é constituída de entre os RN filhos de mães diabéticas que realizaram o protocolo para o risco de hipoglicemias entre 01/01/2018 a 31/12/2022 (N=19), tendo sido divididos em dois grupos: RN filhos de mães DM1 com PSCI (N=9) e RN filhos de mães DM1 a fazerem MDI (N=10).

3. Critérios de seleção da Amostra Controlo (Regras de Emparelhamento)

O emparelhamento individual dos RN da amostra controlo foi feito em três fases: primeiro, pelo género; segundo, pela idade gestacional (± 2 semanas e 1 dia) e terceiro, pelo peso ao nascimento (± 300 g).

A amostra controlo é constituída por RN filhos de mães diabéticas que realizaram o protocolo para o risco de hipoglicemias, selecionados entre 01/01/2018 a 31/12/2022 (N= 19), cujas mães não são DM1.

4. Parâmetros Independentes Analisados

A partir dos registos clínicos, foram recolhidos os seguintes dados sobre os RN: género, idade gestacional, percentil do peso fetal estimado (EPF) na ecografia do 3º trimestre, peso ao nascimento e respetivo percentil.

Com base no percentil de peso ao nascimento, foi determinado se eram leves, adequados ou grandes para a idade gestacional. Para o efeito, teve-se em consideração a seguinte classificação:

- Leves para a Idade Gestacional (LIG) - RN cujo peso ao nascimento se situava abaixo do percentil 10, para a respetiva idade gestacional, numa curva representativa da população;
- Adequados para a Idade Gestacional (AIG) – RN em que o peso estava entre o percentil 10 e o percentil 90 (inclusive), para a respetiva idade gestacional;
- Grandes para a Idade Gestacional (GIG) – RN encontravam-se num percentil superior ao percentil 90, para a respetiva idade gestacional.

O percentil de peso ao nascimento considerado corresponde ao valor que se encontrava no registo clínico; nos casos em que não estava discriminado no registo clínico, o percentil foi calculado tendo em conta o peso ao nascimento, idade gestacional e género, através das Curvas de Fenton.

A terapêutica realizada pela mãe foi retirada dos registos clínicos do RN.

5. Parâmetros de *Outcome* Analisados

Dos registos clínicos, foram recolhidos os seguintes dados: doseamento da glicemia capilar antes das 4h de vida, às 6h de vida, 12h de vida e 24h de vida. Tanto na amostra experimental como na amostra controlo foi recolhida informação sobre a necessidade de internamento na unidade de cuidados intensivos neonatais e, em caso afirmativo, qual a razão assinalada.

6. Protocolo para o risco de Hipoglicemia

No serviço de Neonatologia da Maternidade Daniel de Matos está recomendado um protocolo para avaliar o RN assintomático com risco de hipoglicemia. Para o efeito, utiliza-se o BMT *test* que permite uma avaliação rápida da glicemia capilar e, sempre que indicia hipoglicemia deve-se proceder a uma avaliação laboratorial confirmatória. Assim sendo, quando o RN tem elevado risco de hipoglicemia, como é o caso de filhos de mães diabéticas (pelo hiperinsulinismo associado no RN), deve-se avaliar a glicemia nas primeiras 2 horas de vida, seguindo-se uma avaliação às 4 h, às 6h e às 12h de vida, uma vez que ainda apresentam risco. Para além disso, estes bebés são frequentemente prematuros, como tal, acresce uma última avaliação às 24 horas de vida.

7. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* da IBM® *Statistical Package for the Social Sciences® Statistics* (SPSS Inc.), versão 28.0. Consideramos como valor estatisticamente significativo $p < 0,050$. Todos os valores apresentados foram aproximados às décimas, exceto os valores de significância estatística (p) que foram aproximados às milésimas.

Para testar se as amostras teriam distribuição normal, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Na comparação das médias das variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal, foi usado o teste paramétrico *t-student* de amostras independentes, interpretado com base no teste de Levene (igualdade das variâncias). No caso das variáveis quantitativas que não apresentavam distribuição normal, a comparação de médias foi feita pelo teste U de Mann-Whitney (não paramétrico). As variáveis qualitativas foram comparadas através do teste exato de Fischer, pois a percentagem de células com frequência esperada inferior a 5 foi superior a 25%.

