

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Laboratório de Nutrição

OBESIDADE ABDOMINAL NA GRAVIDEZ E DIABETES GESTACIONAL

Mariana Ferreira Soares

Orientado por:

Professora Doutora Joana Sousa

Junho'21

1. RESUMO

Introdução A Diabetes Gestacional (DG) é a complicação mais comum da gravidez e está em incidência crescente. Na população geral, o tecido adiposo abdominal é um fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças metabólicas. Na gravidez, a avaliação antropométrica encontra-se muito restrita, baseando-se apenas na evolução ponderal durante a gravidez tendo por base o índice de massa corporal pré-gestacional. A avaliação ecográfica (11-14 semanas) da espessura do tecido adiposo abdominal visceral ou subcutâneo na grávida parece ser uma potencial oportunidade para ultrapassar as limitações das medidas antropométricas e avaliar a predisposição para desenvolver distúrbios metabólicos, como a DG, durante a gestação, para uma intervenção nutricional precoce.

Métodos Foi realizada uma revisão sistemática com seleção de artigos publicados de janeiro de 2000 a setembro de 2020 no PubMed. Os termos MeSH de pesquisa são “pregnancy”, “adipose tissue”, “obesity, abdominal”, “insulin resistance” e “diabetes, gestational”. Os estudos elegíveis são coorte prospectivos, em inglês. Os critérios de seleção foram: mulheres grávidas com gestações únicas ou múltiplas na primeira metade da gravidez; mulheres saudáveis ou em amostras nas quais algumas apresentam comorbidade. O *outcome* primário em avaliação foi o desenvolvimento de DG.

Resultados Foram identificados 1066 artigos, tendo sido selecionados a partir do título 38 para leitura do texto integral. Destes, foram incluídos 11 na revisão. O número de doentes variou entre 62 a 1048, com um total de 4931 indivíduos em todos os estudos incluídos. A idade média de todas as participantes foi de 29 anos e a prevalência média de DG de 14.2%. O *outcome* primário seguiu critérios de diagnósticos semelhantes, apesar de classificações distintas.

Conclusão A evidência disponível à data de realização da revisão sistemática indica que a medição da espessura do tecido adiposo abdominal visceral na mulher grávida por ecografia (11-14 semanas) parece ser um bom indicador preditivo de risco de DG.

PALAVRAS-CHAVE Gravidez; Obesidade abdominal; Tecido adiposo; Tecido adiposo visceral; Diabetes gestacional.

2. ABSTRACT

Introduction Gestational Diabetes (GD) is the most common complication of pregnancy and whose incidence is increasing. In the general population, central fat deposition is an important risk factor for the development of metabolic diseases. In pregnancy, anthropometric evaluation is very restricted, being an evaluation of weight evolution during pregnancy based on pre-gestational body mass index. The calculation of visceral or subcutaneous abdominal adipose tissue thickness in pregnant women by ultrasound (11-14 weeks) seems to be a potential opportunity to overcome the limitations of the use of anthropometric measurements as well as to evaluate the predisposition to develop metabolic disorders, as GD, during pregnancy, to an early nutritional intervention.

Methods It was carried out a systematic review with selection of published articles from January 2000 to September 2020 in PubMed. The mesh terms of research will be "pregnancy", "adipose tissue", "obesity, abdominal", "insulin resistance" and "diabetes, gestational". Eligible studies are prospective cohorts in English. Eligible participants are pregnant women with single or multiple pregnancies during the first half of pregnancy and only healthy women or in samples in some who have comorbidities. The primary outcome measured was the development of GD.

Results It was identified 1066 articles, which 38 were selected by title for reading the full text. Of those, 11 were included in the review. The number of patients ranged from 62 to 1048, with a total of 4931 pregnant in all studies included. The mean age of all participants was 29 years, and the mean prevalence of GD was 14.2%. The primary outcome followed similar diagnostic criteria, besides different classifications.

Conclusion The evidence available at the time of systematic review indicates that the measurement of visceral abdominal adipose tissue thickness in women pregnant by ultrasonography (11-14 weeks) seems to be a good predictive indicator of risk of GD.

KEYWORDS Pregnancy; Abdominal obesity; Abdominal tissue; Abdominal visceral tissue; Gestational Diabetes.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

| | |
|--|-----------|
| 1. RESUMO | 2 |
| 2. ABSTRACT | 3 |
| 3. INTRODUÇÃO | 5 |
| 4. MÉTODOS | 11 |
| 4.1. Estratégia de pesquisa | 11 |
| 4.2. Critérios de inclusão | 12 |
| 4.3. Extração e harmonização dos dados | 12 |
| 5. RESULTADOS | 14 |
| 5.1. Seleção dos estudos | 14 |
| 5.2. Síntese dos resultados | 15 |
| 5.3. Qualidade dos resultados | 18 |
| 5.3.1 Risco de viés | 18 |
| 5.3.2 Síntese qualitativa | 20 |
| 6. DISCUSSÃO | 26 |
| 6.1. Limitações | 28 |
| 7. CONCLUSÃO | 30 |
| 8. AGRADECIMENTOS..... | 31 |
| 9. BIBLIOGRAFIA..... | 32 |
| 10. MATERIAL SUPLEMENTAR | 36 |

3. INTRODUÇÃO

A Diabetes Gestacional (DG) é a complicação mais comum da gravidez, definindo-se como um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono diagnosticado ou detetado pela primeira vez no decurso da gravidez. [1]

Em 2019, 20 milhões dos nados vivos, aproximadamente 1 em cada 6 nascimentos (16.8%), experienciou alguma forma de hiperglicemia durante a gravidez, sendo cerca de 86.4% devido a diabetes gestacional. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência de DG está a aumentar, em grande parte devido à epidemia mundial de obesidade, idade materna mais avançada e mudança nos critérios de diagnóstico para DG. Tal como no resto do mundo, também em Portugal, a prevalência de DG tem vindo a aumentar . [2,3]

Atualmente, os critérios de diagnóstico recomendados pela Direção Geral de Saúde (DGS) são baseados nos resultados do estudo Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) e de acordo com os critérios da Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez (IADPSG):

- Um valor de glicémia plasmática em jejum (de 8 a 12 horas) superior ou igual a 92 mg/dl mas inferior a 126 mg/dl, aquando da primeira consulta pré-natal
- Ou, aquando da realização da Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO) entre as 24 e as 28 semanas, um dos seguintes valores de glicémia plasmática:
 - às 0h, um valor de 92 a 125 mg/dl;
 - às 1h, um valor igual ou superior a 180 mg/dl;
 - às 2h, um valor de 153 a 199 mg/dl.

A PTGO consiste na ingestão de uma solução contendo 75 g de glicose diluída em 250-300 ml de água, seguida de colheitas de sangue para determinação da glicemia plasmática às 0, 1h e 2h. Esta prova deve ser efetuada de manhã, após um jejum de 8 a 12 horas e, ser precedida, nos 3 dias anteriores, de uma atividade física regular e de uma dieta não restritiva contendo uma quantidade de hidratos de carbono de pelo menos 150 g. Durante a prova a grávida deve manter-se em repouso. [1]

O início da alteração do estilo de vida ou da terapêutica farmacológica com base no resultado da PTGO pelas 24 a 28 semanas de gestação pode ser tardio para afetar favoravelmente o crescimento fetal ou a integridade da placenta. Sabe-se que a triagem seletiva e intervenção apropriada da DG antes de 24-28 semanas de gestação é ainda mais relevante para mulheres com idade avançada e/ou com obesidade. [4]

Apesar dos avanços no tratamento, a DG continua a causar complicações na gravidez para mãe, por exemplo, aumentando o risco pré-eclâmpsia e eclâmpsia e de desenvolvimento posterior de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A hiperinsulinemia fetal devido à hiperglicemia materna resulta também em complicações para o feto, tais como: anabolismo fetal excessivo, crescimento dos tecidos (adiposo, ósseo e muscular) fetais e subsequente macrossomia que, por sua vez, aumenta o risco de cesariana e de lesões durante o parto, tais como a distócia de ombros. Os recém-nascidos são ainda propensos a hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, síndrome de dificuldade respiratória e policitemia. A longo prazo, as alterações epigenéticas induzidas pela exposição in útero à hiperglicemia materna aumentam o risco de obesidade, DM2, doenças cardiovasculares, causando um ciclo vicioso de distúrbios metabólicos na próxima geração, e morbidade neuropsiquiátrica. [4-5]

Durante o desenvolvimento fisiológico da gravidez, ocorrem alterações no metabolismo materno da glicose com aumento da produção de glicose hepática assim como aumento da secreção pancreática de insulina. A fisiopatologia da DG reside na incapacidade das células beta pancreáticas em produzir insulina suficiente em resposta à resistência fisiológica à insulina da segunda metade da gravidez.

