

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

WALDEMAR VOLANSKI

PREVALÊNCIA DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E DESENVOLVIMENTO DE
SISTEMAS INFORMATIZADOS PARA AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO E
MONITORAMENTO

CURITIBA

2018

WALDEMAR VOLANSKI

PREVALÊNCIA DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E DESENVOLVIMENTO DE
SISTEMAS INFORMATIZADOS PARA AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO E
MONITORAMENTO

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências Farmacêuticas, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Picheth
Coorientador: Prof. Dr. Glaucio Valdameri

CURITIBA

2018

Volanski, Waldemar

Prevalência do Diabetes Mellitus Gestacional e desenvolvimento de sistemas informatizados para auxiliar no diagnóstico e monitoramento [recurso eletrônico] / Waldemar Volanski – Curitiba, 2018.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná, 2018.

Orientador: Professor Geraldo Picheth

Coorientador: Professor Glaucio Valdameri

1. Disglicemia. 2. Diabetes gestacional. 3. Diabetes pré-gestacional. I. Picheth, Geraldo. II. Valdameri, Glaucio. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.462



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **WALDEMAR VOLANSKI** intitulada: **Prevalência do diabetes mellitus gestacional e desenvolvimento de sistemas informatizados para auxiliar no diagnóstico e monitoramento.**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 12 de Dezembro de 2018.



GERALDO PICHETH
Presidente da Banca Examinadora



MARISOL DOMINGUEZ MURO
Avaliador Externo (UNIANDRADE)



JERONIZA NUNES MARCHAUKOSKI
Avaliador Externo (UFPR)



LAURA LUCIA COGO
Avaliador Externo (UFPR)



EMANUEL MALTEMPI DE SOUZA
Avaliador Externo (UFPR)

Esta obra não poderia ser dedicada a outra pessoa que não fosse ao meu orientador professor Geraldo Picheth por ser o verdadeiro responsável pela mesma.

AGRADECIMENTOS

Durante os quatro anos de trabalho em que realizei esta pesquisa, aprendi que uma tese é uma extensão da vida do autor e para o mesmo criar algo de valor, primeiro deve saber reconhecer a importância das pessoas que o cercam. Por isso agradeço profundamente à todas as pessoas que de alguma forma colaboraram no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus orientadores Professor Dr. Geraldo Picheth e Dr. Glaucio Valdameri pela dedicação e sabedoria com que conduziram este trabalho.

Aos membros da banca examinadora pela contribuição, sugestões e debate para a melhora deste trabalho.

À Universidade Federal do Paraná e ao Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, professores e colegas pelo apoio e acolhimento dispensados e aos contribuintes representados pelas agências de fomento à pesquisa CAPES, CNPq e FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA que financiam projetos com recurso oriundo de tributos recolhidos.

Ao amigo Cláudio H de Mello Gonçalves por ter participado na obtenção de dados e ao amigo Ademir Luiz do Prado pela colaboração e apoio dispensado em todas as etapas do trabalho e em especial ao Professor Dr. Emanuel Maltempi de Souza por ser a primeira pessoa de fora do programa a colaborar com o projeto.

E muito importante, agradeço à minha mãe Maria Eli, não por ter me trazido ao mundo, mas sim por ter me dado as primeiras lições de ciência.

*O opressor não seria tão forte se
não tivesse cúmplices entre os
próprios oprimidos.*

Simone de Beauvoir

RESUMO

Introdução. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), intolerância à glicose se iniciada na gestação, tem alta prevalência no Brasil e no mundo. O DMG está associado a um significativo aumento de morbidade materna e neonatal com efeito também transgeracional. Os critérios para o diagnóstico do DMG estão assentados na quantificação plasmática da glicemia de jejum e no **TOTG**. **Objetivos.** Dois objetivos centrais foram enfrentados. analisamos registros laboratoriais para estabelecer a prevalência do DMG no início da gestação, no período de 24-28 semanas e o intervalo de referência para a glicemia de jejum, em uma população da cidade de Curitiba, estado do Paraná, Sul do Brasil. Na sequência, foram desenvolvidos *softwares* para auxílio diagnóstico e um banco de dados dedicado com um sistema de geolocalização e notificação para os pacientes. **Material e Métodos.** Registros não identificados, obtidos no **LMC**, uma unidade de saúde terciária, foram utilizados. A mediana da idade das gestantes foi 25 (21-30) anos, com variação entre 12 a 47 anos. A glicêmica foi quantificada no plasma (NaF-EDTA) pelo método da hexoquinase-UV automatizado (Cobas c502; CVa<2,0%). A prevalência do DMG foi estimada em dois períodos da gestação. No início da gestação (4 a 12 semanas), os registros (n=39.455) de glicemia de jejum foram obtidos no mesmo dia do teste de gravidez positivo (quimiluminescência). A prevalência do DMG no período 24-28 semanas de gestação foi estimada com registros (n=61.242) obtidos do teste oral de tolerância à glicose. Os critérios utilizados para o diagnóstico do diabetes foram aqueles estabelecidos pelo IADPSG - **HAPO** e **IADPSG - WHO**. No início da gestação glicemia de jejum 92 mg/dL, e no período de 24-28 semanas, glicemia de jejum 92 mg/dL, carga oral de 75-g de glicose, seguidos de 1-hora 180 mg/dL, e 2-horas 153 mg/dL, foram os principais critérios utilizados na caracterização do DMG. Outros elementos associados à disglucemia como a hipoglicemia severa (glicemia 54 mg/dL) foram avaliados. O software d-GDM, o banco de dados, o sistema de geolocalização e envio de notificação foram desenvolvidos com programas livres. O programa MedCalc versão 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica) foi utilizado em todas as análises. Probabilidade inferior a 5% ($P<0,05$) foi considerada significativa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE: 39460414.0.0000.0102). **Resultados e discussão.** A prevalência do DMG no início da gestação foi estimada em 9,5% (IC 95%, 9,2-9,8%) e no período de 24-28 semanas 12,6% (12,3-12,9%). A prevalência observada é menor, quando comparada ao único estudo brasileiro consistente disponível (18%), e intermediária quando comparada à outras populações (5-45%). A hipoglicemia severa é um evento raro (0,04%) e o diabetes pré-gestacional (PDMG) estimado em 0,56% e 0,86%, para o início da gestação e nas 24-28 semanas, respectivamente. O intervalo de referência (CLSI C28-A3) não paramétrico, para glicemia de jejum, no período entre 4-28 semanas de gestação (n=97.842) foi 67-95 mg/dL, sendo demonstrado redução da mediana da glicemia de 2 mg/dL do início da gestação (80 mg/dL) para o segundo trimestre (78 mg/dL). O padrão da glicemia de jejum é similar ao descrito para o estudo HAPO (mediana 77-80 mg/dL). Também foi demonstrado o efeito da concentração da glicemia de jejum sobre o critério diagnóstico do DMG. Variações de 1 mg/dL na glicemia de jejum, acima ou abaixo de 92 mg/dL (valor de corte recomendado nas diretrizes nacionais e internacionais) pode alterar a frequência do DMG em até 19%. A idade mostrou correlação significativa e fraca com a glicemia de jejum ($r=0,183$; $P<0,001$), com a estimativa por regressão, idade (anos) = $0,153 \times$ glicemia de jejum (mg/dL) + 13,6. O programa d-GDM desenvolvido, aplica os critérios do IADPSG-WHO, e de forma amigável e simples, oferece auxílio ao diagnóstico para profissionais da saúde, minimizando erros e agilizando o diagnóstico do DMG. O banco de dados associado ao sistema de geolocalização e notificação das gestantes, tem potencial para oferecer à Gestores de Saúde Pública (SUS), ferramentas para otimizar o acompanhamento das gestantes de risco e através das notificações automáticas favorecer o controle glicêmico autogerenciado das pacientes. O trabalho de pesquisa em tela oferece novas informações quanto a prevalência do DMG e características da disglucemia na população em estudo. Os programas d-GDM e sistemas de geolocalização e notificação buscam preencher lacunas, com apoio de informática, para o gerenciamento do processo patológico em estudo.

Palavras-chave: Disglucemia. Diabetes Gestacional. Diabetes pre-gestacional. Diabetes prevalência.

ABSTRACT

Introduction. Gestational diabetes mellitus (GDM), a glucose intolerance that begins during pregnancy, has a high prevalence in Brazil and worldwide. GDM is associated with a significant increase in maternal and neonatal morbidity with a transgenerational effect. The criteria for the diagnosis of GDM are based on the plasma quantification of fasting glucose and the oral glucose tolerance test (OGTT). **Aims.** Two objectives were pursued, we analyzed laboratory registers to establish the prevalence of GDM at the beginning of gestation, in the period of 24-28 weeks and, the reference interval for fasting glycemia in a population of the city of Curitiba, state of Paraná, Southern Brazil. Following that, softwares were developed for diagnostic assistance, a dedicated database linked to a geolocation and notification system for patients with GDM. **Material and methods.** Unidentified registers, obtained at the Municipal Laboratory of Curitiba, a tertiary health unit, were used. The median age of the pregnant women was 25 (21-30) years, ranging from 12 to 47 years. Glycemia was quantified in plasma (NaF-EDTA) by the automated hexokinase-UV method (Cobas c502; CVa <2.0%). The prevalence of GDM was estimated at two periods of gestation. At early gestation (4-12 weeks), fasting glucose (n = 39,455) registers were captured on the same day as the positive pregnancy test (chemiluminescence). The prevalence of GDM in the period 24-28 weeks of gestation was estimated with records (n = 61,242) obtained from the oral glucose tolerance test. The criteria used for the diagnosis of diabetes were those established by the IADPSG-HAPO (International Association for the Diabetes and Pregnancy Study Group) and IADPSG-WHO (World Health Organization). At the beginning of gestation, fasting blood glucose 92 mg/dL, and in the period of 24-28 weeks, fasting blood glucose 92 mg/dL, oral loading of 75-g glucose, followed by 1-hour 180 mg/dL, and 2-hours 153 mg/dL, were the main criteria used in the characterization of GDM. Other elements associated with dysglycemia such as severe hypoglycemia (blood glucose 54 mg/dL) were evaluated. The d-GDM software, the database, the geolocation system and sending notification were developed with free programs. The MedCalc version 18.5 was used in all analyzes. Probability less than 5% ($P < 0.05$) was considered significant. The Ethics Committee approved this study (CAAE: 39460414.0.0000.0102). **Results and discussion.** The prevalence of GDM at the beginning of gestation (4-12 weeks) was estimated at 9.5% (95% CI, 9.2-9.8%) and in the 24-28 week period 12.6% (12.3-12.9%). The observed prevalence is lower when compared to the only available consistent Brazilian study of 18%, and intermediate when compared to other populations (5-45%). Severe hypoglycemia is a rare event (0.04%) and pre-gestational diabetes (PDMG) estimated at 0.56% and 0.86%, for the beginning of gestation and at 24-28 weeks, respectively. The non-parametric reference interval (CLSI C28-A3) for fasting glucose in the period between 4-28 weeks of gestation (total sample, n = 97,842) was 67-95 mg/dL, and a reduction in the median glycemia 2 mg/dL at the start of gestation (80 mg/dL) for the second trimester (78 mg/dL). The pattern of fasting glycemia is similar to that described for the HAPO study (median 77-80 mg/dL). The effect of fasting blood glucose concentration on the diagnostic criteria of GDM was also demonstrated. Variations of 1 mg/dL in fasting glycemia above and below 92 mg/dL (recommended cut-off point in national and international guidelines) may change the frequency of DMG by up to 19%. Age showed a significant and weak correlation with fasting glycemia ($r = 0.183$; $P < 0.001$), with regression estimation, age (years) = $0.153 \times$ fasting glycemia (mg/dL) + 13.6. The developed d-GDM program, which applies the IADPSG-WHO criteria, and in a friendly and simple way, offers diagnosis assistance to health professionals, minimizing errors and speeding up the diagnosis of GDM. The database associated with the system of geolocation and notification of pregnant women has the potential to offer to Public Health Managers (SUS) tools to optimize the follow-up of pregnant women at risk and through automatic notifications to promote self-managed glycemic control of the patients. In summary, the research work offers new information about the prevalence of DMG and characteristics of dysglycemia in the study population. The d-GDM programs and geolocation and notification systems seek to fill gaps, with computer support, to manage the pathological process under study.