Para caracterização da população, procedeu-se ao cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas, com a obtenção de tabelas de frequência e gráficos, e pela determinação de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas.

8. Pesquisa Bibliográfica

Motores de busca – *PubMed*, *ScienceDirect*, palavras-chave: “*neonatal hypoglycemia*”, “women with type 1 diabetes mellitus”; “insulin pump”; “DM1 mothers”. Foram analisados 13 artigos, cujas temáticas contribuíram para a consolidação de ideias e consequente foco do presente estudo.

RESULTADOS

1. Caracterização da população

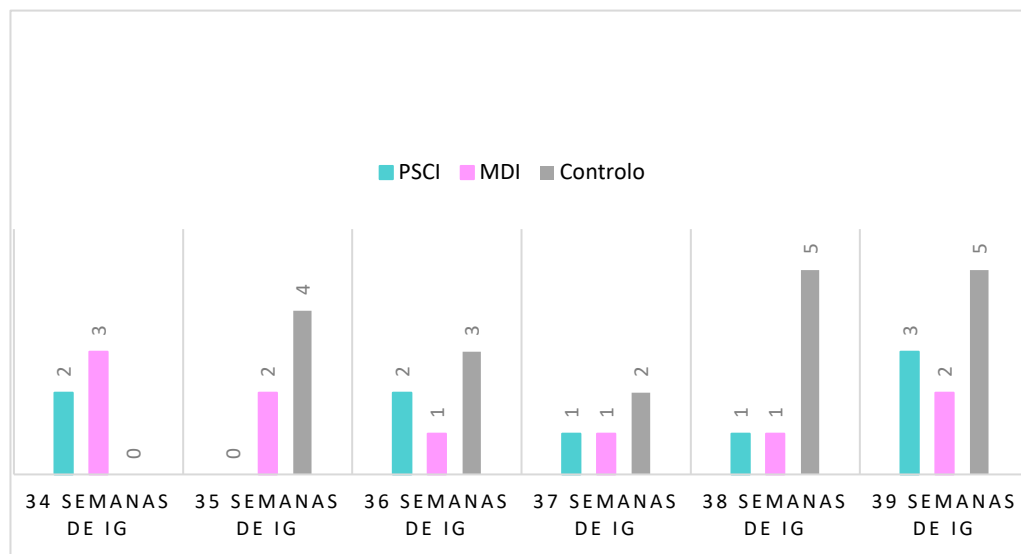
Foram incluídos neste estudo um total de 38 recém-nascidos, dos quais 19 pertencem à amostra experimental e outros 19 à amostra controle. Foram elegíveis para o estudo 19 recém-nascidos filhos de mães com DM1: 9 (47,4%) cujas mães eram tratadas com PSCI e 10 (52,6%) com MDI.

Os recém-nascidos foram alocados em três grupos, de acordo com a terapêutica insulínica utilizada pelas mães e a patologia materna:

1. Grupo de recém-nascidos filhos de mães diabéticas tipo 1 sob terapêutica de PSCI; N=9
 - 3 Recém-nascidos do sexo feminino (33,3%)
 - 6 Recém-nascidos do sexo masculino (66,7%)
2. Grupo de recém-nascidos filhos de mães diabéticas tipo 1 sob terapêutica de MDI; N=10
 - 5 Recém-nascidos do sexo feminino (50%)
 - 5 Recém-nascidos do sexo masculino (50%)
3. Grupo de recém-nascidos filhos de mães com diabetes gestacional ou diabéticas tipo 2, que se emparelharam com os recém-nascidos do grupo de amostra; N=19.

As características dos recém-nascidos que participam neste estudo estão descritas nas figuras 1, 2 e 3 e tabela 1.

Figura 1 – Frequência da Idade Gestacional ao nascimento, por grupo de estudo. Cada intervalo vai desde os 0 aos 6 dias.