Os fatores de risco para DG incluem:

- idade materna avançada;
- excesso de peso ou obesidade pré-concepcional;
- ganho excessivo de peso durante a gravidez;
- história familiar de diabetes;
- DG durante uma gravidez anterior;
- história de nado-morto ou parto de um bebê com anomalia congênita;
- e excesso de glicosúria durante a gravidez. [3]

Embora a obesidade seja o principal fator de risco, a DG também é frequentemente observada em mulheres com índice de massa corporal (IMC) normal. Um estudo concluiu que aproximadamente 40-50% das grávidas que desenvolvem DG não têm excesso de peso ou obesidade pré-concepcional. Deste modo, uma melhor compreensão dos fenótipos heterogêneos da obesidade, particularmente da obesidade central, em relação ao risco de desenvolvimento desta doença pode ajudar a clarificar a fisiopatologia subjacente e estratégias preventivas para mitigar este risco aumentado. [6]

No ser humano, o tecido adiposo está localizado sob a pele denominado tecido adiposo subcutâneo (TAS), em volta dos órgãos internos denominado tecido adiposo visceral (TAV), entre outras localizações como intramuscularmente e na medula óssea. Tanto nos indivíduos obesos como nos não obesos, o tecido adiposo é um tecido endócrino dinâmico e metabolicamente ativo. O crescimento de tecido adiposo subcutâneo, designada obesidade ginóide, não está associado a risco metabólico aumentado, no entanto, o TAV representa um risco importante de resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e hipertensão. Isto porque, a capacidade de armazenamento lipídico subcutâneo é limitada e, uma vez excedida, os lipídios ectópicos irão acumular-se no fígado, coração e músculo esquelético comprometendo a cascata de sinalização da insulina e reduzindo a captação de glicose nos tecidos afetados. [5]

Os adipócitos constituem o principal componente celular do tecido adiposo e são os principais depósitos de armazenamento da energia sob a forma de gotículas de triglicerídeos (TG). Os adipócitos pequenos recém-formados, por serem mais sensíveis à insulina, têm uma elevada avidéz para a absorção de ácidos gordo livres (AG) e TG no período pós-prandial. Ao aumentarem de volume, os adipócitos tornam-se disfuncionais. Os adipócitos grandes são resistentes à insulina, hiperlipídicos e resistentes ao efeito anti-lipolítico da insulina. O TAV contém um maior número de adipócitos grandes, com maior resistência à insulina, em contraste com o TAS, que contém os adipócitos pequenos. A resistência à insulina pode ser um dos fatores mais importantes que ligam a adiposidade visceral abdominal ao risco cardiovascular. [7]

A hipertrofia dos adipócitos e consequente lipotoxicidade, hipóxia e morte celular, constituem um estímulo para as células imunes infiltrarem o tecido adiposo, para o desenvolvimento de inflamação subclínica e resistência à insulina. Parece que a inflamação é o elo crítico na patogênese dos distúrbios relacionados à obesidade. Tal como ocorre na DM2, as alterações na produção de adipocinas e citocinas também foram detetadas no desenvolvimento e progressão da DG:

- Semelhante ao que ocorre em indivíduos obesos, mulheres com peso normal que desenvolvem DG têm níveis diminuídos de adiponectina produzida no tecido adiposo saudável e placenta, inversamente associados ao peso neonatal ao nascer. Esta hormona:
 - estimula a interleucina anti-inflamatória (IL)-10;
 - suprime a produção de interferon gama pró-inflamatório (IFN- γ);
 - melhora a sensibilidade à insulina hepática;
 - reduz a expressão de moléculas de adesão celular estimulada por TNF- α ;
 - inibe as ações inflamatórias dos lipopolissacarídeos.;
- A hiperleptinemia precoce é um preditor de risco de DG e antecede as alterações na glicemia materna. Em geral, a leptina reduz a ingestão de alimentos, aumenta o consumo de energia e tem ação pró-inflamatória, no entanto, no caso de hiperleptinemia, há uma resistência à leptina, perpetuando o aumento de peso. Os níveis de leptina são parcialmente dependentes da etnia, refletindo um maior risco de DG em sul-asiáticos relativamente a europeus. Tanto a leptina fetal como a produzida pelas células endoteliais da placenta aumentam com o peso materno e, no caso de DG, há diminuição da sua produção na placenta, amnio e corio, aumentando no tecido adiposo e músculo esquelético;
- Os níveis diminuídos de omentina-1 na circulação materna correlacionam-se inversamente com o peso fetal ao nascer e índice ponderal fetal;
- Os níveis de mRNA e proteína de vaspina de tecido adiposo estão aumentados em mulheres com DG, porém, os níveis circulantes desta não são concordantes, o que ocorre em indivíduos com DM2 e obesos.
- A fetuína A, ou glicoproteína α 2-Heremans-Schmid, secretada pelo fígado e tecido adiposo, está associada à resistência à insulina e ao crescimento de gordura

hepática. Esta aumenta durante a gravidez e diminui após o parto, mas grávidas com DG têm níveis mais altos em comparação com grávidas saudáveis. [5, 8]

Um aumento no tecido adiposo materno é uma resposta adaptativa à gravidez para posterior utilização durante a lactação. Para mulheres com peso normal, a espessura mínima de tecido adiposo subcutâneo (S_{min}) diminui enquanto a espessura máxima de tecido adiposo pré-peritoneal/visceral (P_{max}) aumenta, resultando numa pequena alteração no índice de gordura cumulativa ($S_{min}+P_{max}$). Para mulheres com excesso de peso/obesas, S_{min} , P_{max} e a sua soma diminuem durante a gravidez, no entanto, S_{min} diminui mais rapidamente do que P_{max} , de modo que o AFI (abdominal fat index - P_{max}/S_{min}) também aumenta com a gestação, embora numa taxa significativamente menor do que em mulheres com peso normal. [9]

O AFI foi positivamente correlacionado com os níveis de triglicérides, bem como com o nível basal de insulina, e inversamente correlacionado com os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL). [10]

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) fornecem uma boa estimativa da espessura da gordura abdominal. No entanto, a exposição a radiação, alto custo e baixa disponibilidade tornam a sua aplicação irracional na prática médica de rotina. [11]

As medidas de tecido adiposo obtidas ecograficamente também apresentaram alta correlação com as medidas obtidas pela TC e RM, o que torna a ecografia um método confiável, reprodutível, preciso, rápido e seguro para medir a espessura da gordura subcutânea e visceral. No entanto, a falta de procedimentos e resultados padronizados, sendo altamente operador dependente, são limitações ao seu uso para avaliar a composição corporal. Os dispositivos mais recentes, sendo mais fáceis de usar devido ao software de acompanhamento projetado especificamente para análise da composição corporal, podem ajudar a minimizar estas limitações. [8; 12]

Angoorani H et al., 2018 diz-nos que a espessura da gordura visceral medida por ecografia está fortemente relacionada a alguns fatores de risco metabólicos (glicose no sangue em jejum, triglicérides e IMC), mas não se correlaciona com o nível sanguíneo de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e HDL. [12]

As medições são mais relevantes no primeiro trimestre porque é necessário um preditor precoce à PTGO e a confiabilidade dessas medições em estágios posteriores da gravidez é questionável por causa do crescimento do útero e das alterações intra-abdominais consequentes. A implementação, precocemente ao que está estipulado, de intervenções nutricionais num grupo da população com aumento da espessura do tecido adiposo abdominal pode constituir um auxiliar precioso de baixo custo no controlo do ganho ponderal, tendo em vista os benefícios para a saúde materno-fetal. [8]

O objetivo deste estudo é identificar se a medição ecográfica da espessura do tecido adiposo visceral realizada durante a ecografia na primeira metade da gestação, um método de imagem simples e rentável, é útil como prognóstico para o desenvolvimento do DG.

4. MÉTODOS

Para responder ao objetivo de investigação foi realizada uma revisão sistemática, conduzida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement. [13]

4.1. Estratégia de pesquisa

Na presente revisão, foi realizada uma pesquisa eletrónica na base de dados da PUBMED, entre janeiro de 2000 a setembro de 2020, com os seguintes termos MeSH de pesquisa: “pregnancy”, “adipose tissue”, “obesity, abdominal”, “insulin resistance” e “diabetes, gestational”.

A estratégia de pesquisa usada para identificar os estudos foi:

pregnancy AND ((insulin resistance) OR (gestational diabetes)) AND ((adipose tissue) OR (central obesity)) Filters: Full text, English, from 2000 - 2020

("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND ("insulin resistance"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "resistance"[All Fields]) OR "insulin resistance"[All Fields] OR ("diabetes, gestational"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "gestational"[All Fields]) OR "gestational diabetes"[All Fields] OR ("gestational"[All Fields] AND "diabetes"[All Fields]))) AND ("adipose tissue"[MeSH Terms] OR ("adipose"[All Fields] AND "tissue"[All Fields]) OR "adipose tissue"[All Fields] OR ("obesity, abdominal"[MeSH Terms] OR ("obesity"[All Fields] AND "abdominal"[All Fields]) OR "abdominal obesity"[All Fields] OR ("central"[All Fields] AND "obesity"[All Fields]) OR "central obesity"[All Fields]))

A priori, não se excluíram estudos por design ou qualidade dos dados desadequados/fracos. Numa primeira fase, os títulos foram avaliados, passando os estudos potencialmente relevantes para uma segunda fase com leitura integral do respetivo artigo com o objetivo de decidir a sua inclusão na revisão sistemática.