Keywords: Dysglycemia. Gestational Diabetes. Pregestational diabetes. Prevalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Conceitos da hiperglicemia durante a gravidez.	21
Figura 2 – Principais diferenças entre o diabetes gestacional e outras formas de diabetes que podem ocorrer na gestação.	22
Figura 3 – Principais fatores de risco e complicações associadas ao diabetes mellitus gestacional e complicações pós-parto.	24
Figura 4 – Fluxograma para diagnóstico do diabetes mellitus gestacional segundo a Organização Mundial da Saúde, adotado pelo Brasil.	28
Figura 5 – Prevalência do diabetes mellitus gestacional utilizando o critério diagnóstico IADPSG-WHO e IADPSG-HAPO.	31
Figura 6 – Fluxograma do tratamento dos registros do banco de dados utilizados no projeto.	38
Figura 7 – Concentrações de glicemia de jejum com valores de corte que caracterizam os grupos em estudo.	49
Figura 8 – Distribuição da idade em mulheres com gravidez de diagnóstico recente.	50
Figura 9 – Características da idade em mulheres com gravidez de diagnóstico recente.	51
Figura 10 – Distribuição da glicemia de jejum e associação da glicemia com a idade em dois períodos da gestação.	74
Figura 11 – Correlação entre glicemia de jejum e idade no período de 4-28 semanas de gestação	75
Figura 12 – Efeito da concentração da glicemia de jejum no diagnóstico do diabetes mellitus gestacional.	77
Figura 13 – Logomarca do aplicativo d-GDM	84
Figura 14 – Flowchart for Gestational and Pregestational diagnosis as recommended by IAPDSG-WHO.	94
Figura 15 – d-GDM flowchart of the programing logic.	95
Figura 16 – d-GDM software major diagnostics templates.	96
Figura 17 – Funcionalidades apresentadas no software desenvolvido	98
Figura 18 – Diagrama Entidade-Relacionamento do banco de dados.	99

Figura 19 – Dicionário com informações das tabelas para o desenvolvimento da Interface Gráfica.	100
Figura 20 – Tela de cadastro dos usuários.	101
Figura 21 – Tela de login para controle de acesso ao sistema.	102
Figura 22 – Tela principal com menu de funcionalidade e de cadastro de dados. . . .	103
Figura 23 – Tela para o cadastro de nova consulta.	104
Figura 24 – Exemplo da tela de cadastro dos pacientes com destaque para autorização do paciente para receber “alertas”	105
Figura 25 – Fluxograma utilizado no módulo de geolocalização.	106
Figura 26 – Tela do mapa renderizado com informações do paciente para geolocalização para o gestor de saúde.	107
Figura 27 – Mensagem de alerta recebida pelo paciente	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratificação dos principais critérios de risco para o GDM.	25
Tabela 2 – Principais critérios diagnósticos para o diabetes mellitus gestacional ao longo do tempo utilizando valores de corte para TOTG em mg/dL. . . .	26
Tabela 3 – Critérios diagnósticos para o DMG no período de 24 a 28 semanas de gestação, segundo o International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) e modificações da OMS.	27
Tabela 4 – Valores esperados encontrados no protocolo Cobas Elecsys HCG+ β .	40
Tabela 5 – Frequência da disglícemia na gestação em período inferior a 12 semanas gestação utilizando com parâmetro a glicemia em jejum.	52
Tabela 6 – Prevalência da diabetes mellitus gestacional entre a 24–28 semana de gestação.	61
Tabela 7 – Frequência de diabetes gestacional com os critérios IADPSG em diferentes locais e populações, segundo Sacks et al 2012.	63
Tabela 8 – Comparação da prevalência do diabetes preexistente (PDMG) em diferentes populações.	64
Tabela 9 – Intervalo de referência não paramétrico para glicemia plasmática em jejum na gestação	72

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURA

ANSI	Americano de Padrões Nacionais
API	Application Programmig
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
COBOL	Common Business Oriented Language
CODASYL	Conference on data system languages
CSS	Cascading Style Sheets
CSV	Comma Separated Values
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
EBDG	Brazilian Gestational Diabetes Study
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study
HTML	Hypertext Markup Language
IADPSG	Inernational Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IBM	International Busines Machines
IR	Intervalo de Referência
ISO	International Organization for Standardization
KDD	Knowledge Discovery in Databases
LMC	Laboratório Municipal de Curitiba
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização mundial de saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PDA	Personal Digital Assistant
PDMG	Diabetes melittus Preexistente
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SED	Stream Editor
SEQUEL	Structured English Query Language
SGBD	Sistema de Gerenciamento de Banco de Dados
SMS	Short Message Service
SQL	Structtured Query Language
SUS	Sistema Único de Saúde
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	17
1	OBJETIVOS	19
1.1	OBJETIVO GERAL	19
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	DIABETES NA GESTAÇÃO E O DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	20
2.2	COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	22
2.3	CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	25
2.4	PROCESSAMENTO DE DADOS	31
3	MATERIAL E MÉTODOS	37
3.1	OBTENÇÃO DOS REGISTROS DE MARCADORES GLICÊMICOS DO BANCO DE DADOS DO LABORATÓRIO MUNICIPAL DE CURITIBA	37
3.1.1	Registros de Diabetes Mellitus Gestacional no início da gestação	39
3.1.2	Registros de Diabetes Mellitus Gestacional no período de 24 – 28 semanas gestação	39
3.2	QUANTIFICAÇÃO DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS	39
3.2.1	Glicemia	39
3.2.2	Beta-HCG	40
3.3	PROCESSAMENTO DE DADOS - INFORMÁTICA	41
3.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	42

PARTE I	ANÁLISES EM BANCO DE DADOS E ESTUDOS ASSOCIADOS AOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.	43
4	PREVALÊNCIA DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NO INÍCIO DA GESTAÇÃO.	45
4.1	INTRODUÇÃO	46
4.2	MÉTODOS	48
4.3	RESULTADOS	49
4.4	DISCUSSÃO	53
4.5	CONCLUSÕES	56
4.5.1	Contribuição dos autores.	56
4.5.2	Conflito de interesse.	56
4.5.3	Comitê de Ética.	56
4.5.4	Agradecimentos	56
5	PREVALÊNCIA DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL ENTRE AS 24-28 SEMANAS DA GESTAÇÃO.	57
5.1	INTRODUÇÃO	58
5.2	MATERIAL E MÉTODOS	59
5.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	61
5.3.1	Conflito de interesse:	65
5.3.2	Comitê de Ética:	66
5.3.3	Agradecimentos:	66
6	INTERVALO DE REFERÊNCIA PARA GLICEMIA EM JEJUM	67
6.1	INTRODUÇÃO	68
6.2	MATERIAIS E MÉTODOS	70
6.2.1	Amostra	70
6.2.2	Quantificação da glicemia	70
6.2.3	Análise Estatística	70
6.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	72
6.3.1	Contribuição dos autores	78
6.3.2	Conflito de interesse	79

6.3.3	Comitê de Ética	79
6.3.4	Agradecimentos	79

PARTE II DESENVOLVIMENTO DE SOFTWARES E ESTRATÉGIAS PARA O DIAGNÓSTICO, MONITORAMENTO E CONTROLE DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL 80

7	D-GDM: A MOBILE DIAGNOSTIC DECISION SUPPORT SYSTEM FOR GESTATIONAL	82
7.1	ABSTRACT	83
7.2	INTRODUCTION	85
7.3	METHODS	87
7.4	Software development	87
7.5	RESULTS	89
7.6	DISCUSSION	90
7.7	CONCLUSION	92
7.8	ACKNOWLEDGMENTS	93
7.9	CONFLICTS OF INTEREST	93
8	BANCO DE DADOS, SISTEMA DE GEOLOCALIZAÇÃO E TRANSMISSÃO DE MENSAGENS	97
8.1	INTRODUÇÃO	97
8.2	CRIAÇÃO DO BANCO DE DADOS	98
8.3	CRIAÇÃO DA INTERFACE GRÁFICA	101
8.4	SISTEMA DE GEOLOCALIZAÇÃO	105
8.5	DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE ENVIO DE COMUNICAÇÃO AO PACIENTE VIA SMS	107
9	CONCLUSÕES GERAIS	110
	REFERÊNCIAS	111
	APÊNDICE A – SCRIPT PARA REALIZAR CROSTAB	122

APÊNDICE B – SCRIPT PARA ENVIO DE SMS	125
APÊNDICE C – SCRIPT EM JAVASCRIPT PARA GEOLOCALIZAÇÃO	127
ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA	131
ANEXO B – CERTIFICADO DE REGISTRO DO D-GDM	133

INTRODUÇÃO

A hiperglicemia, aumento da concentração de glicose no sangue, é a alteração metabólica mais frequente em gestantes (DU *et al.*, 2018). Estimativas sugerem que uma em seis gestantes são afetadas pela hiperglicemia (CHO *et al.*, 2018).

Entre as gestantes com hiperglicemia, 84% apresentam o diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), e as demais apresentam diabetes preexistente à gestação, tipo 1 ou tipo 2 (ASHWAL; HOD, 2015).

A hiperglicêmica crônica associada à gestação favorece e intensifica complicações relevantes para a mãe e seu feto (EGAN *et al.*, 2017).

Estas complicações são exploradas na revisão bibliográfica, bem como os critérios diagnósticos do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) atuais.

O DMG, e suas complicações geram elevado número de dados, como registros antropométricos, informações clínicas, exames de imagens e, principalmente múltiplos e diferentes ensaios laboratoriais.

As Instituições de saúde públicas e privadas, que atuam no atendimento à gestação, são as principais depositárias dos dados gerados no processo. Como regra, estas informações, riquíssimas em elementos que caracterizam estas populações, são pouco exploradas ou mesmo ignoradas.

A identificação da prevalência, de um processo patológico, grau de severidade e monitoramento da sua evolução em uma população específica, podem ser obtidas de bancos de dados de instituições que atuem no atendimento gestacional.

Também os bancos de dados são potenciais reservatórios de informações relevantes na identificação e análises de marcadores laboratoriais, quanto a sua efetividade, valores de corte associados a processos patológicos e mesmo o intervalo de referência para uma população específica, para estes biomarcadores.

O uso de ferramentas de informática e bioinformática, em bancos de dados na área da saúde, tem elevado potencial de trazer benefícios a todo o sistema, em especial ao paciente. A simples hierarquização e associação dos dados antropométricos, laboratoriais

e clínicos, pode oferecer agilidade no atendimento, iniciais do diagnóstico, eficácia das respostas terapêuticas e mesmo diminuição dos custos da saúde.

Bancos de dados estruturados, analisados com ferramentas de bioinformática, complexas e poderosas, tem o poder de extrair informações relevantes, e sugerir diagnósticos (“segunda opinião”), realizar a triagem de pacientes quanto ao risco de um processo patológico, otimizar os fluxos de atendimento, monitorar o efeito terapêutico e mesmo avaliar o custo e efetividade dos processos envolvidos. As aplicações citadas, e muitas outras, vem sendo rapidamente empregadas em diferentes intuições fora do país.

A Saúde Pública Brasileira, coordenada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), tem mostrado um avanço muito modesto, no uso e aplicação das ferramentas computacionais que permitam o tratamento eficaz do grande volume de dados com racionalidade.

Outro elemento novo, trata se do desenvolvimento da comunicação entre as pessoas e as instituições, no contexto, representado pelo paciente e as unidades de saúde que o albergaram. A comunicação entre pessoas e instituições tem novo desenvolvimento com a rápida redução de custos da área da telefonia e internet. Este segmento recente em nosso país, tem potencial para que o paciente seja notificado, comunicado de um resultado ou mesmo analisado remotamente, utilizando um dispositivo móvel e popular, amplamente difundido como o telefone celular. Este potencial pouco explorado é campo amplo e fértil para a pesquisa com relevância a saúde do indivíduo e a coletividade.

O DMG é um processo patológico de elevada prevalência, com implicações à gestante, ao seu feto, no período da gestação, no momento do parto e após a gestação, e tem elevado impacto no sistema de saúde brasileiro.

O DMG foi o alvo escolhido para o projeto em tela, onde aplicamos análises de banco de dados para explorar a frequência da patologia em nossa população, desenvolvimento de programas informatizados para facilitar o diagnóstico e monitoramento das gestantes afetadas.

Este trabalho objetiva minimizar a lacuna entre o *status quo*, no conhecimento do DMG em nosso meio, e a utilização de ferramentas informatizadas para oferecer agilidade e reais benefícios, às gestantes afetadas e ênfase ao sistema público de saúde.

1 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver, aplicar e validar ferramentas de bioinformática para a identificação, a busca e a criação de algoritmos, para diagnóstico com biomarcadores, monitoramento e comunicação de gestantes com [DMG](#).

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar com ferramentas de bioinformática e estatística clássica o banco de dados do Laboratório Municipal de Curitiba, estabelecendo as prevalências do diabetes gestacional e outros elementos associados à disglycemia na população em estudo.
- Propor intervalo de referência para a glicemia em jejum no início da gestação e no período de 24 - 28 semanas de gestação.
- Desenvolver programa de auxílio ao diagnóstico do diabetes gestacional
- Construir plataforma informatizada de banco de dados personalizado para identificação e geolocalização das gestantes com [DMG](#).
- Desenvolver programas computacionais automatizados para envios de correspondência em tempo real por mensagem eletrônica para informar a gestante resultados laboratoriais compatíveis com a necessidade de atenção, intervenção imediata ou motivacionais para os cuidados associados ao [DMG](#).

2 REVISÃO DE LITERATURA

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma patologia que se encontra em plena evolução. A caracterização do processo patológico e o seu diagnóstico tem sido alvo de contínuos debates na academia, entre profissionais da área da saúde e gestores públicos de saúde. A única certeza atual, é que serão necessários novos estudos, busca de novos biomarcadores e novas abordagens para dirimir as várias incertezas e imprecisões atreladas à patologia.

2.1 DIABETES NA GESTAÇÃO E O DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

A definição do DMG vem sofrendo alterações ao longo do tempo. Durante anos permaneceu como um conceito genérico, de fácil compreensão, impreciso, como descrito pela Associação Americana de Diabetes:

“O DMG é qualquer grau de intolerância à glicose que teve seu primeiro reconhecimento durante a gravidez” (ADA, 2018).

O conceito atual do DMG introduziu critérios que diferenciam as gestantes que já apresentavam diabetes antes da gestação (diabetes pré-gestacional) daquelas que foram diagnosticadas durante a gestação (diabetes na gravidez), sendo que o critério diferencial das duas formas de diabetes é o nível glicêmico. Concentrações glicêmicas muito elevadas caracterizam o diabetes pré-gestacional (ADA, 2018; SBD, 2017). As definições do DMG mais consolidadas são apresentados na sequência.