A mediana da idade gestacional ao nascimento é de 37 semanas e 3 dias, 36 semanas e 3 dias e 38 semanas, para os grupos de PSCI, MDI e Controlo, respetivamente.

Figura 2 – Frequência do Percentil de Peso Fetal Estimado, na ecografia do 3º Trimestre, por grupo de estudo.

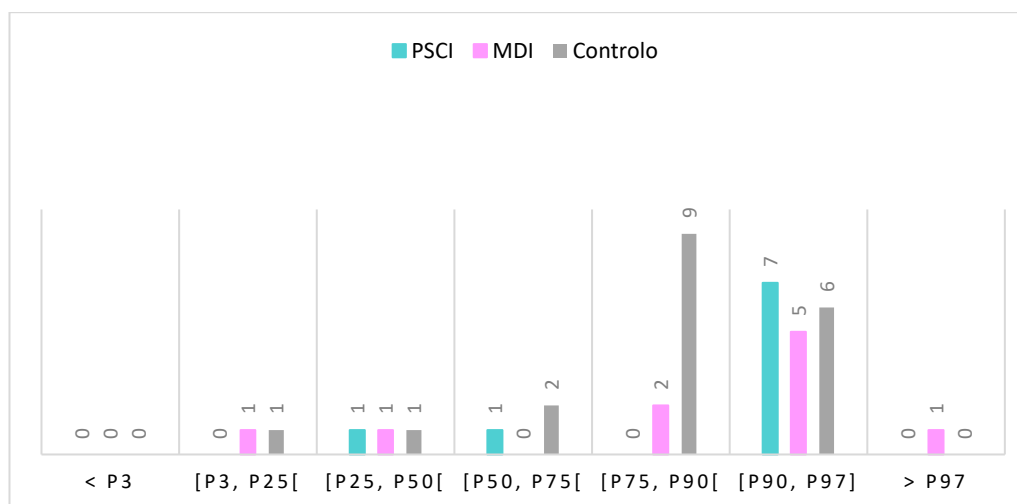
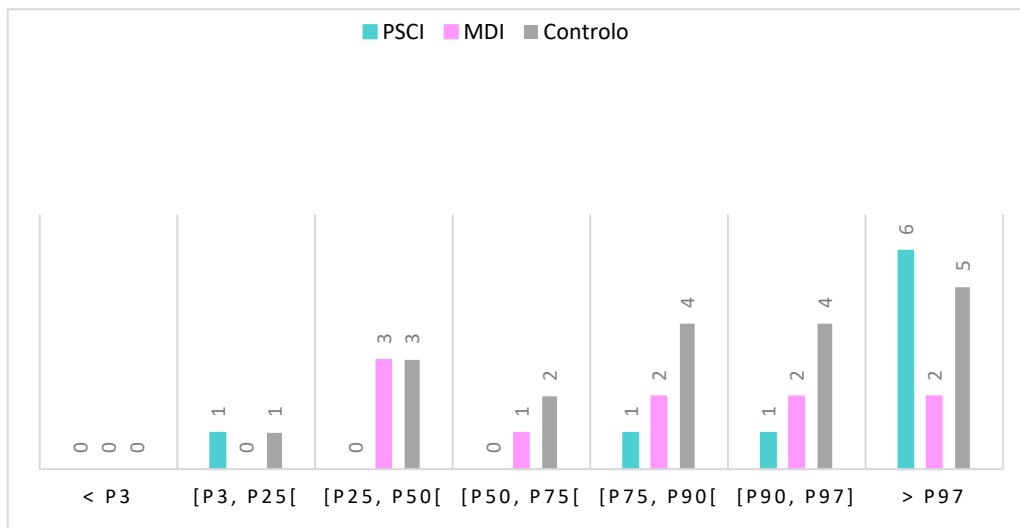


Figura 3 – Frequência do Percentil de Peso ao Nascimento, por grupo de estudo.