4.2. Critérios de inclusão

Os estudos elegíveis incluem estudos de coorte prospetivos, publicados em inglês. A intervenção em ensaio clínico randomizado é controlada pelo investigador, enquanto a intervenção em coorte é um acontecimento que ocorre naturalmente, presumindo-se ainda que o sujeito no início do estudo está “livre de doença” do desfecho de interesse. Deste modo para avaliar o desenvolvimento de diabetes gestacional, o estudo coorte será mais indicado uma vez que acompanha a evolução natural da doença, sem que exista qualquer intervenção por parte do investigador, limitando-se a acompanhar e observar os fenómenos ocorridos naturalmente. Os participantes elegíveis são mulheres grávidas com gestações únicas ou múltiplas durante a primeira metade da gravidez. Além disso, inclui-se apenas mulheres geralmente saudáveis ou em amostras nas quais apenas algumas tinham uma condição crónica ou relacionada à gravidez, tendo seguimento, no mínimo, até ao rastreio de DG. Para serem incluídos, os estudos tinham de examinar os desfechos relacionados ao desenvolvimento de DG. Diversas definições de DG foram aceites, sendo descritas na amostra. Como critérios de exclusão consideram-se: revisões de literatura, investigação animal, apresentação não numérica dos resultados, não especificação do método utilizado para diagnóstico de DG ou não apresentação da intervenção em detalhes suficientes para permitir a compreensão do que foi feito.

4.3. Extração e harmonização dos dados

Com base no modelo de extração de dados do PRISMA, foi realizada uma extração de dados dos onze estudos incluídos e posterior verificação da informação extraída pelo autor da revisão. A seguinte informação foi extraída de cada artigo: Autores; Amostra do estudo; Sistema ecográfico; Técnica de medição do preditor; Tamanho da amostra; Idade gestacional; Critérios diagnósticos de DG; Ajustamento de variáveis. Informação relevante que não se encontrava referida no artigo ou material suplementar do mesmo, foi solicitada aos autores por contacto através de correio eletrónico.

4.4. Qualidade e risco de viés do estudo

Para os artigos que respeitavam os critérios de inclusão, a qualidade da evidência foi avaliada pela escala de avaliação de Newcastle-Ottawa para estudos coorte. Esta ferramenta avalia o risco de enviesamento e qualidade da informação dos estudos de coorte, através de 8 critérios: A – Seleção da população ((1) representatividade da coorte exposta, (2) seleção da coorte não exposta, (3) avaliação da exposição, (4) demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo); B - (5) Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise; C – Relativo ao *outcome*: (6) avaliação dos resultados, (7) seguimento temporal suficiente para que os resultados ocorram e (8) adequação do acompanhamento de coortes. Cada um destes itens é classificado com 0 ou 1 estrela, com exceção do item (5) cuja classificação é de 0, 1 ou 2 estrelas. De seguida, o score da escala Newcastle-Ottawa é convertido para os padrões da Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) conforme abaixo:

- Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio *outcome*;
- Qualidade média: 2 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de *outcome*;
- Má qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio de seleção OU 0 estrelas no domínio de comparabilidade OU 0 ou 1 estrelas no domínio de *outcome*. [14]

5. RESULTADOS

5.1. Seleção dos estudos

O esquema de seleção dos estudos encontra-se na figura 1. A pesquisa obteve 1066 artigos, analisamos esses artigos pelos termos presentes no título, tendo 38 entrado na análise de texto integral, dos quais 11 entraram na revisão. Foram excluídos 20 artigos não concordantes com as características de elegibilidade, 5 artigos pelo *outcome* primário e 2 por não se enquadrarem no período de intervenção pretendido.

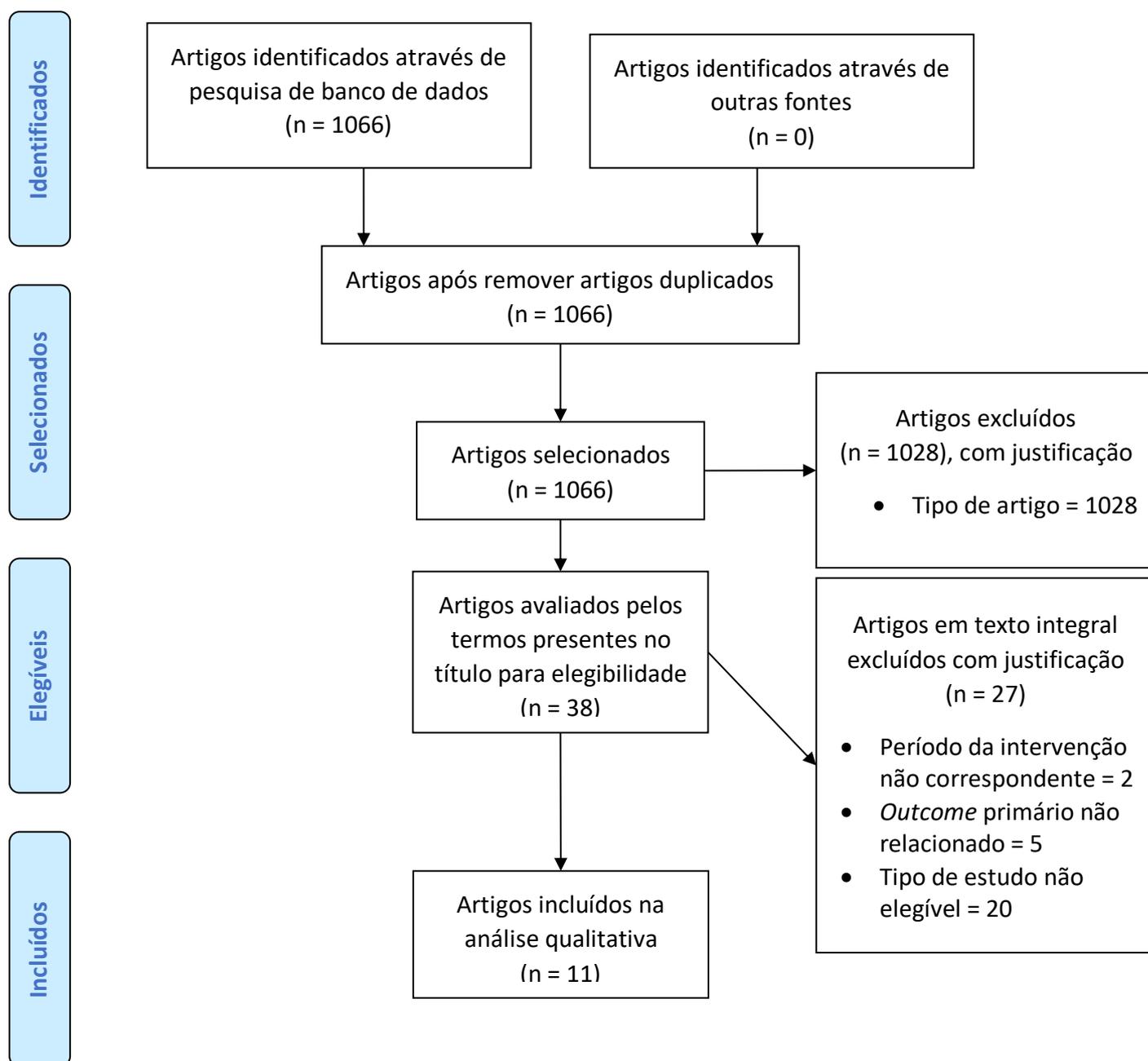


Figura 1. Fluxograma de revisão sistemática, de acordo com o PRISMA.

5.2. Síntese dos resultados

Na tabela 1 encontra-se as características dos estudos incluídos na análise qualitativa. Dos 11 artigos avaliados, o número de participantes em cada estudo variou entre 62 e 1048, com um total de 4931 indivíduos. Os estudos foram publicados entre 2009 e 2020. A idade média de todos os participantes obtida com base na informação disponibilizados em 10 dos 11 estudos em análise (Gur et al. não disponibilizou informação relativa à idade média) foi de 29 anos, com idades médias variando entre 26 e 33.1 anos. O *outcome* primário foi o desenvolvimento de DG, seguindo diferentes critérios de diagnósticos descritos. Apesar dos critérios de inclusão e da definição de DG terem sido diferentes entre estudos, o limiar utilizado para considerar DG foi semelhante. Todos os estudos diagnosticaram DG baseando-se nos valores de glicemia em jejum, às 1h ou 2h da PTGO, variando apenas em valores de glicemia aceites, número de critérios necessários para estabelecer diagnóstico e/ou dose de glicose administrada.