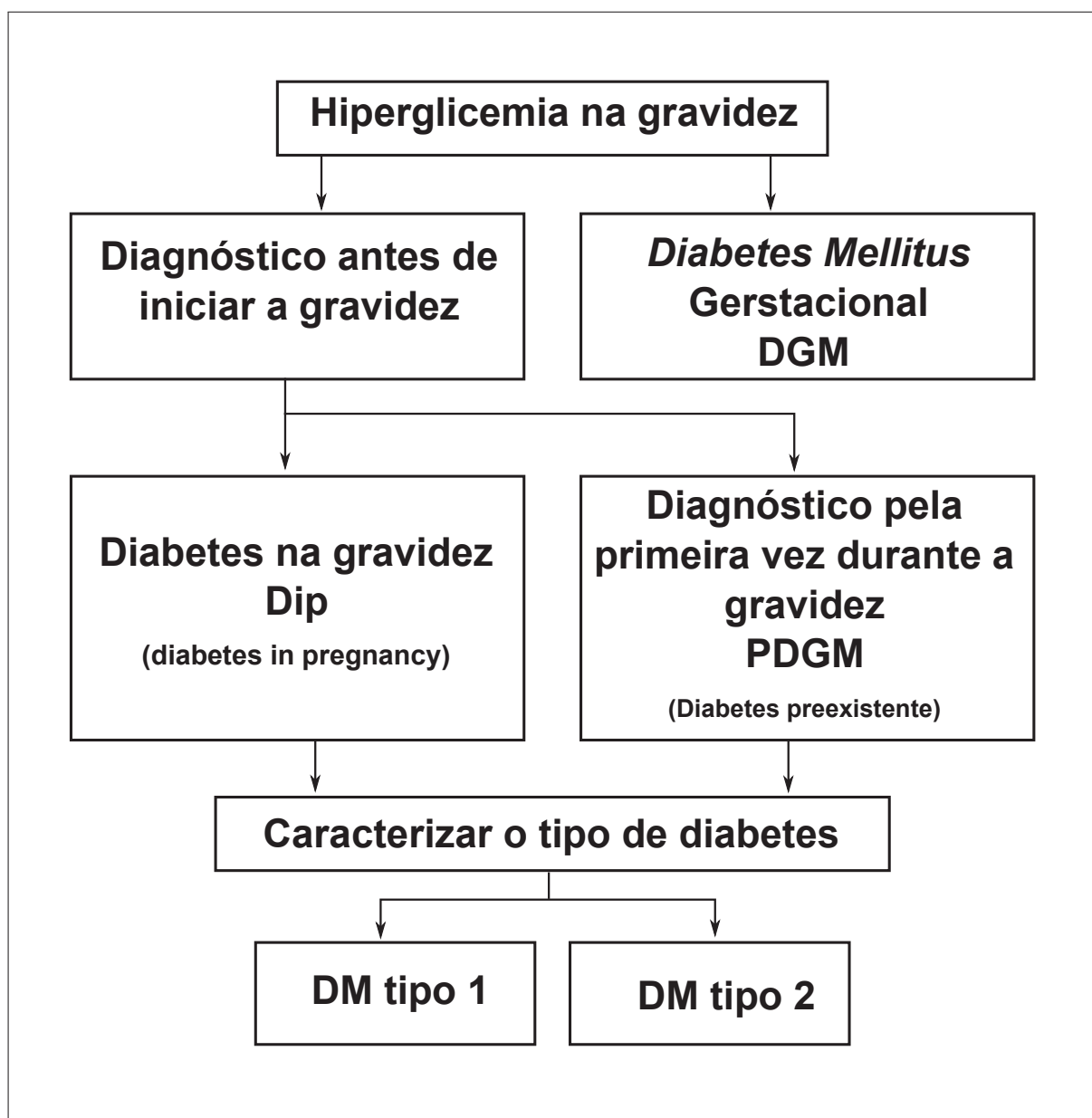
“Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido, pela Organização mundial de saúde (OMS), como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes mellitus franco” (World Health Organization, 2013).

O DMG é o diabetes inicialmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gestação que claramente não é diabetes preexistente (anterior à gestação) do tipo 1 ou tipo 2 (ADA, 2018).

A Figura 1 descreve as principais classes associadas à hiperglicemia durante a gravidez e as principais comparações entre o DMG e o diabetes diagnosticado durante a

gestação, estão resumidos na Figura 2.

Figura 1 – Conceitos da hiperglicemia durante a gravidez.



Adaptado de (HOD *et al.*, 2015).

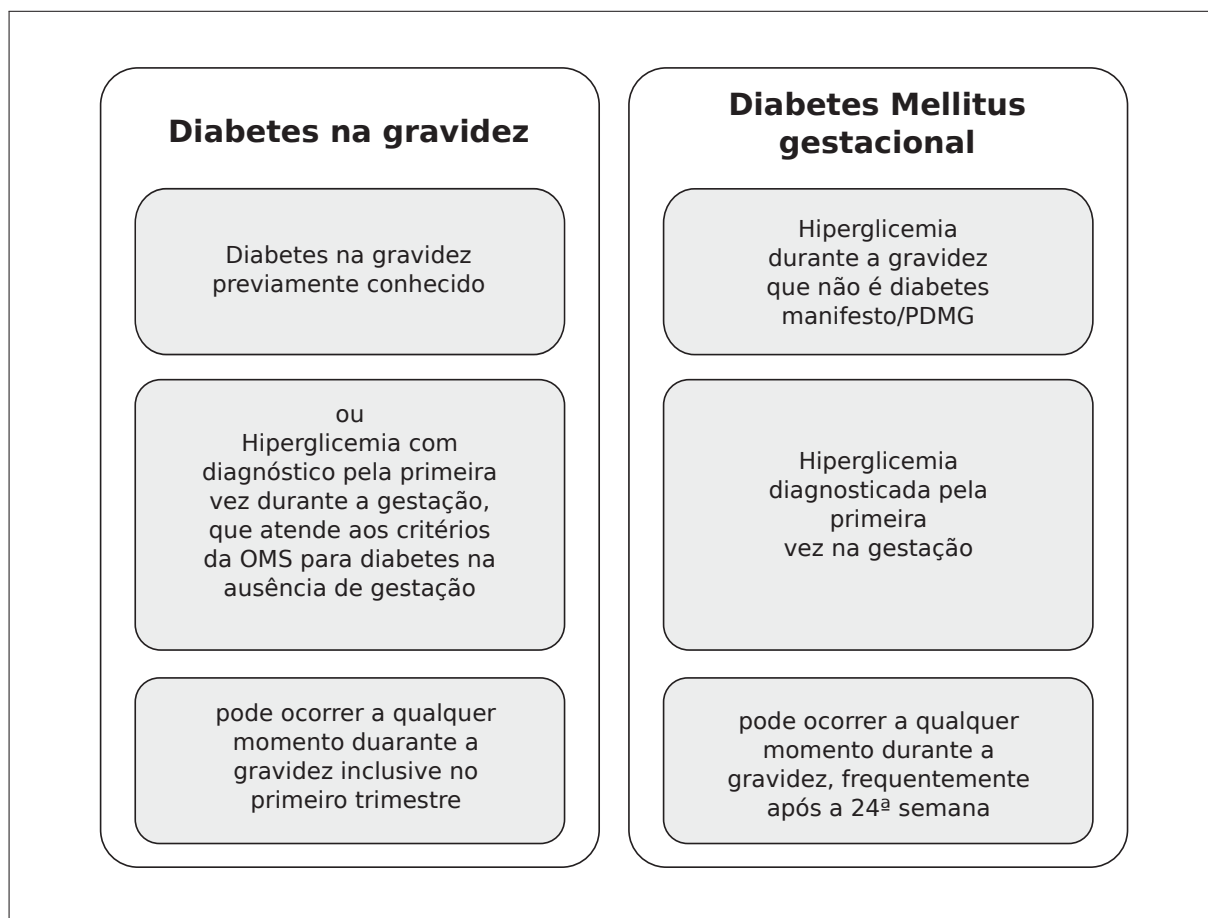
DiP, diabetes in pregnancy;

PDMG, diabetes preexistente (franco ou manifesto);

DM, diabetes mellitus.

Embora os conceitos aparentem diferenciação segura, na prática é possível prever dificuldades de discriminação, especialmente entre o DMG e aquele com diagnóstico de Diabetes mellitus Preexistente (PDMG). O diabetes, PDMG, diagnosticado durante a gestação tem crescido nos últimos anos, em decorrência do aumento da obesidade e estilo de vida sedentário de muitas gestantes (AGARWAL *et al.*, 2015).

Figura 2 – Principais diferenças entre o diabetes gestacional e outras formas de diabetes que podem ocorrer na gestação.



Adaptado de (HOD *et al.*, 2015).

2.2 COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Durante décadas, o DMG foi considerado uma patologia “branda”, com pouca consequência para as partes afetadas e de fácil manejo (NEGRATO *et al.*, 2010).

Somente no final da década de 1980, com evidências do crescente aumento global do DMG, foi proposto o estudo HAPO, que promoveria relevante mudança na percepção da patologia e novos rumos para os critérios diagnósticos (LANGER *et al.*, 1989).

O estudo realizado em multicentros *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study* (HAPO); foi desenhado para avaliar as complicações associadas ao DMG para a gestante e para o feto, bem como a evolução para ambos após a gestação (COUSTAN *et al.*, 2010).

Foram avaliadas no estudo HAPO as complicações associadas à gestação em mais de 25000 mulheres (não diabéticas) em 15 centros de pesquisa de 9 países.

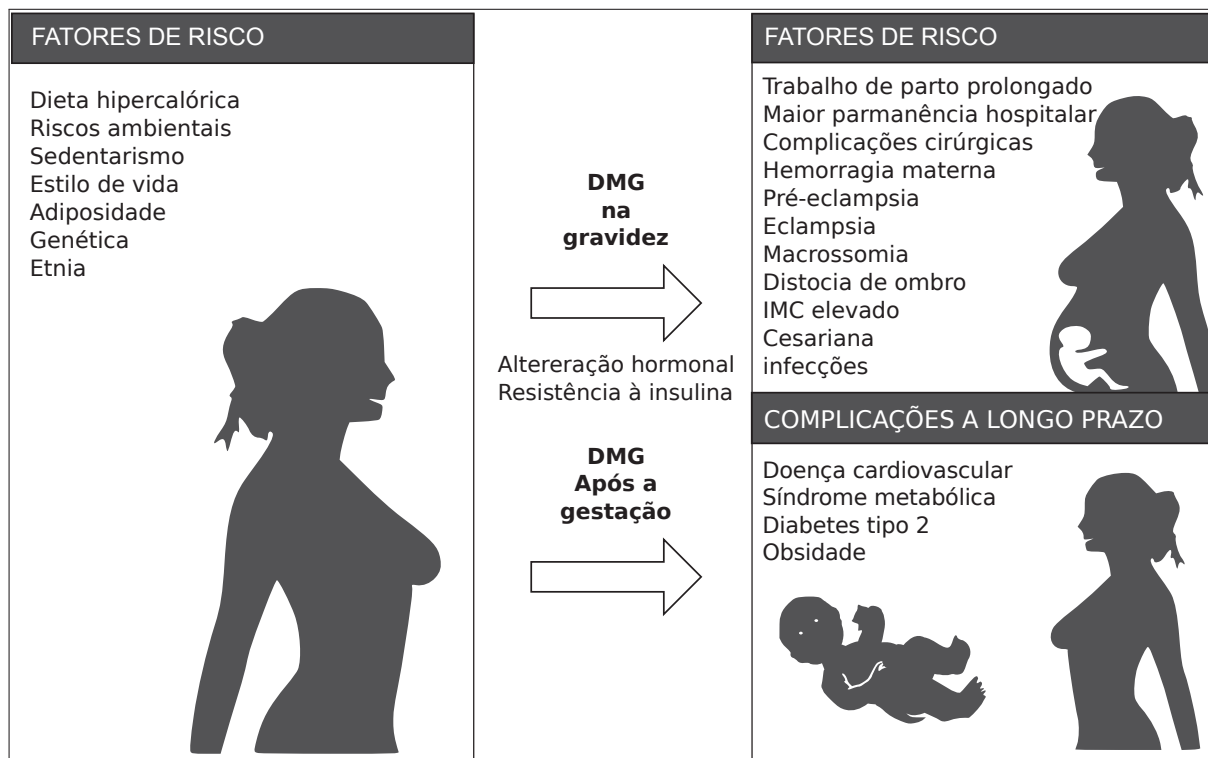
O estudo [HAPO](#) demonstrou uma contínua relação positiva entre a glicemia materna e vários desfechos adversos para a gestante e o neonato. Também relevante, o [HAPO](#) demonstrou que o tratamento das gestantes com [DMG](#), após 24 semanas de gestação, significativamente reduziam os riscos associados às complicações ([SWEETING et al., 2016](#)).

O [DMG](#) está associado à significativa morbidade materna e neonatal entre gerações (transgeracional) ([REECE et al., 2009](#)).

A gestação está associada à profunda alteração hormonal onde os hormônios fisiológicos atrelados à gravidez promovem resistência a ação da insulina, exemplificados pela ação do Hormônio Lactogênio Placentário. Mulheres sensíveis ou sensibilizadas por múltiplos fatores, tem favorecido na gestação o descontrole da glicemia e o desenvolvimento do [DMG](#) ([MAGANHA et al., 2003](#)).