2. Apresentação dos resultados

Tabela 1 – Outcomes perinatais

	PSCI (N=9)	MDI (N=10)	Controlo (N=19)	p
Peso ao Nascimento (g)^a	4140 (2615 – 5150)	3320 (2140 – 4065)	3750 (2200 – 4850)	p > 0,05 ^b
LIG^c	0	0	0	0,230
AIG^c	2 (22,2%)	6 (60%)	10 (52,6%)	
GIG^c	7 (77,8%)	4 (40%)	9 (47,4%)	
Hipoglicemias^c	2 (22,2%)	2 (20%)	1 (5,3%)	0,263
Internamento em UCIN^c	3 (33,3%) (1 - HipoDx) ^d	2 (20%) (1 - HipoDx) ^d	2 (10,5%)	0,352

^a Valores de mediana (mínimo – máximo), Teste U de Mann-Whitney; ^b MDI vs PSCI p=0,06; Não DM1 vs PSCI p=0,201; MDI vs Não DM1 p=0,302; ^c Frequência, Teste de Fisher; ^d HipoDx = Hipoglicemia

A mediana do peso ao nascimento e o número de bebés nascidos com o peso acima do percentil 90 não foi significativamente diferente. Porém, observou-se que os RN do grupo PSCI apresentam maior peso ao nascimento (PSCI: 4140g vs MDI: 3320g, p= 0,06) e maior número de RN GIG (PSCI: 77,8% vs MDI: 40%, p = 0,230).

Em termos de hipoglicemias e de necessidade de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) não foi significativamente diferente, observando-se uma maior percentagem de internamentos no grupo PSCI; contudo, consideramos importante destacar que apenas 2 internamentos se deveram ao perfil glicémico do recém-nascido (1 no grupo PSCI e outro no grupo MDI).

Os resultados subsequentes são reportados comparando os grupos 2 a 2.

Tabela 2 – Comparação da média de glicemia capilar obtida através do teste BMT, entre os grupos MDI e PSCI.

	MDI (N=10)	PSCI (N=9)	p
Glicémia <4h [mg/dl] (média)	61,6 (±22,9)	71,0 (±27,5)	0,428
Glicémia às 6h [mg/dl] (média)	65,7 (±25,1)	66,8 (±20,5)	0,920
Glicémia às 12h [mg/dl] (média)	60,6 (±17,5)	80,2 (±29,3)	0,156*
Glicémia às 24h [mg/dl] (média)	69,0 (±14,51)	71,4 (±18,0)	0,747

*Teste não paramétrico – Teste U de Mann-Whitney

Tabela 3 - Comparação da média de glicemia capilar obtida através do teste BMT, entre os grupos MDI e Controlo.

	MDI (N=10)	Controlo (N=19)	p
Glicémia <4h [mg/dl] (média)	61,6 (±22,9)	76,3 (±11,23)	0,115*
Glicémia às 6h [mg/dl] (média)	65,7 (±25,1)	75,3(±9,37)	0,271
Glicémia às 12h [mg/dl] (média)	60,6 (±17,5)	75,9(±17,0)	0,011*
Glicémia às 24h [mg/dl] (média)	69,0 (±14,51)	73,9(±11,8)	0,334

*Teste não paramétrico – Teste U de Mann-Whitney

Tabela 4 - Comparação da média de glicemia capilar obtida através do teste BMT, entre os grupos PSCI e Controlo.

	PSCI (N=10)	Controlo (N=19)	p
Glicémia <4h [mg/dl] (média)	71,0 (±27,5)	76,3 (±11,2)	0,735*
Glicémia às 6h [mg/dl] (média)	66,8 (±20,5)	75,3(±9,4)	0,264
Glicémia às 12h [mg/dl] (média)	80,2 (±29,3)	75,9(±17,0)	0,692
Glicémia às 24h [mg/dl] (média)	71,4 (±18,0)	73,9(±11,8)	0,716

*Teste não paramétrico – Teste U de Mann-Whitney

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os vários grupos, à exceção da medição da glicemia às 12h entre os grupos de filhos de mães com DM1 tratadas com MDI e o grupo controlo (60,6±17,5 mg/dl vs 75,9±17,0 mg/dl, p = 0,011).