Os sistemas ecográficos e respetivas sondas utilizados foram distintos e encontram-se resumidos na tabela 2. As sondas utilizadas são maioritariamente convexas uma vez que permite o acesso a regiões mais profundas do corpo, ideal para o abdómen, permitindo a medição de TAV. Visto que Gur et al. apenas realizou medições relativas a TAS, um tecido mais superficial, utilizou unicamente sonda linear. Quanto às frequências da sonda, as mais elevadas são mais adequadas para observar as estruturas superficiais enquanto as mais baixas são ideais para a visualização de regiões mais profundas. As sondas atuais são de multifrequência, isto é, utilizam uma gama considerável de frequências que permite ao utilizador escolher a que é mais adequada ao tipo de exame que quer realizar, em relação à estrutura que pretende visualizar e aumenta a qualidade da ecografia em mulheres obesas, de modo a garantir uma ótima penetração em profundidade e resolução. A utilização de sonda multifrequência não ocorreu no estudo Alves et al. . [15]

OBESIDADE ABDOMINAL NA GRAVIDEZ E A DIABETES GESTACIONAL, MARIANA SOARES

| Autor | População | Sistema ecográfico | Técnica de medição do preditor | Tamanho da amostra | Idade gestacional | Critérios diagnósticos de DG | Ajustamento de variáveis |
|---|--|--|--|--------------------|--|--|---|
| Alves et al., Brasil, 2020 | Grávidas com gestação única, sem DM pré-gestacional nem história prévia de DG | Samsung Medison, Accuvix V20; sonda convexa (5.2 MHz) | TAV: na linha xifoide-umbilical, 1 cm acima do umbigo, desde o limite posterior da linha alba à parede anterior da aorta abdominal, com o paciente em posição supina. | 87/518 | <20 semanas | Pelo menos 1 critério entre: glicémia em jejum de 92 -125 mg/dL; PTGO à 1h ≥ 180 mL/dL; às 2h de 153-199 mg/dL, após 75g glicose | Idade e IMC pré-gestacional |
| Bourdages et al., Quebec, Canadá, 2017 | Mulheres nulíparas saudáveis com, pelo menos, 18 anos, gestação única, sem HTA, DM pré-gestacional, ou anomalia cromossômica fetal ou malformação letal | Voluson E8 Expert, GE; sonda convexa RAB4-8-D/OB (2-8 MHz) | Perpendicularmente à aorta, aproximadamente 2.5cm acima do umbigo, ao nível da linha alba: TAV: do limite interno do reto abdominal à aorta abdominal; TAS: da camada de gordura subcutânea até ao limite externo do músculo reto abdominal. | 61/1048 | 11-14 semanas | Glicémia em jejum ≥ 95.4mg/dL, PTGO à 1h ≥ 190.8 mg/dL, ou PTGO às 2h ≥ 162 mg/dL após 75g glicose | Idade, IMC e peso materno às 11-14 semanas |
| D'Ambrosi et al., Itália, 2019 | Grávidas sem DM, sob corticoterapia, insulina ou metformina, cicatriz na região epigástrica, cirurgia bariátrica prévia ou anomalias cromossômicas/ estruturais major fetais | Voluson E8 Expert, GE; sonda convexa RAB (4-8 MHz) | Imediatamente caudal ao apêndice xifoide: TAV: desde o limite posterior da linha alba até à superfície anterior do fígado; TAS: da linha da pele ao limite anterior da linha alba. | 28/266 | 11-13 semanas | Pelo menos 1 critério entre: glicémia em jejum de 92 -125 mg/dL; PTGO à 1h ≥ 180 mL/dL; às 2h de 153-199 mg/dL, após 75g glicose | Idade, paridade, IMC e ganho ponderal às 12 semanas e história familiar de diabetes |
| De Souza et al., Canadá, 2014 | Grávidas com, pelo menos, 18 anos, gestação única, sem DM pré-gestacional nem história prévia de DG | Phillips IU22; sonda convexa (5-2 ou 9 MHz) | Ao nível da linha alba: TAV: do limite interno do músculo reto abdominal à parede anterior da aorta abdominal; TAS: entre a camada de gordura subcutânea até ao limite externo do músculo reto abdominal | 13/79 | 11-14 semanas | Pelo menos 2 critérios entre: glicémia em jejum ≥ 95.4 mg/dL, PTGO à 1h ≥ 190.8 mg/dL, ou PTGO às 2h ≥ 162 mg/dL após 75g de glicose | Idade, paridade, IMC pré-gestacional e etnia |
| De Souza et al., Canadá, 2016 | Grávidas com gestação única, sem DM tipo 1 ou tipo 2 pré-gestacional nem história prévia de DG | Phillips IU22 ou Voluson E8 Expert, GE; sonda convexa (5-2 MHz) e linear (9 MHz) | Na interseção da linha alba com umbigo: TAV: do limite interno do músculo reto abdominal à parede anterior da aorta abdominal; TAS: do limite externo do músculo reto abdominal à superfície da pele. | 52/485 | 11-14 semanas | Pelo menos 1 critério entre: glicémia em jejum de 92 -125 mg/dL; PTGO à 1h ≥ 180 mL/dL; às 2h de 153-199 mg/dL, após 75g glicose | Idade, IMC às 11-14 semanas, história familiar de DM tipo 2 e etnia |
| Elnasr et al., Egípto, 2020 | Grávidas com gestação única viável sem DM, DG prévia ou outras doenças da gravidez, como pré-eclâmpsia e SAAF, ou sem fazer corticoterapia | Toshiba Nemio XG; sonda convexa (3.5-5.5 MHz) | Na linha alba: TAV do limite interno do músculo reto abdominal até à parede anterior da aorta abdominal TAS da camada de TAS superficial para o limite externo do músculo reto abdominal ao nível do umbigo | 12/83 | 11-14 semanas | Pelo menos 1 critério entre: glicémia em jejum > 92 mg/dL; PTGO à 1h ≥ 180 mL/dL; às 2h > 153-199 mg/dL, após 75g glicose | |
| Gur et al., Turquia, 2014 | Grávidas com idade compreendida entre 18-40 anos, gestação única, sem DM pré-gestacional, HTA ou outro distúrbio metabólico, ou sob terapêutica crônica | Siemens - Acuson Anteres; sonda linear Siemens Vfx (9-4 MHz) | TAV: entre a superfície do fígado e a linha alba; TAS: entre a pele e a linha alba. | 10/94 | 4-14 semanas | Pelo menos 2 critérios entre: glicémia em jejum ≥ 105 mg/dL; PTGO à 1h ≥190 mL/dL; às 2h ≥165 mg/dL; às 3h, ≥145 mg/dL | |
| Martin et al., Canadá, 2009 | Grávidas com gestação única, sem DM tipo 1 ou tipo 2 pré-gestacional nem história prévia de DG | Phillips IU22; sonda convexa (5-2 ou 9 MHz) | Ao nível da linha alba: TAV: do limite interno do músculo reto abdominal à parede anterior da aorta abdominal; TAS: entre a camada de gordura subcutânea até ao limite externo do músculo reto abdominal. | 16/62 | 11-14 semanas | PTGO às 2h após 50g de glicose: glicémia ≥ 199.8 mg/dL | Idade e IMC pré-gestacional |
| Rocha et al., Brasil, 2020 | Grávidas com idade gestacional, sem malformações fetais ou aneuploidias, sem cicatrizes no local da medição ecográfica ou DM pré-gestacional | Toshiba xario e Mindray; sonda convexa (9-4 MHz) | TAV: da parede anterior da aorta até à linha alba, 2cm acima da cicatriz umbilical materna. | 18/133 | <20 semanas | Pelo menos 1 critério entre: glicémia em jejum de 92 -125 mg/dL; PTGO à 1h ≥ 180 mL/dL; às 2h de 153-199 mg/dL, após 75g glicose | Idade, paridade, IMC pré-gestacional, DG e etnia |
| Thaware et al., Reino Unido, 2019 | Grávidas com idade compreendida entre 18-40 anos, gestação única, sem DM pré-gestacional nem história prévia de DG | | TAV TAS | 15/80 | 9-18 semanas | Pelo menos 1 critério entre: glicémia em jejum de 92 -125 mg/dL; PTGO à 1h ≥ 180 mL/dL; às 2h de 153-199 mg/dL, após 75g glicose | Idade, paridade, nível educacional e IMC pré-gestacional |
| Yang et al., Coreia do Sul, 2017 | Grávidas com idade compreendida entre 19-41 anos, gestação única sem DM, hábito tabágico ou outra condição médica como HTA ou síndrome metabólica | Voluson E8 Expert, GE; sonda convexa (2- 8 MHz) | TAS: espessura máxima da pele ao músculo reto abdominal 1cm acima do umbigo no fim da expiração. | 41/333 | 10 ⁶ -13 ⁶ semanas | Pelo menos 2 critérios entre: glicémia em jejum ≥ 105 mg/dL; PTGO à 1h ≥190 mL/dL; às 2h ≥165 mg/dL; às 3h, ≥145 mg/dL, após 100g Diasol | Idade, IMC pré-gestacional, ganho ponderal |

Tabela 1. Caracterização sumária dos estudos incluídos na avaliação qualitativa. DM - Diabetes Mellitus; DG – Diabetes Gestacional; HTA – Hipertensão arterial; IMC – Índice de massa corporal; PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral; TAS – Tecido adiposo subcutâneo; TAV – Tecido adiposo visceral; SAAF – Síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos.