As complicações à gestante e ao feto, associadas ao [DMG](#) e fatores de risco associados estão sumarizadas na Figura [3](#).

Figura 3 – Principais fatores de risco e complicações associadas ao diabetes mellitus gestacional e complicações pós-parto.



Múltiplos fatores ambientais, socioeconômicos e individuais, especialmente variabilidades genéticas, são associados ao favorecimento do DMG. Estes fatores atrelados ao incremento de hormônios próprios da gravidez, que promovem resistência à insulina, levam o DMG, em mulheres sensíveis.

O DMG está associado a múltiplos fatores de risco para a mãe e ao feto, bem como, promove o aumento do risco de complicações de longo prazo após o parto, como o risco aumentado para a obesidade e diabetes tipo 2 para a mulher e seu filho. Adaptado com modificações de (CASTILLO-CASTREJON; POWELL, 2017).

A Tabela 1 apresenta uma estratificação dos fatores de risco associados ao DMG, com ênfase ao “risco alto”, proposto pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Tabela 1 – Estratificação dos principais critérios de risco para o GDM.

Riscos	Critérios
Baixo	
	Idade < 25 anos Peso normal ao nascer e antes da gravidez Diabetes não conhecido em parentes de primeiro grau Ausência de história de metabolismo alterado da glicose Ausência de história de complicações em desfechos obstétricos Não pertencer a um grupo étnico de alta prevalência para diabetes hispano-americanos, americanos nativos, asiáticos-americanos, afro-americanos, nativo de ilhas do pacífico
Médio	
	Não classificados como alto ou baixo risco
Alto*	
	Sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual Deposição central excessiva de gordura corporal História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio (líquido amniótico excessivo), hipertensão ou pré-eclâmpsia (hipertensão+proteinúria) na gravidez atual Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG Síndrome de ovários policísticos Baixa estatura (inferior a 1,5 m)

Adaptado de (ASHWAL; HOD, 2015).

*os critérios de risco alto foram obtidos das diretrizes brasileiras (SBD, 2017).

** risco para DMG:

25 – 29 anos 2.59 (1.84 – 3.67);

30 – 34 anos, 4.38 (3.13 – 6.13);

35 – 39 anos, 0.85 (7.72 – 15.25);

>40 anos, 15.90 (10.62 – 23.80) (LAO *et al.*, 2006).

2.3 CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

O diagnóstico do DMG está centrado nas alterações das concentrações de glicose no sangue, mais propriamente no soro ou plasma. Para a comprovação é realizado a glicemia em jejum e o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) que é a dosagem de glicose em diferentes horários após a ingestão padronizada de glicose (dextrose). Diferentes critérios foram preconizados com variações no tempo de coleta e carga de glicose administradas (MELCHIOR *et al.*, 2017).

A Tabela 2 sumariza a linha do tempo dos principais critérios para o diagnóstico do DMG.

Tabela 2 – Principais critérios diagnósticos para o diabetes mellitus gestacional ao longo do tempo utilizando valores de corte para TOTG em mg/dL.

Critério diagnóstico	Ano	Dose	Jejum	1h	2h	3h
O'Sullivan and Mahan**	1964	100	110	170	120	110
NDDG** (Estados Unidos)	1979	100	104	191	166	146
Carpenter e Coustan**	1982	100	95	180	155	140
EASD* (Europa)	1991	75	108	N	162	N
NZSSD* (Nova Zelândia)	1998	75	99	N	162	N
IADPSG* (múltiplos países) HAPO	2010	75	92	180	153	N
ADA* (Estados Unidos)	2011	75	92	180	153	N
CDA* (Canadá)	2013	75	95	191	162	N
JDS* (Japão)	2013	75	92	180	153	N
IADPSG-WHO* SBD* (múltiplos países)	2013	75	92	180	153	N
ADIPS* (Austrália)	2014	75	92	180	153	92
NICE* (Reino Unido)	2015	75	101	N	140	N

** dois valores iguais ou superiores aos valores de corte.

* um valor igual ou acima dos valores de corte.

TOTG, teste oral de tolerância à glicose.

N, não medido.

1h = 1 hora, 2h = 2 horas, 3h = 3 horas, N = Não realizado.

ADA, American Diabetes Association.

ADIPS: Australasian Diabetes.

CDA, Canadian Diabetes Association.

EASD, European Association for the Study of Diabetes.

IADPSG, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.

JDS, Japan Diabetes Society.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

NDDG, National Diabetes Data Group.

NZSSD, New Zealand Society for the study of diabetes.

SBD, Sociedade Brasileira de Diabetes (Diretrizes 2017-2018).

WHO, World Health Organization.

A tabela sumariza os principais critérios para o diagnóstico do DMG, e seu períodos de implantação. Em destaque, no ano de 2013 os critérios (SBD, 2017), em vigência no presente e utilizado neste projeto como referência, modificado de (AGARWAL, 2016; World Health Organization, 2016).

O evento relevante para o desenvolvimento dos critérios atuais para o diagnóstico do DMG foi o já mencionado estudo Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO). Com base no HAPO foram definidos critérios de corte para a glicemia em jejum e após a sobrecarga com dose padronizada de glicose (MOHAN; CHANDRAKUMAR, 2016).

O grupo internacional que conduziu o estudo HAPO International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), definiram os valores de corte com base nas complicações do DMG durante o segundo e terceiro trimestres, correspondentes ao período 24 – 28 semanas de gestação (HEDDERSON *et al.*, 2010). Concentrações da glicemia plasmática associadas com 1,75 da Razão de Chance (Odds ratio) nas complicações aumento da gordura corporal do neonato, tamanho maior para idade gestacional e concentração do peptídeo-C no cordão umbilical, acima do percentil 90, foram utilizadas

na proposta dos valores de corte ([BROWN; WYCKOFF, 2017](#)).

Os critérios de corte propostos foram modificados em estudo preconizado pela Organização mundial de saúde ([OMS](#)); World Health Organization ([WHO](#)). A Tabela 3 resume as diferenças entre os critérios da International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups ([IADPSG](#)) e as modificações da [OMS](#).

Tabela 3 – Critérios diagnósticos para o [DMG](#) no período de 24 a 28 semanas de gestação, segundo o International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups ([IADPSG](#)) e modificações da [OMS](#).

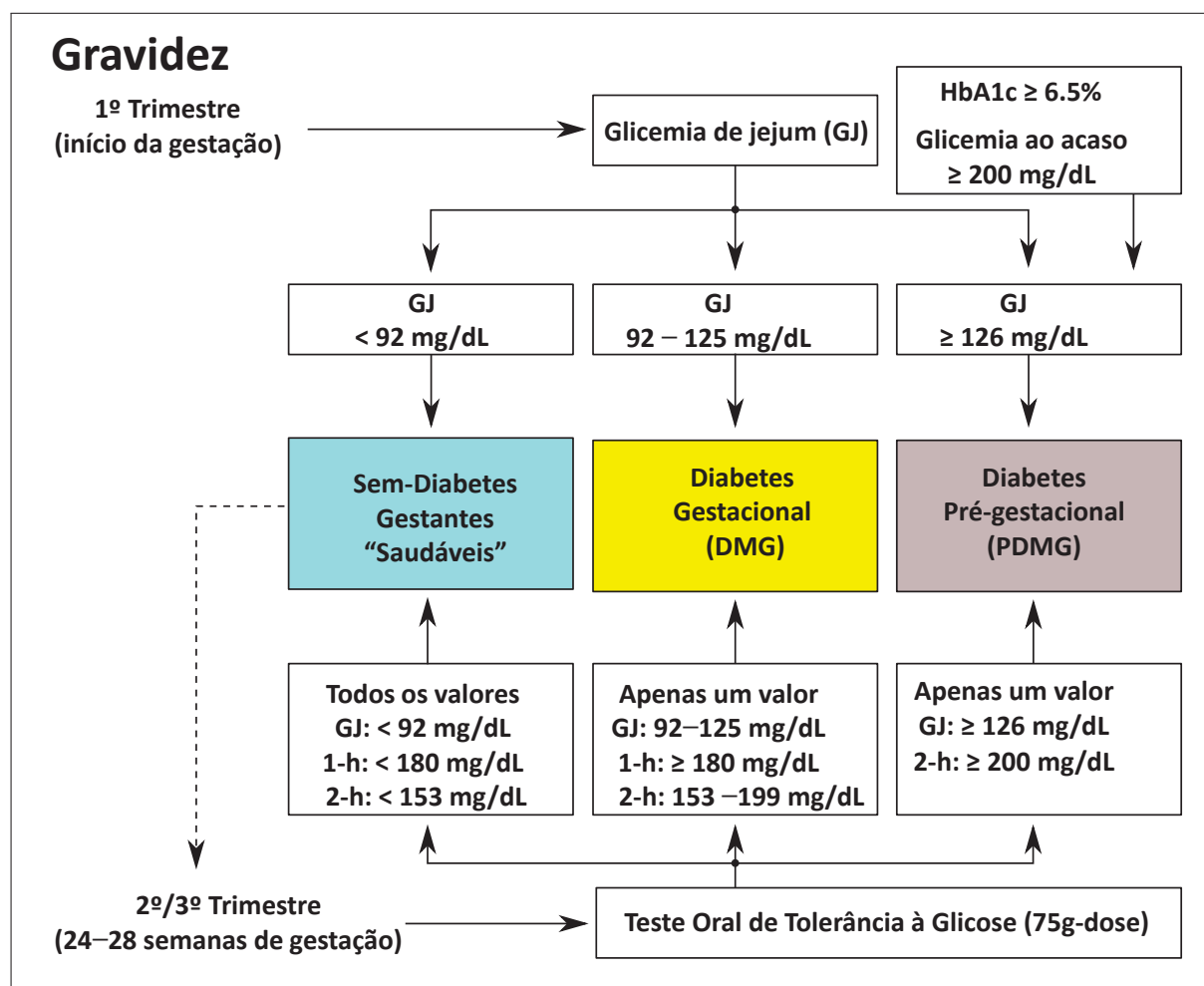
Glicemia em jejum entre a 24ª a 28ª semana de gestação			
	IADPSG-HAPO	IADPSG-WHO	
Diagnóstico	GDM	GDM	PGDM
Jejum	92 (5.1)	92 – 125 (5.1 – 6.9)	126 (7.0)
Após ingestão oral de 75g glucose (dextrose)			
1-hora	180 (10.0)	180 (10.0)	
2-horas	153 (8.5)	153 – 199 (8.5 – 11.0)	200 (11.1)

Em parênteses as concentrações glicêmicas em mmol/L.

São considerados para o diagnóstico, com qualquer critério, apenas uma medida com concentração igual ou superior aos pontos de corte apresentados.

PGDM, diabetes preexistente, prévio à gestação ou diabetes franco (ou manifesto).

Figura 4 – Fluxograma para diagnóstico do diabetes mellitus gestacional segundo a Organização Mundial da Saúde, adotado pelo Brasil.



GJ, glicemia de jejum; HbA1c, hemoglobina glicada fração A1c, 1-h, glicemia após 1 hora da tomada de 75-g de glicose e 2-h, glicemia 2 horas após a carga de glicose.

início da gestação (primeiro trimestre), os critérios para identificação do diabetes **PDMG**; ou diabetes manifesto, ou diabetes franco) são similares aqueles aplicados a todos, na ausência da gravidez. Gestantes com glicemia de jejum <92 mg/dL deverão ser testadas com o teste oral de tolerância (dose de 75-g de glicose) no período de 24–28 semanas de gestação.

Para os critérios de corte apresentados dos marcadores glicêmicos, basta a alteração de um deles para que o diagnóstico seja estabelecido.

Adaptado de OPAS e SBD E WHO 2013-2104

Os critérios apresentados na Tabela 3 são os mais utilizados em diferentes países. É importante ressaltar que não há um consenso global quanto aos critérios para o **DMG**, como observado na Tabela 2 e o rastreamento para o **DMG** também não é consensual. Inicialmente, foi proposto que somente gestantes classificadas como de risco alto (ver Tabela 1) fossem triadas para o **DMG**, a partir da primeira consulta (SWEETING *et al.*, 2016). A primeira manifestação da força tarefa para ações preventivas dos Estados Unidos U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) em 2008 foi contrária à triagem (*screening*) para o **DMG**, concluindo à época que “as evidências de benefícios às gestantes eram insufici-

entes (Evidence Report/Technology Assessment Number 210 Screening and Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus Executive Summary AHRQ Pub. No. 12(13)-E021-1 October 2012).

Com as evidências consolidadas pelo estudo [HAPO](#) e também por outros estudos assemelhados, o crescente aumento da obesidade, importantes sociedades científicas e organismos internacionais envolvidos no estudo de Diabetes, recomendam, no presente a investigação do [DMG](#) no início da gestação.

A Sociedade Brasileira de Diabetes ([SBD](#)) em sua mais recente diretriz, aceita os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde (2013) e recomenda que a investigação do diabetes e do [DMG](#), deve iniciar na primeira consulta pré-natal ([SBD](#), 2017).

A Figura 4 mostra a sequência recomendada, por diferentes organismos nacionais e internacionais para o diagnóstico do [DMG](#).

Os critérios propostos no fluxograma apresentado na Figura 4, tem respaldo no estudo [HAPO](#), consolidados pelo International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups ([IADPSG](#)) e pela Organização mundial de saúde ([OMS](#)).

A partir do ano de 2017, múltiplas instituições brasileiras como a Sociedade Brasileira de Diabetes, o Ministério da Saúde ([MS](#)) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia ([FEBRASGO](#)), com suporte da Organização Pan-Americana da Saúde ([OPAS](#)) passaram a adotar e recomendar os critérios descritos anteriormente.