DISCUSSÃO

Com este estudo procurou-se comparar os perfis glicêmicos nas primeiras 24 horas de vida de recém-nascidos, filhos de mães com diabetes mellitus tipo 1, tratadas com perfusão contínua subcutânea de insulina, com os recém-nascidos, filhos de mães com diabetes mellitus tipo 1, mas tratadas com múltiplas doses de insulina e perceber se haveria maior benefício de um destes tratamentos para o recém-nascido.

Foram estudados 38 recém-nascidos, sendo 22 do sexo masculino e 16 do sexo feminino, tendo como mediana de idade gestacional 37 semanas e 3 dias.

1. Qualidade da amostra

Em termos da qualidade da amostra, consideramos que o emparelhamento individual de cada RN da amostra experimental com outro da amostra controle potencializou que as comparações tenham sido efetuadas entre populações de RN o mais equiparavelmente possível.

2. Contextualização de estudos sobre o impacto nos RN de mães com DM1: PSCI versus MDI

Após a meta-análise de 47 estudos desenvolvida por Przemyslaw M. Rys *et al.* (2018), baseada na premissa de que os ensaios clínicos têm demonstrado vantagem no tratamento com PSCI em detrimento com tratamento MDI - na população geral de diabéticos tipo 1 - verificou-se a inexistência de diferenças estatisticamente significativas entre os dois métodos de administração de insulina, relativamente às complicações perinatais, incluindo hipoglicemia neonatal (RR 1.12; 95% CI 0.97, 1.28). Em termos de níveis de evidência científica, apenas existem quatro ensaios clínicos randomizados, todos eles realizados antes de 1990 [5].

Urzula Montaj *et al.* (2019), na tentativa de demonstrar superioridade do tratamento com PSCI em detrimento do efetuado com MDI, nomeadamente a atingir um bom *outcome* gravídico e uma boa transição da vida intra para a extrauterina, concluíram que os recém-nascidos, filhos de mães tratadas com PSCI, demonstraram menor incidência de complicações neonatais quando comparados com RN filhos de mães tratadas com MDI (o estudo envolvia *outcome* compósito de complicações neonatais, que inclui hipoglicemias neonatais, com o valor de p 0.01). Assim, o uso de PSCI no

tratamento de grávidas com DM1 está associado a um número reduzido de complicações neonatais, mas não teve influência no *outcome* materno. Apesar desta diferença perder significado estatístico após o controlo dos vários fatores confundidores, subsiste como uma possível descoberta relevante [7].

Num estudo retrospectivo que incluiu 95 mulheres grávidas diabéticas tipo 1 [8], desde 2007 a 2014, definiu-se como *outcome* primário a incidência de hipoglicémias neonatais (glicose plasmática capilar < 45mg/dl) nas primeiras 24 horas de vida e foi avançada a hipótese de que as doentes com DM1 tratadas com PSCI durante a sua gravidez teriam uma menor incidência de hipoglicémia neonatal do que aquelas que eram tratadas com MDI. A incidência de hipoglicemia neonatal na população em estudo foi de 66%, tendo sido significativamente mais alta nas mulheres tratadas com PSCI do que com MDI (62 vs. 38%, $p=0,024$). No entanto, após controlo de outros fatores, nomeadamente a glicemia materna intraparto, deixou de se verificar significância estatística na relação entre o tratamento com PSCI e as hipoglicémias neonatais. Verificou-se também que os recém-nascidos com episódio de hipoglicemia tinham maior peso ao nascimento ($3,867\pm 658g$ vs $3,414\pm 619g$, $p=0.002$) [8].

Em 2017 foi realizado o estudo CONCEPTT que consistiu num ensaio controlado, randomizado, multicêntrico e internacional em que se procurou avaliar o impacto da monitorização contínua de glicose; a randomização foi estratificada pelo modo de administração de insulina (PSCI ou MDI) e hemoglobina glicada A1c basal. O uso de monitorização contínua de glicose (CGM) durante a gestação em mulheres com DM1 está associado a melhores *outcomes* neonatais, que são provavelmente atribuíveis a menor exposição a hiperglicemias maternas. O episódio de hipoglicemia neonatal clinicamente importante foi definido como necessitando de tratamento com dextrose endovenosa e UCIN durante pelo menos 24h. Verificaram-se menos hipoglicemias neonatais em recém-nascidos cujas mães tinham monitorização contínua de glicemia (efeito comparável tanto no tratamento com PSCI como com MDI) [9].