OBESIDADE ABDOMINAL NA GRAVIDEZ E A DIABETES GESTACIONAL, MARIANA SOARES

| Autor | Sistema ecográfico | Cut off de TAV |
|---|--|----------------|
| Alves et al., Brasil, 2020 | Samsung Medison, Accuvix V20; sonda convexa (5.2 MHz) | 51 mm |
| Bourdages et al., Quebec, Canadá, 2017 | Voluson E8 Expert, GE; sonda convexa RAB4-8-D/OB (2-8 MHz) | |
| D'Ambrosi et al., Itália, 2019 | Voluson E8 Expert, GE; sonda convexa RAB (4-8 MHz) | |
| De Souza et al., Canadá, 2014 | Phillips IU22; sonda convexa (5-2 ou 9 MHz) | |
| De Souza et al., Canadá, 2016 | Phillips IU22 ou Voluson E8 Expert, GE; sonda convexa (5-2 MHz) e linear (9 MHz) | |
| Elnasr et al., Egípto, 2020 | Toshiba Nemio XG; sonda convexa (3.5-5.5 MHz) | 42 mm |
| Gur et al., Turquia, 2014 | Siemens - Acuson Anteres; sonda linear Siemens Vfx (9-4 MHz) | 19.5 mm |
| Martin et al., Canadá, 2009 | Phillips IU22; sonda convexa (5-2 ou 9 MHz) | |
| Rocha et al., Brasil, 2020 | Toshiba xario e Mindray; sonda convexa (9-4 MHz) | 45 mm |
| Thaware et al., Reino Unido, 2019 | | 42.7 mm |
| Yang et al., Coreia do Sul, 2017 | Voluson E8 Expert, GE; sonda convexa (2- 8 MHz) | |

Tabela 2. Sistemas ecográficos e respetivos cut offs encontrados.

5.3. Qualidade dos resultados

5.3.1 Risco de viés

A avaliação de qualidade dada a cada um dos estudos incluídos utilizando a escala de avaliação de Newcastle-Ottawa para estudos coorte está representada na tabela 3. [14] Quanto a Gur et al. e Elnasr et al., foi atribuída a classificação de 0 estrela no item de comparabilidade de coortes visto que não foi tido em consideração qualquer ajustamento de variáveis, nomeadamente o IMC como sendo o fator de maior importância. Relativamente ao estudo Elnasr et al., foi considerado como tendo uma classificação de 0 estrelas no item da adequação do acompanhamento uma vez que mais de 20% da amostra inicial do estudo não concluiu o mesmo. Todos os restantes artigos obtiveram a classificação máxima em todos os domínios avaliados. Podemos assim concluir que, tendo em conta a conversão da escala de Newcastle-Ottawa para os padrões de qualidade da AHRQ, todos os estudos avaliados foram considerados como estudos de boa qualidade, deste modo, o risco de viés é baixo, excetuando o Gur et al. e o Elnasr et al que, por não terem sido atribuídas estrelas no domínio da comparabilidade, se tornam estudos de má qualidade.

OBESIDADE ABDOMINAL NA GRAVIDEZ E A DIABETES GESTACIONAL, MARIANA SOARES

| | Seleção | | | | Comparabilidade | Outcome | | | Score |
|---|--------------------------------------|--------------------------|---------------------|---|-----------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------|
| | Representatividade da coorte exposta | Seleção dos não expostos | Atenção à exposição | Resultado do interesse não presente no início | | Avaliação dos resultados | Duração de seguimento adequado | Seguimento o adequado | |
| Alves et al., Brasil, 2020 | * | * | * | * | ** | * | * | * | Boa qualidade |
| Bourdages et al., Quebec, Canadá, 2017 | * | * | * | * | ** | * | * | * | Boa qualidade |
| D'Ambrosi et al., Itália, 2019 | * | * | * | * | ** | * | * | * | Boa qualidade |
| De Souza et al., Canadá, 2014 | * | * | * | * | ** | * | * | * | Boa qualidade |
| De Souza et al., Canadá, 2016 | * | * | * | * | ** | * | * | * | Boa qualidade |
| Elnasr et al., Egipto, 2020 | * | * | * | * | | * | * | | Má qualidade |
| Gur et al., Turquia, 2014 | * | * | * | * | | * | * | * | Má qualidade |
| Martin et al., Canadá, 2009 | * | * | * | * | ** | * | * | * | Boa qualidade |
| Rocha et al., Brasil, 2020 | * | * | * | * | ** | * | * | * | Boa qualidade |
| Thaware et al., Reino Unido, 2019 | * | * | * | * | ** | * | * | * | Boa qualidade |
| Yang et al., Coreia do Sul, 2017 | * | * | * | * | ** | * | * | * | Boa qualidade |

Tabela 3. Avaliação de qualidade de todos os estudos incluídos utilizando a escala de avaliação de Newcastle-Ottawa para estudos coorte.

5.3.2 Síntese qualitativa

Na tabela 1 encontram-se os vários critérios e respetiva avaliação qualitativa por artigo em análise e de seguida destaca-se os principais critérios para cada estudo.

No estudo de coorte prospetivo de **Alves et al.** em 2020 no qual a espessura de TAV foi medida ecograficamente aproximadamente pelas 14 semanas de gestação e a DG foi posteriormente rastreada pela PTGO às 24 a 28 semanas, de acordo com os critérios IADPSG. Foi realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira em Recife, Brasil entre março de 2016 e setembro de 2018, e incluiu 518 grávidas com gestação única de menos de 20 semanas (idade gestacional média de 13.5 ± 2.1 semanas), sem Diabetes Mellitus (DM) pré-gestacional nem história prévia de DG, das quais 87 desenvolveram DG. A fiabilidade interobservador para a medição de TAV é de 0.965. Com este estudo conclui-se que há uma **correlação significativa entre a espessura de TAV e o subsequente desenvolvimento de DG**, associação que permanece estatisticamente significativa após ajuste para idade materna (idade média de 26.1 anos) e IMC pré-gestacional (IMC médio de 26 ± 5.1 kg/m²). Esta correlação é ainda mais forte que o IMC pré-gestacional e o desenvolvimento de DG. Estabeleceu-se ainda um valor de 5,1 cm de TAV como cut off para predizer o desenvolvimento de DG.[16]

Bourdages et al. criou uma sub-coorte de um estudo coorte prospetivo em 2017 em que seguiu 1048 grávidas entre março de 2011 e dezembro de 2014 no Centro Hospitalar Universitário de Québec, com o objetivo de estimar a capacidade discriminatória da medição ecográfica da espessura de TAS, TAV e tecido adiposo total em predizer DG. Este diagnóstico foi estabelecido em 61 das grávidas com base num dos seguintes valores: Glicémia em jejum ≥ 5.3 mmol/L, PTGO à 1h ≥ 10.6 mmol/L, ou PTGO às 2h ≥ 9.0 mmol/L. Foram incluídas mulheres nulíparas com, pelo menos, 18 anos (idade materna média de 26.7 anos), gestação única de 11-14 semanas (idade gestacional média de 13.1 ± 0.5 semanas) sem HTA, DM pré-gestacional, ou anomalia cromossómica fetal ou malformação letal. As medições foram analisadas por 2 observadores, um deles cego para a história médica dos pacientes e outro cego para as características dos pacientes. Conclui-se com este estudo que, quando usado sozinho, o valor discriminatório das espessuras do tecido adiposo do primeiro trimestre era semelhante

ao do IMC. No entanto, concluiu-se que cerca de **um terço das grávidas que desenvolveram DG com necessidade de insulino terapia podiam ter sido identificadas**, com uma taxa de falsos positivos de 10%, **com base na espessura de tecido adiposo total** (TAV+TAS), o IMC e a idade materna. O valor de cut off sugerido para a espessura de tecido adiposo total foi superior ou igual a 61 mm. [17]

D'Ambrosi et al completou um estudo de coorte prospetivo em 2019 com o objetivo de comparar a medição ecográfica da espessura de TAS e de TAV durante o rastreio ecográfico do 1º trimestre para aneuploidias em mulheres grávidas não diabéticas e em mulheres grávidas que desenvolvem DG no 1º ou 2º trimestre. Realizou-se no Hospital Maggiore Policlinico, em Milão (Itália) de 20 de novembro de 2017 até 5 de dezembro de 2018, incluindo 266 grávidas entre as 11 e as 13 semanas de gestação, com idade média de 33.1 anos, das quais 28 desenvolveram DG, com base nos critérios definidos pelo IADSPG. Este estudo indica claramente que o **TAV precoce está fortemente relacionado com a DG posterior**. O compartimento visceral, estimado pela medição ecográfica às 11-13 semanas, parece desempenhar um **papel relevante e mais forte do que o ganho de peso gestacional, TAS ou IMC** durante o 1º trimestre em pacientes com um diagnóstico de DG. A associação entre o TAV e a DG continua a ser significativa no modelo de regressão ajustado para a idade, paridade, IMC, ganho ponderal às 12 semanas e história familiar de diabetes. [18]

De Souza et al. publicou em 2014 um estudo coorte prospetivo que correlaciona a medição de TAV e TAS na ecografia das 11-14 semanas com o desenvolvimento de DG. 79 grávidas com idade igual ou superior a 18 anos, idade média de 31.9 ± 4.9 anos, gestação única de 11-14 semanas, sem DM pré-gestacional nem história prévia de DG foram incluídas no estudo, sendo seguidas no hospital de St. Michael, em Toronto. Destas, 13 desenvolveram DG, diagnóstico que foi estabelecido por um valor anormal na PTGO às 2h após 75g de glicose medida entre as 16 e as 22 semanas. As medições de TAV diferiram entre 1.4 e 9.1 cm, com uma média de 3.9 ± 1.6 cm, com uma fiabilidade interobservador de 0.87. Este estudo relatou uma **associação positiva entre as medidas ecográficas de tecido adiposo abdominal no primeiro trimestre e a resistência à insulina na gravidez precoce**. Os efeitos eram independentes da idade materna, paridade, etnia e IMC pré-gravidez (cujos valores variaram entre 16.6 e 48.8 kg/m²), e

eram **ligeiramente mais pronunciados do que os efeitos do IMC pré-gravidez e do IMC precoce da gravidez** (medido à data da medição ecográfica pelas 11-14 semanas de gestação). No entanto, não se caracterizou a contribuição relativa TAV versus TAS para o desenvolvimento de DG, embora **a espessura de TAV predizesse melhor o desenvolvimento do distúrbio metabólico que o IMC pré-gestacional**. [19]