A frequência do [DMG](#), em diferentes populações, foi radicalmente ampliada, com a adoção de critérios diagnósticos com base no estudo [HAPO-IADPSG](#). Critérios diagnósticos anteriores a 2010 (ver Tabela 2) eram comparativamente mais conservadores. O efeito dos “novos critérios”, também foi diferente entre as populações.

A prevalência do [DMG](#) na Austrália e Índia, não apresentaram alteração relevante com os critérios adotados após o estudo [HAPO](#). No entanto, na Espanha e nos Emirados Árabes Unidos, as modificações nos critérios diagnósticos ampliaram o número de [DMG](#) em >3 e >3,5 vezes, respectivamente, como descrito por [Brown e Wyckoff \(2017\)](#).

A Figura 5, sumariza a prevalência do [DMG](#) em diferentes países e regiões aplicando os critérios propostos pelo [IADPSG - HAPO](#) e [IADPSG - World Health Organization \(WHO\)](#).

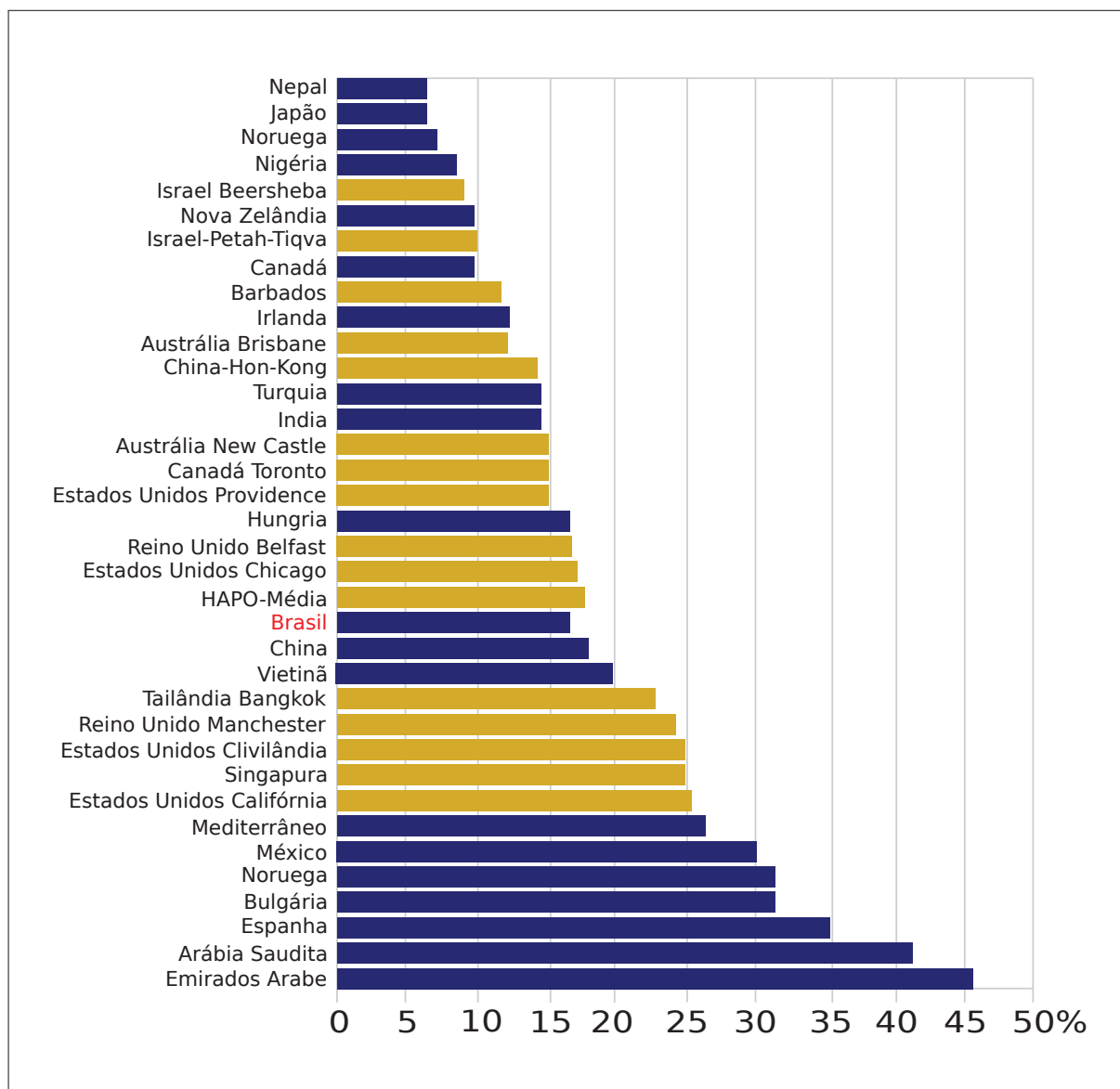
No Brasil um único estudo envolvendo cerca de 5000 gestantes estabelece a frequência do DMG. Em 2015 Trujillo *et al.* (2015) revisitaram estudo do Estudo Brasileira de Diabetes Gestacional Brazilian Gestational Diabetes Study (EBDG), uma coorte de 5564 gestantes de 20 anos de idade ou mais, e período gestacional entre 20 e 28 semanas, coletadas entre 1991 a 1995 Schmidt *et al.* (2001).

A análise desta coorte, que contemplava seis capitais brasileiras (Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus), com as seguintes características étnicas: majoritárias de 44,9% de brancos, miscigenados 41,1% e 13,6% de negros, com os critérios IADPSG mostrou uma prevalência do DMG de 18,0% (IC95%, 16,9 – 19,0%).

A prevalência do DMG nesta coorte, com os critérios anteriores, preconizados pela OMS até 1999, foi 7,1% (95%IC, 6,4 - 7,95), o que caracteriza um aumento na prevalência do DMG superior a 2,5 vezes, apenas considerando os novos critérios atuais (SCHMIDT *et al.*, 2001; TRUJILLO *et al.*, 2015).

Portanto, o Brasil não disponibiliza novos estudos quanto a prevalência do DMG desde 1999.

Figura 5 – Prevalência do diabetes mellitus gestacional utilizando o critério diagnóstico IADPSG-WHO e IADPSG-HAPO.



A prevalência do DMG com critério diagnóstico segundo IADPSG-WHO (barras azuis) ou IADPSG-HAPO (barras amarelas), em porcentagem, para diferentes países (regiões), está representada comparativamente.

A frequência descrita para a população brasileira 12,3-12,9 (18 %) está em destaque.

Adaptado de (BROWN; WYCKOFF, 2017).

2.4 PROCESSAMENTO DE DADOS

Anterior a era computacional, os dados eram armazenados em fichas de papel em seguida organizados alfabeticamente e guardados em arquivos metálicos. Com a popularização do computador esses dados necessitavam serem digitalizados e o paradigma de armazenamento foi transportado para os computadores, onde os arquivos computacionais que faziam armazenamento em fitas magnéticas guardavam as informações em pastas que anexavam os registros em forma sequencial. Este formato de arquivo foi denominado

de arquivos sequenciais, onde para cada acesso a um registro, as fitas magnéticas eram rebobinadas (RAMAKRISHNAN; GEHRKE, 2003).

Posteriormente surgiram os discos magnéticos e os arquivos eram acessados de forma aleatória com maior velocidade, os bancos de dados criados nesse sistema eram denominados arquivos de acesso direto ou indexados, e os registros eram encontrados a partir de um índice.

Em 1959, em reunião em Washington DC, foi criada uma linguagem apropriada para dados comerciais. O propósito da reunião era discutir a necessidade de uma linguagem geral, direcionada para serviços dentro de dados comerciais (DEURSEN; MOONEN, 1999).

Um marco importante foi a conferência *Conference on data system languages* (CODASYL) onde a linguagem de programação *Common Business Oriented Language* (COBOL) foi estabelecida como Linguagem padrão pelo *American de Padrões Nacionais* (ANSI) e *International Organization for Standardization* (ISO) (SUMATHI; ESAKKI-RAJAN, 2007).

Na CODASYL foi estruturada a tecnologia de banco de dados onde foi determinado que estes deveriam ter um sistema gerenciador de dados Sistema de Gerenciamento de Banco de Dados (SGBD) e uma linguagem de exploração, bem como programas adicionais (ROB *et al.*, 2009).

A *International Business Machines* (IBM) empresa Norte Americana, propôs o modelo de dados hierárquico, e posteriormente o modelo em rede. Estes modelos não se mostraram adequados pois não permitiam o relacionamento entre tabelas do banco de dados.

Na década de 1970, Edgar F. Codd, da IBM propôs um modelo relacional. Para linguagem de exploração foi proposto a *Structured English Query Language* (SEQUEL) que posteriormente passou a se chamar *Structured Query Language* (SQL), onde a linguagem SQL seria uma linguagem exploratória de banco de dados universal e todos os bancos de dados deveriam suportar os comandos dessa linguagem. Então surgiram diferentes bancos de dados proprietários, como o Oracle, IBM, DB2 e SQLServer, bem como as opções gratuitas MySQL utilizando a padronização ANSI e ISO (MELTON, 2006).

Em 2016 o MySQL foi vendido para a Oracle, onde programadores que trabalhavam

no MySQL passaram a desenvolver o MariaDB, banco de dados que tem as mesmas características do MySQL mas é disponibilizada como open-source. No presente, como exemplos de programas livres temos o MariaDB, o PostgreSQL e o Firebird (EGEA; DANIA, 2017).

Com o avanço do conhecimento científico e o aumento da capacidade de armazenamento e análises de dados, a utilização das informações contidas em banco de dados passou a ser uma fonte relevante para a pesquisa (RICOS *et al.*, 2004). Os dados podem revelar características de uma determinada população ou o comportamento de um processo patológico no ambiente estudado (HUDSON, 2007).

A análise de dados laboratoriais, denominado possibilita o cruzamentos dos múltiplos parâmetros disponíveis, o que permite identificar marcadores de prevalência ou relevância, bem como gerar índices de alerta para identificação e monitoramento de fatores de risco populacionais (CALVA; LEHMAN, 2008).

Embora disponíveis e estocados desde muitos anos em nossas instituições de saúde, os dados de parâmetros diagnósticos, apresentaram dificuldades de análises durante muitas décadas. Entre os elementos que dificultam as análises, é relevante mencionar que o desenvolvimento da informática no Brasil é ainda carece de profissionais voltados à área da saúde. Outro elemento, que tem dificultado a exploração dos bancos de dados laboratoriais está na necessidade de programas computacionais amigáveis, com facilidade de uso e aquisição de informações, por profissionais de saúde, que necessariamente não tem formação específica na área.

O grande volume de dados requer análises computacionais automáticas para captura e análises de interesse (CIOS; MOORE, 2002). Este é outro desafio no emprego de processos de informática para a descoberta novas informações, utilizando bancos de dados (BENNETT; DOUB, 2011).

As diferentes linguagens com que são construídos os bancos de dados, frequentemente obsoletas e pouco flexíveis, são barreiras que precisam ser vencidas para o uso destas informações arquivadas in sílico (TAPAK *et al.*, 2013).

Outro elemento a ser destacado para a análise de extenso volume de dados, é a necessidade de programas inteligentes, que propiciem análises automáticas, com mínima intervenções humanas (HADJI; DEGOULET, 2016).

A Informática em Saúde está em seus primórdios no conceito de “Big Data” (análise de grande volume de dados), e contempla um potencial para o processamento da informação. Neste contexto a mineração e análise de dados estão sendo utilizados como suporte para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento do paciente, em síntese colaborando positivamente para restaurar a saúde de doentes em múltiplos processos patológicos (MANYIKA *et al.*, 2011).

A Informática em Saúde combina a ciência da informação com a ciência da computação no domínio dos cuidados de saúde (MARIN, 2006) . Múltiplas áreas correlatas à informática em saúde, vem se desenvolvendo com destaque à Bioinformática, Diagnóstico por Imagem, Informática Clínica e a Informática em Saúde Pública (HOWE *et al.*, 2008).

A ênfase da pesquisa em Informática da Saúde está centrada nos dados. Em sua tese de doutorado, Shortliffe (1976) foi o pioneiro no desenvolvimento de sistema especialista para identificar as bactérias causadoras de infecções graves, e para recomendar antibiótico terapias mais eficientes, com a dose ajustada para o peso corporal do paciente. Múltiplos trabalhos seguiram esta linha de ação (WINKEL, 1989).

Atualmente com o aumento e a capacidade de armazenamento de informações, em especial na área médica e diagnóstica possibilitou as instituições armazenar em suas bases de dados registros contendo preciosos dados sobre seus clientes, onde durante o preenchimento do cadastro, são colhidos dados para a elaboração do perfil do cliente (DEMCHENKO *et al.*, 2013).

Outro desafio importante é transformar dados coletados em grande volume em conhecimento (HOWE *et al.*, 2008). É neste contexto que surge o conceito de Knowledge Discovery in Databases (KDD); descoberta de conhecimento em banco de dados, composto de teorias e ferramentas computacionais capazes de extrair informações úteis de grandes bases de dados (BERNER, 2007).