Steven G. Gabbe *et al.* (1999) estudaram 60 mulheres diabéticas tipo 1, dividindo-as em três grupos: tratadas com MDI (N=24), PSCI iniciado durante a gravidez (N=24) e PSCI já iniciado antes da gravidez (N=12). Pretendeu-se comparar vários *outcomes* maternos e perinatais, não se tendo verificado diferenças estatisticamente significativas no *outcome* perinatal [10].

Em 2013, num estudo retrospectivo com 34 grávidas com DM1 (14 a fazerem tratamento com PSCI + 20 tratadas com MDI), observaram-se menos episódios de hipoglicemia neonatal no grupo de recém-nascidos filhos de mães tratadas com PSCI do que no de recém-nascidos filhos de mães tratadas com MDI (PSCI: 1 hipoglicemia em 14 RN - 7.14%; MDI: 4 RNs em 20 - 20%; $p = 0.26$) [11].

Embora na maior parte dos estudos não se tenham encontrado diferenças estatisticamente significativas relativamente à incidência de hipoglicemias em recém-nascidos filhos de mães diabéticas tipo 1 tratadas com PSCI e os filhos de mães diabéticas tipo 1 tratadas com MDI, a terapêutica com PSCI está associada a um risco aumentado do RN ser GIG e a um risco diminuído de ser LIG (foi clinicamente reconhecida hipoglicemia em 40,8% do grupo PSCI vs 40,1% no grupo MDI, com $p = 1$) [5, 7].

No presente estudo, apesar de não se observar uma diferença estatisticamente significativa, os RN filhos de mães DM1 tratadas com PSCI nasceram com maior peso (PSCI: 4140g vs MDI: 3320g, $p = 0,06$). Para além disso, no alinhamento com a consulta bibliográfica efetuada sobre o tema, reforçamos a noção da necessidade de um estudo prospetivo, randomizado e multicêntrico que definitivamente elucide com forte validação estatística o impacto do tratamento com PSCI durante a gestação no perfil glicémico do recém-nascido, no seu primeiro dia de vida. Até ao momento, ainda não foi possível estabelecer o impacto do tipo de administração materna de insulina nos RN e na sua adaptação à vida extrauterina, designadamente ao nível do componente metabólico. O presente trabalho subscreve esta mesma linha de pensamento.

Há resultados promissores em que o tratamento com PSCI está associado a menor quantidade de episódios de hipoglicemia neonatal; porém, noutros, a relevância de PSCI associada a episódios de hipoglicemia é esbatida quando controlados os fatores confundidores.

Acresce referir que todos os estudos têm sido realizados na área da Ginecologia-Obstetrícia, priorizando o seu foco de investigação na gestante, relegando para segundo plano os *outcomes* neonatais como objetivo de estudo.

Assim sendo, o presente estudo apresenta similaridades de resultados com os demais – *grosso modo*, não comprovando uma diferença estatística entre os tipos de tratamento –, mas destaca-se no sentido de ser pioneiro na área de neonatologia ao reorientar o foco de investigação para o bem-estar dos RN.

Uma das linhas de força que garante fiabilidade ao estudo é que a medição de glicemia seguiu um protocolo bem estabelecido, uniforme para todos os recém-nascidos em risco aumentado de hipoglicemia, e todos os recém-nascidos envolvidos neste estudo foram seguidos pela mesma equipa. Uma outra é o facto de os recém-nascidos do grupo controlo terem sido emparelhados pelo género, pela idade gestacional e pelo peso ao nascimento. Houve ainda o cuidado de selecionar filhos de mães com diabetes

gestacional ou diabetes mellitus tipo 2 e não simplesmente recém-nascidos macrossômicos, pois o mecanismo de patogénese de surgimento de hipoglicemia em filhos de mães diabéticas (ex: hiperinsulinismo) é diferente do de os recém-nascidos serem apenas grandes (aumento da utilização de glicose sem hiperinsulinismo).