De Souza et al. conduziu um estudo coorte prospectivo publicado em 2016 em que pretendia associar a adiposidade abdominal no 1º trimestre e a DG posteriormente na gravidez. No hospital de St. Michael em Toronto, foram seguidas entre 2012 e 2014 485 grávidas com idade média de 32.9 ± 4.8 anos com gestação única de 11-14 semanas, sem DM tipo 1 ou tipo 2 pré-gestacional nem história prévia de DG, das quais 52 desenvolveram DG, definição da IADSPG. Verificou-se que **o 3º quartil de TAV** (intervalo de 1.1 a 11.4 cm, com um valor médio de 4.1 ± 1.7 cm) **se correlacionava com o outcome primário**, mesmo após ajuste para a idade, IMC (média de 25.1 ± 5.1 kg/m²), história familiar de DM e etnia maternos, o mesmo não ocorreu para TAS. A fiabilidade interobservador é de 0.79 para a medição de TAS e de 0.87 para TAV. [20]

Elnasr et al. em 2020 levou a cabo um estudo coorte prospectivo, no qual observou a relação entre o tecido adiposo abdominal e a resistência à insulina no início da gravidez como um preditor para o desenvolvimento do DG na gravidez tardia, em mulheres grávidas pelas 11-14 semanas de gestação, sujeitas à medição da adiposidade abdominal através do TAV e TAS. Posteriormente, das 16 às 22 semanas, completaram PTGO 75g e concentração de insulina sérica após 1h e 2h do jejum, sendo considerado DG se os valores de glicose no sangue fossem, de acordo com um dos critérios da Associação Americana da Diabetes (ADA): >92 mg/dL, 1 h: >180 mg/dL, ou 2 h: >153 mg/dL. Realizado entre março de 2016 e março de 2018, no Hospital Universitário Menoufia, acompanhou grávidas, com idade média de 26.8 anos, com gestação única viável sem DM, DG prévia ou outras doenças da gravidez, como pré-eclâmpsia ou síndrome de anticorpos antifosfolipídicos, ou sem estar sob corticoterapia. **O TAV foi correlacionado com a resistência tardia à insulina** quando comparado com o TAS e o IMC. Assim, **o TAV parece ser um preditor mais sensível de DG do que o IMC e o TAS**, tendo sido estabelecido um cut off de 4.2 cm para a espessura de TAV. [21]

Gur et al. conduziu um estudo coorte prospetivo em 2014 de modo a avaliar se a medição ecográfica da espessura de TAV e/ou TAS precocemente na gravidez é útil a predizer o desenvolvimento de DG. Na clínica obstétrica da Bornova Health Application and Research Hospital of Sifa University entre janeiro de 2012 e janeiro de 2013, 94 grávidas com idade compreendida entre 18 e 40 anos, gestação única de 4-14 semanas, sem DM pré-gestacional, HTA ou outro distúrbio metabólico, ou sob terapêutica crónica foram submetidas às medições ecográficas do TAV. A espessura foi medida por 1 radiologista e as imagens foram analisadas por 2 observadores, um obstetra e um radiologista. 10 grávidas desenvolveram DG, cumprindo pelo menos 2 critérios entre: glicémia em jejum ≥ 105 mg/dL; PTGO à 1h ≥ 190 mL/dL; às 2h ≥ 165 mg/dL; às 3h, ≥ 145 mg/dL. Com este estudo, verificou-se que a espessura do TAS era semelhante nas grávidas saudáveis e nas que desenvolveram DG, enquanto a espessura do **TAV era consideravelmente maior nos grupos de DG** ($p = 0,04$), tendo sido admitido um cut off de 19,5 mm para predizer o desenvolvimento de DG. [22]

No estudo coorte prospetivo de **Martin et al.** de 2009 foram incluídas 62 grávidas com gestação única de idade gestacional média de 12.4 ± 0.6 semanas, idade materna média de 31.7 ± 5 anos, sem DM tipo 1 ou tipo 2 pré-gestacional nem história prévia de DG. Entre janeiro e maio de 2008, as pacientes foram seguidas no hospital de St. Michael, em Toronto, para medição ecográfica de TAS e TAV e posterior avaliação do desenvolvimento de DG. Este diagnóstico baseou-se num valor anormal na PTGO às 2h após 50g de glicose. A medição de TAS teve um valor médio de 1.8 ± 0.72 cm (intervalo de 0.63–3.7 cm) e a medição de TAV um valor médio de 4.0 ± 1.4 cm (intervalo de 1.3–8.2cm), com uma fiabilidade interobservador de 0.79 para a medição de TAS e de 0.87 para TAV. Não se verificou associação entre o terceiro quartil de espessura de TAS com a PTGO positiva. No entanto, uma espessura elevada de **TAV foi significativamente associada a PTGO positiva**, mesmo após ajuste à idade (idade média de 31.7 ± 5 anos) e IMC pré-gestacional (média de 23.9 ± 5.2 kg/m²). [23]

Rocha et al. realizou um estudo coorte prospetivo em 2020 com o intuito de averiguar se a medição do TAV por ecografia durante a primeira metade da gravidez pode prever a ocorrência de DG durante o terceiro trimestre. De outubro de 2016 a dezembro de 2017, no Departamento ecográfico do Centro de Saúde Escola Murialdo

em Porto Alegre, Brasil, seguiram-se 133 grávidas com idade média de 26 ± 6.2 anos, maioritariamente caucasianas e multíparas, com idade gestacional < 20 semanas (idade gestacional média de 15 semanas), sem malformações fetais ou aneuploidias, sem cicatrizes no local da medição ecográfica ou DM pré-gestacional. 18 destas cumpriram pelo menos 1 critério entre: glicémia em jejum de $92 - 125$ mg/dL; PTGO à 1h ≥ 180 mL/dL; às 2h de $153 - 199$ mg/dL, após 75g glicose. O maior e mais significativo Odds ratio, antes e após ajustes à idade e IMC pré-gestacional, evidencia uma **forte associação entre a TAV e a DG**. Concluiu-se que a medição de **TAV durante a primeira metade da gravidez poderá ser um potencial a identificar mulheres não obesas em elevado risco de DG**. Este estudo concluiu ainda que as grávidas em risco de DG podem ser detetadas ecograficamente por um TAV superior a 45mm. [24]

Thaware et al. publicou um estudo coorte prospetivo em 2019 em que pretendia avaliar a viabilidade da espessura de TAV e TAS, medidos ecograficamente por um observador, no 1º trimestre de gestação, predizer a diabetes gestacional subsequente. 80 grávidas com idade média de 32.2 anos (intervalo de idades de 18-40 anos), gestação única de 9-18 semanas, sem DM pré-gestacional nem história prévia de DG foram seguidas no hospital Royal Victoria, em Belfast. Este estudo utilizou o diagnóstico de DG estabelecido pela OMS em 2013, tendo sido diagnosticado em 15 grávidas. **A espessura aumentada de TAV** (espessura média de 4.36cm), mas não do TAS (espessura média de 2.24cm), **foi associada a risco aumentado de DG**: espessura de $TAV \geq 4.27$ cm é mais sensível a predizer DG do que a estratégia utilizada no Reino Unido (presença de um dos fatores de risco: história de DG; filho prévio com peso ao nascer > 4.5 kg; IMC pré-gestacional > 30 kg/m²; história familiar de DM em familiar de 1º grau; ou origem familiar de população com elevada prevalência de diabetes), tendo a análise sido ajustada para a idade, paridade, nível educacional e IMC pré-gestacional. [25]

Um estudo de coorte prospetivo de 2017 conduzido por **Yang et al.** com o intuito de verificar a correlação entre a espessura de gordura abdominal subcutânea medida ecograficamente no 1º trimestre de gravidez e a DG no 2º trimestre foi realizado no Hospital Ilsin Christian Hospital na Coreia do Sul entre fevereiro de 2015 e junho de 2016. Entraram neste estudo 133 grávidas com idade média 32 ± 3.9 anos (intervalo de 19-41 anos), gestação única sem DM, hábito tabágico ou outra condição médica como

HTA ou síndrome metabólica. Destas, 41 preencheram pelo menos 2 critérios entre: glicémia em jejum ≥ 105 mg/dL; PTGO à 1h ≥ 190 mL/dL; às 2h ≥ 165 mg/dL; às 3h, ≥ 145 mg/dL, após 100g Diasol. **Uma espessura de TAS elevada foi significativamente associada a DG**, ajustando à idade, IMC pré-gestacional (IMC médio de 22 ± 3.3 kg/m²) e ganho ponderal maternos (ganho médio de 4.5 ± 2.3 kg). Foi ainda determinado um valor de cut off de 2.4cm relativamente a TAS. [26]