A definição do termo *Knowledge Discovery in Databases* (KDD) foi introduzida por Fayyad *et al.* (1996). Como parte de um processo ainda mais amplo de Data Mining (mineração de dados). Estabelecendo que o KDD é o processo, não trivial, iterativo que se repete diversas vezes para se chegar a um resultado, iterativo e com múltiplos estágios que manipula e transforma os dados visando descobrir padrões relevantes, para extração de informações implícitas, previamente desconhecidas e potencialmente úteis, a partir dos

dados armazenados em um banco de dados (KAUR; WASAN, 2006). O benefício de tecnologia de informação aplicado à saúde é bem conhecido (KULIKOWSKI; GEISSBUHLER, 2008).

Diversos estudos como o apresentado por Chaudhry *et al.* (2006) já relataram benefício em intervenções e melhora na tomada de decisão clínica, educação de pacientes e profissionais da saúde (DOWNING, 2001).

Com o surgimento de novas tecnologias de dispositivos móveis as tecnologias da Informação e comunicação voltadas para a área da saúde incorporaram diversas ferramentas que apoiam a estruturação e a organização dos dados e informações, possibilitando o armazenamento, processamento, acesso e compartilhamento dos mesmos, seja pelos diversos profissionais envolvidos na assistência, bem como, pelo próprio paciente (GARG *et al.*, 2005).

Os sistemas baseados em tecnologia móveis como *Personal Digital Assistant* (PDA), celular, tablet ou smartphone, são caracterizados por poder de processamento, armazenamento local, acesso à tecnologia de transmissão de dados como Wifi (Wireless Fidelity) e Bluetooth, dotados de sistema operacional adaptado às suas especificações de hardware (MOGOBA *et al.*, 2018). Destacam-se o fenômeno das tecnologias de smartphones, e a utilização de aplicativos móveis entre a população mundial. Os aplicativos são conceituados como um conjunto de ferramentas desenhado para realizar tarefas e trabalhos específicos (GARRETT; JACKSON, 2006).

Os dispositivos móveis, em especial, os aplicativos móveis, visam atender o acesso das pessoas à informação e ao conhecimento, sem restrição de tempo e espaço. A possibilidade da queda de barreiras de tempo e espaço permite também novas formas de comunicação. Tais características agregam valor estratégico para a nova sociedade da Era da Informação (SMORDAL; GREGORY, 2011).

Atualmente, é possível constatar o crescente uso de tecnologias e aplicativos móveis em saúde que estão colaborando para a construção de uma nova modalidade de assistência em saúde, no qual as informações referentes à saúde das pessoas se fazem oportunas e onipresentes (ORTON *et al.*, 2018).

ESTRUTURA DO TRABALHO

PARTE I

Análises em banco de dados e estudos associados aos critérios diagnósticos do diabetes mellitus gestacional.

- Prevalência do diabetes mellitus gestacional no início da gestação,
- Prevalência do diabetes mellitus gestacional entre as 24 e 28 semanas da gestação,
- Intervalo de Referência para glicemia em jejum.

PARTE II

Desenvolvimento de softwares e estratégias para o diagnóstico e monitoramento do diabetes mellitus gestacional.

- d-GDM, software para auxílio diagnóstico do diabetes gestacional,
- software para geolocalização,
- Envio automático de mensagens para controle glicêmico.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Paraná sob o nº CAAE: 39460414.0.0000.0102 (Anexo [A](#)).

3.1 OBTENÇÃO DOS REGISTROS DE MARCADORES GLICÊMICOS DO BANCO DE DADOS DO LABORATÓRIO MUNICIPAL DE CURITIBA

Os registros do banco de dados do Laboratório Municipal de Curitiba ([LMC](#)), gerido pela Prefeitura da cidade é um laboratório terciário, altamente automatizado e conta com controle de qualidade interno e externo. O [LMC](#) realiza cerca de 450.000 exames por mês.

A população atendida pelo [LMC](#) são moradores da Cidade de Curitiba. A composição da população é estimada majoritariamente em 85% Euro-brasileiros, 13% Afro-brasileiros, através de auto-designação. Foram obtidos no [LMC](#) 680.000 registros de pacientes não identificados.

Os registros brutos foram obtidos em forma de texto, *Comma Separated Values* ([CSV](#)), ou seja dados separados por vírgula.

Os registros foram pré-processados, para organizar, remover dados redundantes e reconhecer padrões, e, harmonizar os textos. Na sequência, os registros foram limpos, em processo que remove dados incompatíveis, inconsistentes e promove o cruzamento de dados oriundos de diferentes arquivos. Este processo foi realizado com o editor de códigos, Visual Studio Code (Microsoft open source), bem como com as ferramentas Shell Script, Stream Editor ([SED](#)), expressões regulares e a linguagem AWK, sendo todos os elementos citados são nativos do Sistema Operacional Linux.

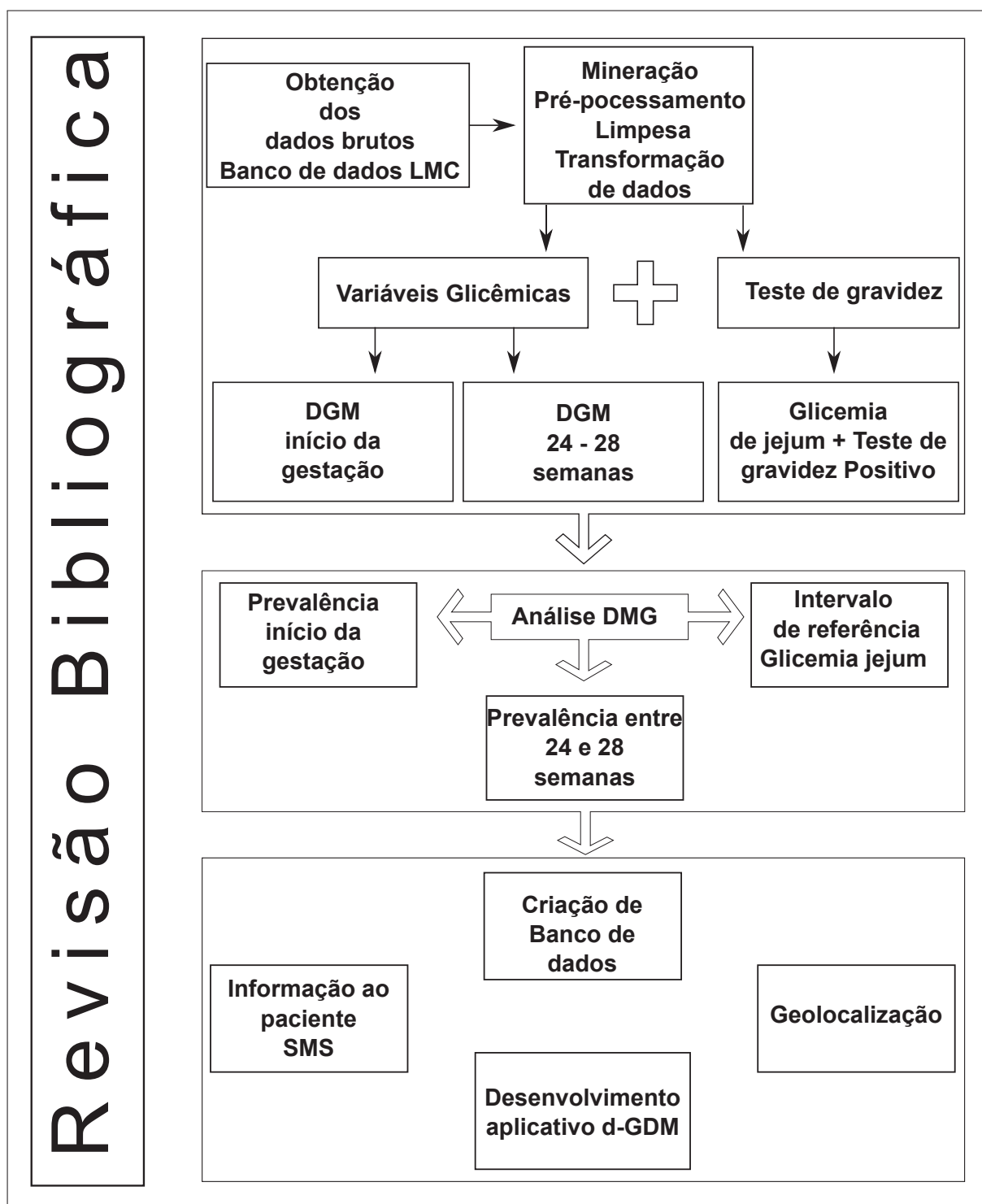
A de fase de transformação dos dados compreende o processo de converter os registros na forma de arquivos textos, com os elementos separados por vírgulas, em uma tabela com colunas organizadas apropriadas às análises estatísticas. Para esta fase, utilizamos o programa “CrosTab” cuja listagem se encontra no Apêndice [A](#).

A partir desta fase, os registros estruturados em planilhas de cálculo, exportadas para o programa LibreOffice Calc. Estas planilhas foram utilizadas nos programas de esta-

tística empregados na sequência.

O fluxograma da Figura 6 ilustra as principais fases do tratamento dos registros para este trabalho.

Figura 6 – Fluxograma do tratamento dos registros do banco de dados utilizados no projeto.



3.1.1 Registros de Diabetes Mellitus Gestacional no início da gestação

O LMC não tem codificação para caracterizar gestantes no início da gestação. Estas dão entrada como pacientes não-gestantes.

Para obter a glicemia em jejum de gestantes no início da gestação, foi desenvolvida a estratégia de atrelar os resultados da glicemia em jejum a presença de teste de gravidez positivo, obtidos na mesma data.

A obtenção foi realizada utilizando o sistema de filtro do próprio programa de informática do LMC, seguido das etapas apresentadas no Fluxograma na Figura 6. Foram filtrados 39.455 registros que contemplam a glicemia em jejum, teste de gravidez positivo e idade das pacientes obtidas na mesma data, representando portanto a glicemia em jejum o período do diagnóstico inicial da gravidez.

O tempo de gestação, com base no histórico do LMC para testes de gravidez positivos e concentração de beta-HCG no soro, foi estimado em inferior a 12 semanas (< 3 meses), mais precisamente com uma média de $7,8 \pm 2,8$ semanas de gestação.

3.1.2 Registros de Diabetes Mellitus Gestacional no período de 24 – 28 semanas gestação

O banco de dados do LMC tem um padrão específico que identifica o teste oral de tolerância à glicose para a gestação. O LMC utiliza os critérios descritos na Figura 4.

Foram coletas neste período gestacional de 24 – 28 semanas de gestação o registro de 61.242 pacientes, após o processamento descrito no Fluxograma da Figura 6, com glicemia em jejum, 1 hora e 2 horas após ingestão oral de 75g de glicose, bem como a idade das gestantes. Outras informações das gestantes não estão disponíveis no mesmo banco de dados.

3.2 QUANTIFICAÇÃO DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS

3.2.1 Glicemia

A glicemia foi quantificada no plasma (NaF-Na₂EDTA; BD Vacutainer), utilizando método da hexoquinase-UV automatizado no sistema Cobas C502 (Roche Diagnóstica), seguindo o protocolo, calibrador e controles fornecidos pelo fabricante do reagente (Roche Diagnóstica).

O coeficiente analítico (CVa) intraensaio (na corrida) foi CVa 0,9%, e para o interensaio (“entre as corridas”), observado no Controle de qualidade(CQ) interno do LMC foi CVa inferior a 2,0% para concentrações de 80-140 mg/dL e o CVa interensaio considerado adequado é $\pm 2,2 \%$ (SACKS et al., 2012).

3.2.2 Beta-HCG

O teste imunológico para gravidez foi realizado no soro, utilizando ensaio eletroquimioluminescente (automatizado no Cobas Elecsys, Roche Diagnostica) que detecta a gonadotrofina coriônica humana intacta mais a subunidade beta ($HCG+\beta$).

Mulheres na ausência de gravidez apresentam no teste $HCG+\beta$, concentrações inferiores a 5 mUI/mL. O teste tem sensibilidade de detectar a gravidez, após cerca de três semanas da concepção, ou cerca de cinco dias após o atraso menstrual ou mesmo, 25 dias após a relação. Os primeiros sintomas da gravidez iniciam após a 5ª ou 6ª semanas de gestação.

A Tabela 4 mostras os valores encontrados nos diferentes tempos gestacional.

Tabela 4 – Valores esperados encontrados no protocolo Cobas Elecsys $HCG+\beta$

Semanas de gestação	mUI/mL de $HCG+\beta$	
	Mediana	Percentil
3	17,5	6 – 71
4	141	10 – 750
5	1398	217 – 7138
6	3339	158 – 31795
7	39759	3697 – 163-563
8	90084	32065 – 149751
9	106257	63803 – 151410
10	85172	46509 – 186977
12	66676	27832 – 210612
14	34440	13950 – 62530
15	28962	12039 – 70971
14	23930	13950 – 62530
16	20860	9040 – 56451
17	20860	8175 – 55868
18	19817	8099 – 58176

Fonte: Protocolo do fabricante Cobas Elecsys $HCG+\beta$, (2018-08, V 18.0 English).

3.3 PROCESSAMENTO DE DADOS - INFORMÁTICA

Para a preparação dos arquivos para a análise foi necessário um pré-processamento dos dados obtidos no [LMC](#), para remover dados redundantes, organização, reconhecimento de padrões em texto, fazer limpeza de dados espúrios, junção de arquivos oriundos de diferentes fontes e remoção de dados incompatíveis, inconsistências e cruzamento de dados oriundos de tabelas diferentes. Para isso foi utilizado um editor de códigos Visual Studio Code e as ferramentas Shell Script, SED, expressões regulares e a linguagem AWK nativas do Sistema Operacional Linux. Também foi desenvolvida a ferramenta CROSTAB apresentado no Apêndice [A](#).