3. Limitações e Vieses do Estudo

Tratando-se este trabalho de um estudo retrospectivo, verifica-se um controlo menos estrito das variáveis independentes e a investigação não é cega, pois os grupos de amostra foram definidos de acordo com o tipo de tratamento recebido pelas mães.

A reduzida dimensão da amostra e o facto de estar circunscrita a uma unidade hospitalar, tratando-se de um Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado, para onde são referenciados os casos de maior risco de complicações perinatais, com uma dispersão geográfica limitada, não nos permite efetuar a generalização dos resultados. Ainda assim, os resultados obtidos encontram-se alinhados com estudos similares, corroborando e confirmando a adequação das premissas subjacentes aos procedimentos protocolados.

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu concluir que se pode usar PSCI no tratamento de DM1 durante a gestação, sem o risco acrescido de episódios de hipoglicemias neonatais. Não se verificou superioridade de nenhum dos tipos de tratamento relativamente aos *outcomes* neonatais, nomeadamente o perfil glicémico.

Estes resultados, embora promissores, necessitam de validação com estudos multicêntricos contemplando amostras mais consideráveis, deixando ainda um longo caminho a percorrer.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr Rui Castelo por toda a ajuda vital para a elaboração deste trabalho, a disponibilidade demonstrada e os conhecimentos partilhados.

Aos meus pais e avós, por todo o apoio incondicional, amor, força e incentivo para todos os desafios a que me propus ao longo da vida, não sendo este presente trabalho exceção.

A todos os meus amigos, pela amizade e carinho que me demonstraram.

REFERÊNCIAS

1. Silva, A, Trindade, C, Rezende, D, Fonseca, M, Lapa, P, (Secção de Neonatologia da SPP). Consenso de Hipoglicemia da Sociedade Portuguesa de Neonatologia; 2013: 1-10.
2. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*; 2017: 36-41.
3. Goldberg, A, Ursing, C, Ekéus, C, Wiberg-Itzel, E. Swedish guidelines for type 1 diabetes and pregnancy outcomes: A nationwide descriptive study of consensus and adherence; 2021: 1040-1051.
4. Mantaj, U, Gutaj, P, Ozegowska, K, Zawiejska, A, Wroblewska-Seniuk, K, Olejniczak, D, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion reduces neonatal risk in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Ginekologia polska*; 2019: 154–160.
5. Rys, PM, Ludwig-Slomczynska, AH, Cyganek, K, Malecki, MT. 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*; 2018: 545–563.
6. Giménez, M, Conget, I, Nicolau, J, Pericot, A, Levy, I. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta diabetologica*; 2007: 34–37.
7. Sperling, JD, Maggio, L, Has, P, Daley, J, Coustan, DR, Werner, EF. Insulin Delivery Method and Admission for Glycemic Control in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *American journal of perinatology*; 2018: 209–214.
8. Sargent, JA, Roeder, HA, Ward, KK, Moore, TR, Ramos, GA. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion versus Multiple Daily Injections of Insulin for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Pregnancy: Association with Neonatal Chemical Hypoglycemia. *American journal of perinatology*; 2015: 1324–1330.
9. Feig, DS, Donovan, LE, Corcoy, R, Murphy, KE, Amiel, SA, Hunt, K, et al. CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*; 2017: 2347–2359.
10. Gabbe, SG, Holing, E, Temple, P, Brown, ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated

- by type 1 diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*; 2000: 1283–1291.
11. Beksac, MS, Fadiloglu, E, Tanacan, A. (2020). Perinatal Outcomes of Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus: comparison of Multidose Injection and continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Acta Endocrinologica Foundation (Buchar)*; 2020: 53–58.
 12. Feig, DS, Murphy, HR. Continuous glucose monitoring in pregnant women with Type 1 diabetes: benefits for mothers, using pumps or pens, and their babies. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*; 2018: 430–435.
 13. Talaviya, PA, Saboo, BD, Joshi, SR, Padhiyar, JN, Chandarana, HK, Shah, SJ, et al. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment. *Diabetes & metabolic syndrome*; 2013: 68–71.