6. DISCUSSÃO

A Revisão sistemática foi planejada de modo a demonstrar a relevância da espessura de tecido adiposo abdominal, medida precocemente na gravidez, na predição de desenvolvimento de DG. Deste modo, combina dados de vários estudos para aumentar a precisão em estimar o efeito do tecido adiposo abdominal no desenvolvimento de DG. Todos os estudos avaliados foram considerados como estudos de boa qualidade, deste modo, o risco de viés é baixo, excetuando o Gur et al. e o Elnasr et al. que, por não terem sido atribuídas estrelas no domínio da comparabilidade visto que não foi tido em consideração qualquer ajustamento de variáveis, tornam-se estudos de má qualidade. A avaliação de qualidade dada a cada um dos estudos incluídos utilizando a escala de avaliação de Newcastle-Ottawa para estudos coorte está representada na tabela 3. A qualidade dos estudos variou, no entanto, mais de 80% dos estudos são classificados com boa qualidade.[14]

Esta análise encontrou onze estudos publicados que avaliaram a correlação do tecido adiposo abdominal visceral e/ou subcutâneo avaliada ecograficamente: Cinco destes confirmaram que a medição ecográfica de TAV se correlaciona com resistência à insulina e/ou DG, mostrando ainda que a medição de TAS não se correlaciona; Em três dos estudos, apenas se analisou o TAV e noutro apenas o TAS, tendo confirmado a relação positiva com a DG; Um dos estudos concluiu que, isoladamente, TAS e TAV não predizem o desenvolvimento de DG, apenas quando associamos ao IMC e à idade materna; Um dos estudos revelou que o TAT se correlaciona com o desenvolvimento de DG, no entanto, embora não chegasse à conclusão se TAV ou TAS tinham maior contribuição, concluiu ainda que o TAV prediz melhor que o IMC pré-gestacional.

Entre estes onze estudos, seis coortes estabeleceram cut offs para a espessura de tecido adiposo a partir da qual melhor se prediz o desenvolvimento de DG, sendo que, dos cinco cut offs estabelecidos para a espessura de TAV, encontramos três valores semelhantes quando usada a mesma técnica de medição de preditor. Rocha et al. 2020, estabelece um cut off de 45mm de espessura TAV medido desde a parede anterior da aorta até à linha alba, 2 cm acima do umbigo, e Alves et al. 2020 de 51 mm medido com o mesmo método, mas 1 cm acima do umbigo. De forma semelhante, Elnasr et al. 2020

chegou a um cut off de 42 mm de TAV medido desde a parede anterior da aorta até ao limite interno do músculo reto abdominal, na linha alba, não especificando a que distância da cicatriz umbilical. Embora Thaware et al. 2019 tenha estabelecido um cut off semelhante, 42.7 mm, a técnica de medição de TAV não foi especificada. Gur et al. 2014 estabelece um cut off de 19.5mm de espessura de TAV sendo que considera a medição desde a superfície hepática até à linha alba, o valor sugerido de cut off é substancialmente distinto, podendo ser explicado pelo diferente método de medição utilizado, numa localização cefalicamente às anteriormente descritas, podendo representar uma zona de menor deposição de tecido adiposo visceral. Esta análise revela que, usando uma técnica universal de medição da espessura de TAV, é possível determinar com maior precisão um cut off a ser incorporado na prática clínica.

A prevalência de DG, segundo a International Diabetes Federation, calculada em gestações de termo, em 2019, foi de aproximadamente 14,5% [2], o que se aproxima à média aritmética das prevalências dos estudos incluídos que se calculou de 14,2%. A prevalência de DG nos onze estudos variou de 5,82% a 25,8%, o que se terá devido a diferenças geográficas e étnicas. O facto de os critérios de diagnóstico utilizados serem distintos também contribui para a diversidade no valor da prevalência de DG. Contudo, existe uma significativa aproximação entre os critérios do ponto de vista metodológico, todos os estudos diagnosticaram DG baseando-se nos valores de glicémia em jejum, às 1h ou 2h da PTGO, variando apenas em valores de glicémia aceites, número de critérios necessários para estabelecer diagnóstico e/ou dose de glicose administrada.

Devido às alterações decorrentes da gravidez, como a retenção aumentada de água, a bioimpedância torna-se num método pouco viável. Quanto às medidas antropométricas, estas não permitem diferenciar entre os vários compartimentos corporais e avaliar o aumento do tecido ósseo, muscular ou adiposo. E, o IMC, apesar de ser o mais preconizado na literatura como critério de avaliação nutricional durante a gravidez, não fornece informações sobre a distribuição de gordura corporal, um fator que está correlacionado com complicações relacionadas com a obesidade, o que torna a ecografia um método mais preciso.

As medidas de tecido adiposo obtidas ecograficamente também apresentaram alta correlação com as medidas obtidas pela TC e RM, e com fiabilidade inter e

intraobservador aceitável e cada vez melhor com o desenvolvimento tecnológico dos sistemas ecográficos. [8]

A medição ecográfica da profundidade do TAV materno leva apenas alguns minutos e pode ser feita facilmente no momento da ecografia das 11 a 13 semanas e 6 dias. A ecografia do 1º trimestre é preconizada pela DGS a ser realizada no período indicado com base na melhor evidência à data, tendo como objetivos:

- confirmar a viabilidade fetal;
- determinar o número de fetos e corionicidade;
- datar corretamente a gravidez uma vez que tem demonstrado ainda uma redução significativa das induções do trabalho de parto por gestação pós-termo;
- diagnosticar malformações major e contribuir para a avaliação do risco de aneuploidias, reduzindo o número de técnicas invasivas desnecessárias e atingindo resultados significativos na aplicação do rastreio pré-natal de trissomia 21, nomeadamente: taxas de deteção de 80%, com 5% de falsos positivos. [27]

Potencialmente, essa medida poderia ser uma oportunidade para ultrapassar algumas das limitações do uso de medidas antropométricas em avaliar o estado nutricional da grávida assim como a predisposição para desenvolver distúrbios metabólicos durante a gestação. Os modelos prognósticos baseados nestas medições ecográficas têm a vantagem de serem baratos e fáceis de implementar e poderiam evitar a necessidade de PTGO em mulheres grávidas com baixo risco de desenvolver DG, o que minimizaria os custos. No entanto, nenhum dos 11 artigos selecionados apresentou validação externa do modelo para a previsão da DG, o que impossibilita a extrapolação para a prática clínica.

6.1. Limitações

Como limitações desta revisão sistemática, há que considerar as limitações inerentes ao tipo de estudos incluídos que, por serem estudos coorte prospetivos, portanto estudos observacionais, estão intrinsecamente limitados por fatores de equivocação. Outra limitação deste estudo correlaciona-se com o facto de as diferenças

geográficas e étnicas não terem sido levadas em conta, uma vez que se sabe que a prevalência da DG varia consoante o país e etnia, apesar de ter sido classificado com base nos referenciais de diagnóstico de DG validados. A dimensão amostral distinta entre os vários estudos analisados poderá ser considerado como outra limitação, dado que amostras mais pequenas pode refletir menor rigor metodológico do que estudos com amostras maiores. Outros fatores que podem limitar a extrapolação dos resultados incluem: diferentes sistemas ecográficos. Quanto a esta limitação, podemos inferir que a utilização de uma sonda convexa é mais ajustada para medição de TAV e uma sonda linear para a medição de TAS, e ainda que uma sonda multifrequência permite uma melhor penetração dos tecidos assim como uma melhor resolução e resultados mais fidedignos. Estas diferenças complicaram a comparação entre as conclusões dos estudos selecionados, tendo impacto na prevalência da DG. Outra limitação desta revisão sistemática pode ter sido as metodologias de medição variáveis, o que dificultou a comparação da espessura do tecido adiposo abdominal como um modelo de previsão para DG. O viés de publicação também é inerente a qualquer revisão sistemática da literatura e pode ter resultado numa amostra parcial de todos os estudos relevantes sobre o tema.

A principal limitação desta revisão, como em qualquer visão geral, é que a definição de DG e as idades das participantes não são as mesmas em todos os estudos.

7. CONCLUSÃO

A grande conclusão que se pode retirar deste estudo é o facto de que com a evidência disponível à data de realização da revisão sistemática indica que a medição da espessura do tecido adiposo abdominal visceral na mulher grávida por ecografia (11-14 semanas) **parece ser um bom indicador preditivo de risco de diabetes gestacional.**

Claro que é fundamental desenvolver mais investigação neste domínio para que esta conclusão possa ganhar robustez científica, sendo que um próximo passo lógico para futuros estudos seria, portanto, a conceção de cut off de espessura do TAV de risco para DG, visto ser mais contributiva para o desenvolvimento de DG que o TAS, passando de uma conclusão teórica para um componente com impacto na prática clínica. Este método poderá ser defendido com maior precisão para identificação precoce de risco de DG estabelecendo uma técnica universal de medição da espessura de TAV, de modo que torne possível definir um cut off universal a ser incorporado na prática clínica.