As características próprias de segurança do sistema, para que não ocorram alterações nos registros após a liberação dos exames, bases de dados laboratoriais, comportam-se como repositórios de dados e pela característica em que são organizados, não favorecem a geração de relatórios, dificultando o trabalho de pesquisadores e técnicos, para tanto é necessária uma reorganização de dados.

Para reorganizar os dados uma ferramenta foi desenvolvida, a qual denominamos CROSTAB cuja listagem se encontra no Apêndice [A](#). Essa ferramenta desenvolvida utilizando a linguagem PHP e está incorporada ao programa de gestão laboratorial desenvolvido neste trabalho.

Para o processamento de dados foi empregado um microcomputador com processador Intel® core(TM) I5-3770s 3.1 GHz, 16 GB de memória de acesso aleatório, sistema operacional Linux Mint 18.3 o servidor web Apache, banco de dados MariaDB e para a programação foi instalado PHP.

A interface de usuário foi desenvolvida na linguagem de programação php em conjunto com Hypertext Markup Language ([HTML](#)), javascript, Cascading Style Sheets ([CSS](#)) e Ajax. Preferencialmente foram utilizadas ferramentas computacionais livres, de código aberto (opensource) por serem ferramentas sem custo, robustas e confiáveis e pela disponibilidade.

Para programação também foram utilizadas Application Programmig ([API](#)) que é um conjunto de rotinas e padrões de programação para acesso a um aplicativo de software ou plataforma baseado na Web.

A interface de usuário faz ligação entre ações do usuário com reflexo no banco de dados, para toda as tabelas foi desenvolvido um sistema de criação, leitura, atualização e exclusão.

O sistema completo, é composto de 177 pastas contendo 1.062 arquivos, utilizando 25 MB de espaço em disco. Para criar o ambiente de desenvolvimento foram instalados os programas livres como servidor optamos pelo Apache, e banco de dados optamos por MariaDB que utiliza a linguagem exploratória SQL segue a padronização ANSI e ISO, para o desenvolvimento de programas para web foi instalada a linguagem PHP versão 7.0.

Os registros foram obtidos diretamente no banco de dados do LMC, para evitar colapso no sistema, a extração foi fracionada, sendo obtidos 680.000 registros, de usuários não identificados, para serem utilizados na pesquisa.

3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A normalidade de variáveis contínuas foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnof.

Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão se apresentaram distribuição normal ou mediana e intervalo interquartil (25% – 75%) naquelas sem distribuição normal.

Análise de correlação linear (Pearson ou Sperman) foram aplicadas, conforme apropriado. Variáveis discretas foram apresentadas como porcentagem, e o intervalo de confiança (95%IC) para frequências foi calculado.

O cálculo do intervalo de referência foi realizado com o programa MedCalc, utilizando a opção não-paramétrica proposta pela diretriz *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) C28-A3.

Foi utilizado para as análises estatísticas o programa MedCalc versão 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) e a probabilidade menor que 5% ($P < 0.05$) foi considerado significativo para todas as análises.

Parte I

Análises em banco de dados e estudos associados aos critérios diagnósticos do diabetes mellitus gestacional.

Apresentado na forma de artigo, com informações e comentários adicionais encontrados nos artigos submetidos.

- Prevalência do diabetes mellitus gestacional no início da gestação.
- Prevalência do diabetes mellitus gestacional entre as 24 – 28 semanas da gestação.
- Intervalo de Referência para glicemia em jejum.

4 PREVALÊNCIA DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NO INÍCIO DA GESTAÇÃO.

“Estimativa da disglícemia no início da gestação em uma população brasileira”

Estimation of dysglycemia in early pregnancy in a Brazilian population

Running title: Dysglycemia in early pregnancy

Autores

Waldemar Volanski^{1,2}, Adriana Telegiski¹, Claudio H de Mello Gonçalves^{1,2}, Emanuel M de Souza³, Dayane Alberton¹, Fabiane G de Moraes Rego¹, Glaucio Valdameri¹, Geraldo Picheth^{1*}

¹ Post-graduate Program in Pharmaceutical Science, Federal University of Parana, Curitiba, Parana, Brazil.

² Laboratory Division, Curitiba City Hall, Curitiba, Parana, Brazil. ³ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Federal University of Parana, Curitiba, Parana, Brazil.

Keywords: diabetes screening; pregestational diabetes; hypoglycemia; gestational diabetes; preexisting diabetes

4.1 INTRODUÇÃO

A disglycemia, qualquer alteração na glicose sérica/plasmática, é a alteração mais comum durante a gravidez (COUSTAN *et al.*, 2010). A prevalência do Diabetes mellitus Preexistente (PDMG) e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) tem crescido em muitas populações (COTON *et al.*, 2016).

A identificação das gestantes com PDMG e DMG, bem como a hipoglicemia, tem potencial para identificar gestantes de risco, com benefícios à gestante e ao serviço público de saúde como o SUS (MCINTYRE, 2013).

O estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study* (HAPO) explicitamente demonstrou os efeitos adversos para a mãe e o feto, com reflexos futuros, após a gestação, para ambos (LOWE *et al.*, 2018).

As diretrizes de maior aceitação global focam o diagnóstico do DMG durante o segundo e terceiro trimestres (24–28 semanas de gestação) (WEXLER *et al.*, 2018).

A triagem para disglycemia em estágios iniciais da gestação realizado no primeiro trimestre é controverso (The-Expert-Committee-on-the-Diagnosis-And-Classification-of-Diabetes-Mellitus, 1995). Concentrações de glicose em jejum entre 92–125 mg/dL, adotados pela Organização Mundial da Saúde, seguindo os critérios propostos pelo estudo da *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), para atribuir o diagnóstico de DMG, tem sido criticado por apresentar predição pobre sobre o período de 24–28 semanas de gestação (SBD, 2017).

No Brasil, as diretrizes SBD recomendam que é ideal investigar o Diabetes mellitus Preexistente (PDMG) e DMG na primeira consulta (SBD, 2017) e a utilização do critério em uma etapa do IADPSG (WEXLER *et al.*, 2018; World Health Organization, 2013).

Na cidade de Curitiba, o serviço público que atende gestantes, recomenda a glicemia em jejum universal no primeiro trimestre. Apesar disto, não é fácil acessar os dados referentes à disglycemia no primeiro início de gestação em muitos serviços. Estas pacientes, dão entrada no banco de dados, frequentemente sem a informação que são gestantes ou mesmo sobre o período gestacional.

Desenvolvemos uma nova abordagem para capturar as informações da glicemia em jejum no início da gestação. Avaliamos os dados da glicemia obtidos no mesmo momento

da realização de teste de gravidez positivo. Esta glicemia representa o status glicêmico do início da gestação.

4.2 MÉTODOS

Uma amostra contendo 39.455 registros, representando dados coletados por cinco anos do Laboratório Municipal de Curitiba (LMC), foi analisada. Detalhes da amostra estão na sessão Material e Métodos, bem como as metodologias para quantificação da glicose e teste imunológico da gravidez.

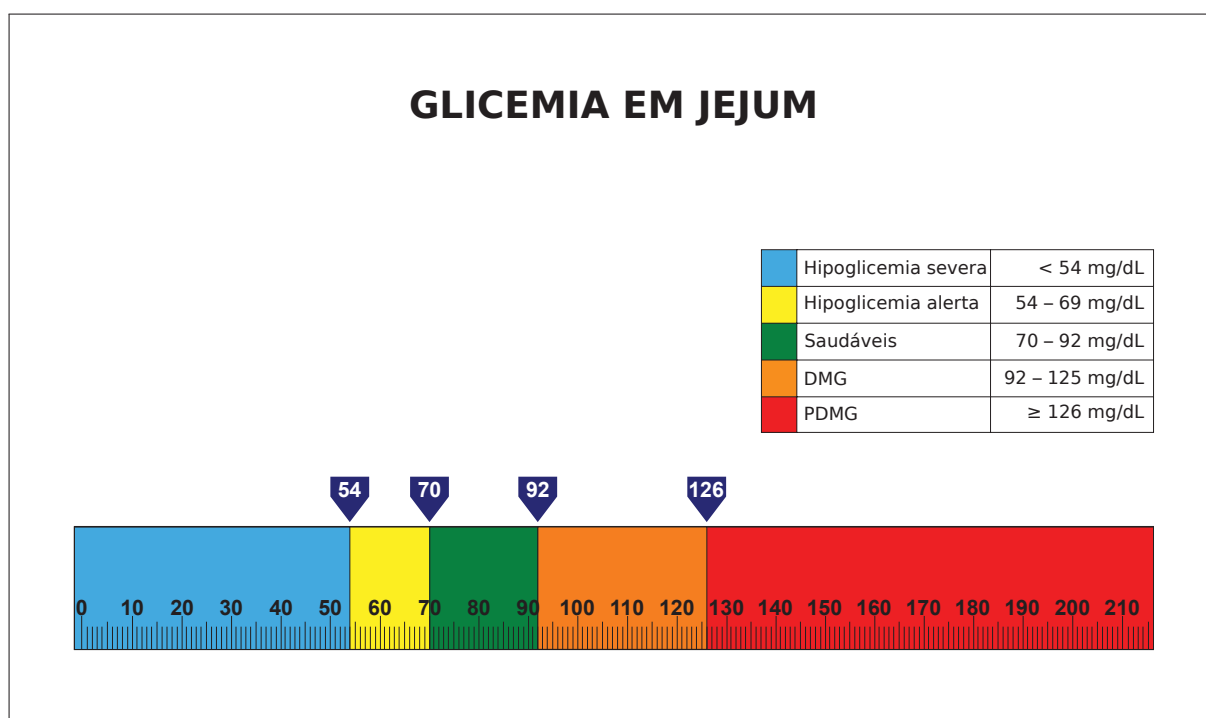
A estrutura do banco de dados utilizado não possibilitou a coleta de informações além da glicemia de jejum, teste de gravidez e idade das pacientes. O período de gestação foi estimado em $7,8 \pm 2,6$ (inferior a 12) semanas de gestação, segundo os protocolos do serviço de atendimento às gestantes e as concentrações de b-HCG no sangue, obtidos no LMC.

O programa MedCalc versão 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica) foi utilizado em todas as análises. Uma probabilidade inferior a 5% ($P < 0,05$) foi considerada significativa em todas as análises.

4.3 RESULTADOS

A glicemia de jejum no início da gestação foi classificada em seis grupos, segundo critérios consistentes estabelecidos previamente. Os grupos são (a) hipoglicemia clinicamente significativa ou severa (MCINTYRE *et al.*, 2016; TRUJILLO *et al.*, 2015); (b) hipoglicemia alerta (EGAN *et al.*, 2017; WEXLER *et al.*, 2018), (c) “saudáveis”, glicemia não associada à disglícemia (NEGRATO *et al.*, 2010; SEABRA *et al.*, 2015; TRUJILLO *et al.*, 2015), (d) DMG, diabetes gestacional ou DMG precoce no estudo em tela (NEGRATO *et al.*, 2010; SEABRA *et al.*, 2015; TRUJILLO *et al.*, 2015), (e) PDMG, diabetes pré-gestacional ou preexistente (WEXLER *et al.*, 2018; World Health Organization, 2013) e (f) disglícemia, as frequências combinadas da hipoglicemia severa, DMG e PDMG combinadas. A Figura 7 apresenta os critérios de classificação empregados de forma pictórica.

Figura 7 – Concentrações de glicemia de jejum com valores de corte que caracterizam os grupos em estudo.



Fonte: O autor.