Ao ser incorporada na prática clínica, teria implicações em programas de rastreio e intervenções centradas na modificação de estilo de vida (intervenções no padrão alimentar e na prática de atividade física). O rastreio precoce, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da DG, quando necessário, provavelmente reduzirão as taxas de cesariana, hipoglicemia neonatal e macrossomia, e complicações maternas e pediátricas a longo prazo. [28]

8. AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer à Professora Doutora Joana Sousa, na qualidade de orientadora, por ter confiado em mim e pelo apoio prestado ao longo do trabalho, por todas as suas preciosas sugestões e incansáveis revisões de texto.

Aos meus pais e irmão, por serem peças fundamentais na minha vida, por todo o carinho e apoio incondicional para tornar o meu trabalho mais aprazível e gratificante.

Às minhas amigas, que me acompanharam todo este percurso, muitos dos altos e baixos que o definiram, por serem porto de abrigo e pela disponibilidade e motivação constantes ao longo da realização deste trabalho.

Por fim, à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, pela excelência de ensino que me proporcionou ao longo destes 6 anos.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Almeida, M., Dores, J., Vicente, L., Paiva, S. and Ruas, L., 2017. Consenso “Diabetes Gestacional”: Atualização 2017. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 12(1), pp.24-38.
- [2] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
- [3] World Health Organization. (2016). *Global report on diabetes*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
- [4] Kim, W., Park, S. K., & Kim, Y. L. (2019). Gestational diabetes mellitus diagnosed at 24 to 28 weeks of gestation in older and obese Women: Is it too late?. *PloS one*, 14(12), e0225955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225955>
- [5] Šimják, P., Cinkajzlová, A., Anderlová, K., Pařízek, A., Mráz, M., Kršek, M., & Haluzík, M. (2018). The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus, *Journal of Endocrinology*, 238(2), R63-R77. Retrieved Sep 30, 2020, from <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/238/2/JOE-18-0032.xml>
- [6] Black, M., Sacks, D., Xiang, A., Lawrence, J. (2013). The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG-Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes Care*, 36 (1) 56-62; DOI: 10.2337/dc12-0741
- [7] Ibrahim, M. M. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews*, 11(1), 11–18. doi:10.1111/j.1467-789x.2009.00623.x
- [8] Selovic, A., Sarac, J., & Missoni, S. (2016). Changes in adipose tissue distribution during pregnancy estimated by ultrasonography. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(13), 2131–2137. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1077220>

- [9] Straughen, J. K., Trudeau, S., & Misra, V. K. (2013). Changes in adipose tissue distribution during pregnancy in overweight and obese compared with normal weight women. *Nutrition & diabetes*, 3(8), e84. <https://doi.org/10.1038/nutd.2013.25>
- [10] Suzuki, R., Watanabe, S., Hirai, Y., Akiyama, K., Nishide, T., Matsushima, Y., Murayama, H., Ohshima, H., Shinomiya, M., & Shirai, K. (1993). Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *The American journal of medicine*, 95(3), 309–314. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90284-v](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90284-v)
- [11] Wagner D. R. (2013). Ultrasound as a tool to assess body fat. *Journal of obesity*, 2013, 280713. <https://doi.org/10.1155/2013/280713>
- [12] Angoorani, H., Karimi, Z., Naderi, F., & Mazaherinezhad, A. (2018). Is ultrasound-measured abdominal fat thickness a reliable method for predicting metabolic diseases in obese and overweight women?. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 32, 78. <https://doi.org/10.14196/mjiri.32.78>
- [13] Liberati Alessandro, Altman Douglas G, Tetzlaff Jennifer, Mulrow Cynthia, Gøtzsche Peter C, Ioannidis John P A et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration *BMJ* 2009; 339:b2700 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- [14] Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. In 2013. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [15] Amaro, J. (2008). Estágio como Especialista em Ultrassonografia. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.
- [16] Alves, J. G., Souza, A., Figueiroa, J. N., de Araújo, C., Guimarães, A., & Ray, J. G. (2020). Visceral Adipose Tissue Depth in Early Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus - a Cohort Study. *Scientific reports*, 10(1), 2032. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59065-5>

[17] Bourdages, M., Demers, M. É., Dubé, S., Gasse, C., Girard, M., Boutin, A., Ray, J. G., Bujold, E., & Demers, S. (2018). First-Trimester Abdominal Adipose Tissue Thickness to Predict Gestational Diabetes. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 40(7), 883–887. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.09.026>

[18] D'Ambrosi, F., Rossi, G., Soldavini, C. M., Di Maso, M., Carbone, I. F., Cetera, G. E., Colosi, E., & Ferrazzi, E. (2020). Ultrasound assessment of maternal adipose tissue during 1st trimester screening for aneuploidies and risk of developing gestational diabetes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 99(5), 644–650. <https://doi.org/10.1111/aogs.13800>

[19] De Souza, L. R., Kogan, E., Berger, H., Alves, J. G., Lebovic, G., Retnakaran, R., Maguire, J. L., & Ray, J. G. (2014). Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 36(11), 969–975. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30409-6](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30409-6)

[20] De Souza, L. R., Berger, H., Retnakaran, R., Maguire, J. L., Nathens, A. B., Connelly, P. W., & Ray, J. G. (2016). First-Trimester Maternal Abdominal Adiposity Predicts Dysglycemia and Gestational Diabetes Mellitus in Midpregnancy. *Diabetes care*, 39(1), 61–64. <https://doi.org/10.2337/dc15-2027>

[21] Saif Elnasr, I., & Ammar, H. (2020). Ultrasound markers for prediction of gestational diabetes mellitus in early pregnancy in Egyptian women: observational study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 1–7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1678132>

[22] Gur, E. B., Ince, O., Turan, G. A., Karadeniz, M., Tatar, S., Celik, E., Yalcin, M., & Guclu, S. (2014). Ultrasonographic visceral fat thickness in the first trimester can predict metabolic syndrome and gestational diabetes mellitus. *Endocrine*, 47(2), 478–484. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0154-1>

[23] Martin, A. M., Berger, H., Nisenbaum, R., Lausman, A. Y., MacGarvie, S., Crerar, C., & Ray, J. G. (2009). Abdominal visceral adiposity in the first trimester predicts glucose intolerance in later pregnancy. *Diabetes care*, 32(7), 1308–1310.

<https://doi.org/10.2337/dc09-0290>

[24] Rocha, A., Bernardi, J. R., Matos, S., Kretzer, D. C., Schöffel, A. C., Goldani, M. Z., & de Azevedo Magalhães, J. A. (2020). Maternal visceral adipose tissue during the first half of pregnancy predicts gestational diabetes at the time of delivery - a cohort study. *PloS one*, 15(4), e0232155.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232155>

[25] Thaware, P. K., Patterson, C. C., Young, I. S., Casey, C., & McCance, D. R. (2019). Clinical utility of ultrasonography-measured visceral adipose tissue depth as a tool in early pregnancy screening for gestational diabetes: a proof-of-concept study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 36(7), 898–901.

<https://doi.org/10.1111/dme.13906>

[26] Yang, S. H., Kim, C., An, H. S., An, H., & Lee, J. S. (2017). Prediction of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Korean Women Based on Abdominal Subcutaneous Fat Thickness as Measured by Ultrasonography. *Diabetes & metabolism journal*, 41(6), 486–491.

<https://doi.org/10.4093/dmj.2017.41.6.486>

[27] DGS (2013). Exames Ecográficos na Gravidez de baixo risco. Norma nº 023/2011 de 29/09/2011, atualizada a 21/05/2013. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Exames-Ecogr%C3%A1ficos-na-Gravidez-de-baixo-risco.pdf>

[28] Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002

10. MATERIAL SUPLEMENTAR

| Section/topic | # | Checklist item | Reported on page # |
|------------------------------------|----|---|--------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both. | 1 |
| ABSTRACT | | | |
| Structured summary | 2 | Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. | 3-4 |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of what is already known. | 5 – 10 |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS). | 10 |
| METHODS | | | |
| Protocol and registration | 5 | Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number. | 11 |
| Eligibility criteria | 6 | Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. | 12 |
| Information sources | 7 | Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched. | 11-12 |
| Search | 8 | Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated. | 11 |
| Study selection | 9 | State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis). | 12 |
| Data collection process | 10 | Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators. | 12 |
| Data items | 11 | List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made. | 12 |
| Risk of bias in individual studies | 12 | Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis. | 13 |
| Summary measures | 13 | State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). | - |
| Synthesis of results | 14 | Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each | - |

| | | | |
|-------------------------------|----|--|-------|
| | | meta-analysis. | |
| Risk of bias across studies | 15 | Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies). | - |
| Additional analyses | 16 | Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified. | - |
| RESULTS | | | |
| Study selection | 17 | Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram. | 14 |
| Study characteristics | 18 | For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations. | 15-17 |
| Risk of bias within studies | 19 | Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12). | 18-19 |
| Results of individual studies | 20 | For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot. | 20-25 |
| Synthesis of results | 21 | Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency. | - |
| Risk of bias across studies | 22 | Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15). | - |
| Additional analysis | 23 | Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]). | - |
| DISCUSSION | | | |
| Summary of evidence | 24 | Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers). | 26-28 |
| Limitations | 25 | Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). | 28-29 |
| Conclusions | 26 | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research. | 30 |
| FUNDING | | | |
| Funding | 27 | Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. | - |

Tabela suplementar 1. PRISMA Checklist