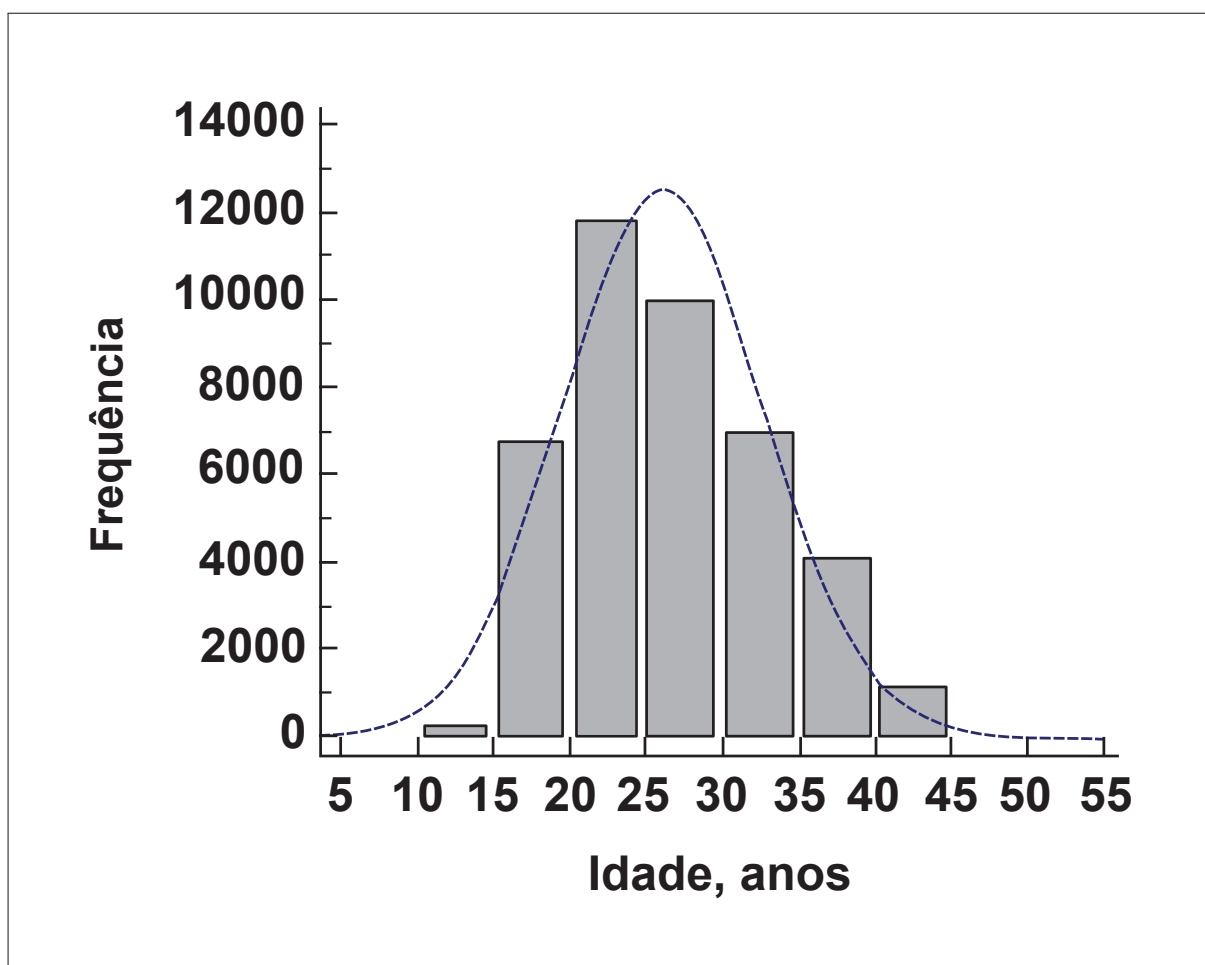
A “régua” caracteriza a escala com os critérios da glicemia potencialmente associados à processos disglicêmicos. O termo “saudáveis” é apresentado como expressão de glicemia associada a ausência de processos patológicos característicos de disglícemia.

As gestantes apresentaram idade média de 26 ± 6 anos (amplitude de variação de 12 a 40 anos).

O histograma da distribuição da idade e a associação da idade com os critérios

empregados de classificação da glicemia de jejum são apresentados na Figura 8.

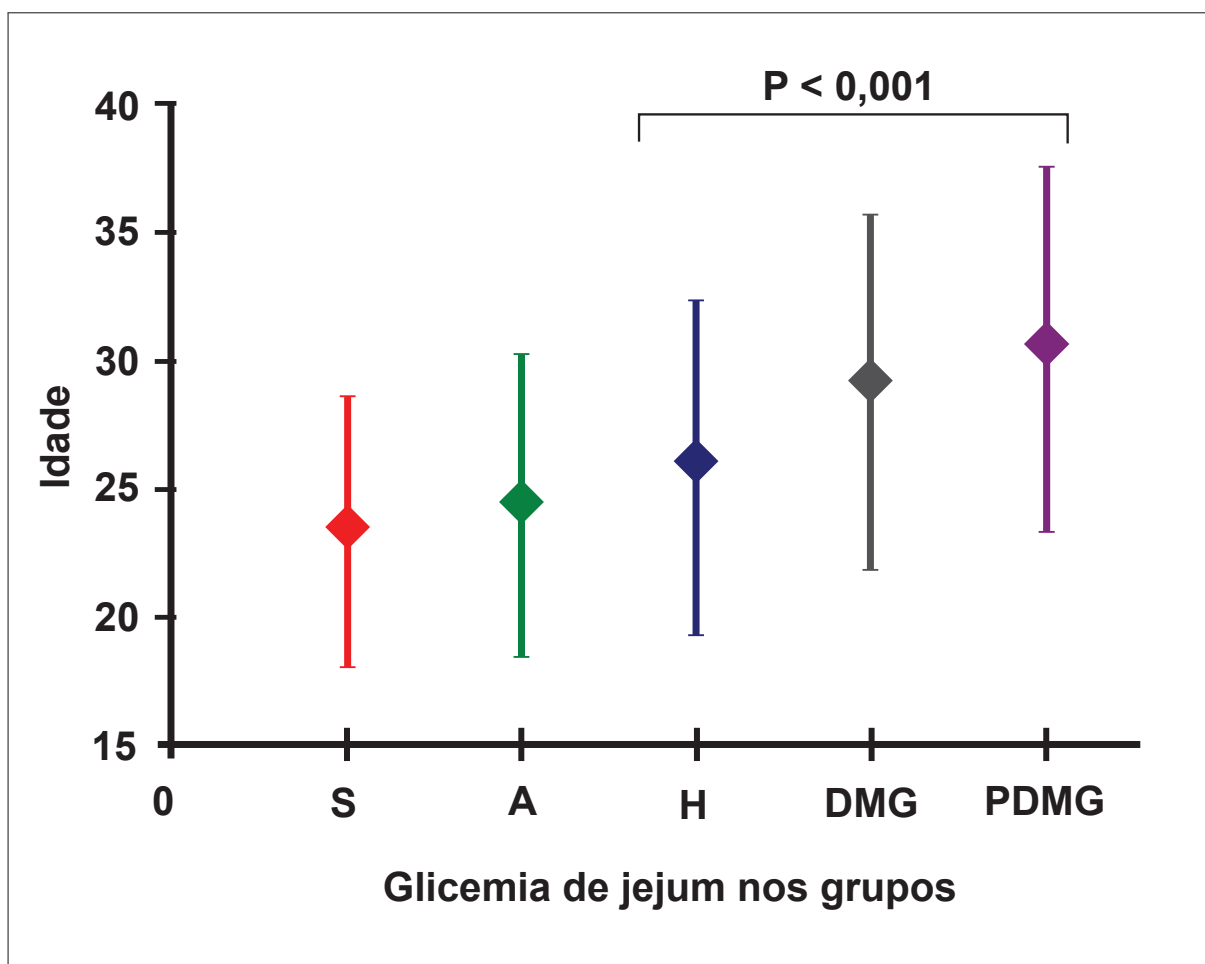
Figura 8 – Distribuição da idade em mulheres com gravidez de diagnóstico recente.



Histograma da distribuição da idade na amostra em estudo (n=39455).

A distribuição é próxima à normal (Kolmogorov-Smirnov, $P > 0,05$). A linha tracejada mostra distribuição normal esperada. A idade média observada foi 26 ± 6 anos (10 – 40 anos).

Figura 9 – Características da idade em mulheres com gravidez de diagnóstico recente.



A idade foi comparada nos grupos em estudo. S, hipoglicemia severa; A, hipoglicemia de alerta, H, "saúdáveis", DMG, diabetes gestacional e PDMG, diabetes pré-existente.

A idade é apresentada como média e 95% do intervalo de confiança (barra vertical).

Idades (média ± desvio padrão) nos grupos:

H (23,3±5,6),

A (24,3±5,8),

H (25,7±6,4),

DMG (28,6±6,9),

PDMG (30,5±7,1).

A idade nos grupos H, DMG e PDMG é significativamente diferente ($P < 0,001$; teste-t Student).

Uma correlação positiva fraca (correlação linear de Pearson) foi observada entre a idade e a glicemia de jejum ($r=0,167$; $P < 0,001$), sugerindo um aumento discreto da glicemia de jejum com o aumento da idade.

As frequências da disglycemia no estágio inicial da gravidez estão apresentados na Tabela 5, bem como os critérios utilizados.

Tabela 5 – Frequência da disglycemia na gestação em período inferior a 12 semanas gestação utilizando com parâmetro a glicemia em jejum.

*Grupos	Critério,mg/dL	n	%	95%IC	**GJ(mg/dL)
Hipoglicemia severa	< 54	16	0,04	0,02–0,07	52 (50-53)
Hipoglicemia alerta	54–69	1966	4,8	4,6–5,0	67 (66-68)
“Saudável”	70–91	33347	85,1	84,7–85,5	80 (76-84)
DMG	92–125	3904	9,5	9,2–9,8	95 (93-100)
PDMG	≥ 126	222	0,56	0,5–0,6	148 (134-191)
Disglycemia***		4,141	10,1	9,8–10,4	–
Todos combinados		39455	100	–	81 (76-86)

Início da gestação < 12 semanas (média 7,8±2,8 semanas de gestação)

*Critérios de classificação com glicemia em jejum, mg/dL

**Glicemia de jejum, mediana (intervalo interquartil, 25% –75%).

O grupo “saudável”, caracteriza gestantes normoglicêmicas, nos parâmetros estabelecidos.

***Disglycemia, frequências da hipoglicemia severa, diabetes gestacional (DMG) e diabetes pré-gestacional (PGDM) combinados. 95%IC, intervalo de confiança de 95%

4.4 DISCUSSÃO

A comparação da idade da gestante e a prevalência dos grupos caracterizados pela glicemia de jejum é apresentada na Figura 9. As classes apresentando hipoglicemia severa, alerta de hipoglicemia, não diferiram de gestantes normoglicêmicas (“saudáveis” ou controles). A presença do DMG e PDMG foram associados à aumento significativo da idade da gestante. O favorecimento do DMG com o aumento da idade, é um fator risco conhecido (Tabela 1, revisão bibliográfica).

O aumento da idade materna é um importante e independente fator adverso para complicações obstétricas (KOO *et al.*, 2012). O risco de complicações associado ao aumento da idade é contínuo, sem um corte definido. As causas desta associação são difusas envolvendo aumento de alterações cromossômicas, alterações na placenta entre outros. Relevante mencionar que a idade média das gestantes vem aumentando globalmente, associado a múltiplos eventos sócio-econômicos e culturais (Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, 2001).

O padrão observado nesta amostra que caracteriza o início da gestação, é similar a outros estudos que confirmam esta característica quando o DMG é analisado entre a 24-28 semanas de gestação Tabela 4.

A hipoglicemia severa (glicemia <54 mg/dL) é um fenômeno raro, prevalência de 0,04%, em gestantes no início da gravidez (Tabela 1).

Apresentamos como hipótese, que estas gestantes podem representar diabéticas tipo 1, que receberam no dia do exame excesso de insulina, não se alimentaram adequadamente ou ambos. Portanto diabéticas que engravidaram. Esta hipótese, é proposta, considerando pertencer a este grupo, mulheres jovens (Figura 1), com maior susceptibilidade pelo diabetes tipo 1, patologia que apresenta maior frequência de hipoglicemia entre os afetados, comparado à outros tipos de diabetes.

Não é possível descartar o efeito da “glicólise in vitro” ou mesmo outros processos patológicos pouco frequentes concomitantes à gestação. A amostra analisa não contempla informações para quaisquer hipóteses consistentes.

O conceito de hipoglicemia de alerta é fluído e impreciso. Trata-se de um padrão glicêmico de menor frequência, quando comparado a mulheres saudáveis, que, no entanto,

não apresentam sintomatologia associada (EGAN *et al.*, 2017; WEXLER *et al.*, 2018).

A frequência observada de hipoglicemia de alerta de 4,8%, é o primeiro relato que conhecemos no diabetes gestacional e certamente para a população brasileira.

A frequência do DMG no início da gestação, 9.5% (9.26–9.8%), observada no estudo, é o primeiro relato para a população brasileira, a nosso conhecimento.

O único estudo consistente brasileiro sobre DMG, foi realizado em 1999 por Schmidt *et al.* (2001) e revisitado em 2015 Trujillo *et al.* (2015), uma prevalência de 18% (16,9-19,0) para gestantes no período de 24-30 semanas de gestação, diagnosticadas com curva glicêmica. Caracterizando, uma diferença de cerca de 80% menor na prevalência do DMG para populações brasileiras. Três considerações podem explicar as diferenças observadas:

Primeiro nosso grupo em estudo foi caracterizado como DMG utilizando apenas a glicemia de jejum. É reconhecido que a curva glicêmica é mais sensível, identifica maior número de diabéticos que a glicemia de jejum (SACKS *et al.*, 2012).

Segundo, gestantes no período entre a 24 – 28 semanas de gestação, apresentam efeito agudo dos hormônios associados à gestação que exercem ação de resistência à insulina, como o hormônio lactogênio placentário. Neste período, as gestantes susceptíveis são diagnosticadas com maior facilidade. Este tópico, nos parece, a explicação de maior consistência para as diferenças apontadas.

Finalmente, a população estudada é diferente. Os resultados observados em nosso estudo devem refletir as características étnicas e de estilo de vida da população da cidade de Curitiba.

A prevalência de 0,56% identificada para o diabetes preexistente ou Diabetes mellitus Preexistente (PDMG) é o primeiro relato a nosso conhecimento para a população brasileira no início da gestação. Este grupo, Diabetes mellitus Preexistente (PDMG), é caracterizado primariamente por portadoras de diabetes tipo 1 e tipo 2, que frequentemente desconhecem sua condição de diabéticas.

A frequência observada de PDMG é similar a outros estudos, com diferentes populações, para as quais são relatadas frequências de 0,2% a 2% (SUGRUE; ZERA, 2018). A comparação com outros estudos é difícil, considerando a multiplicidade de critérios empregados Ozgu-Erdinc *et al.* (2019), estudando população Turca, com os mesmos critérios

empregados em nosso estudo, identificaram 1,25% de **PDMG** e 21% de **DMG**. Para a Arábia Saudita, *Wahabi et al.* (2017) relatam a elevada prevalência de 4,3% de **PDMG** e 24% de **DMG**.

Nosso estudo, aplicando critérios exclusivamente da glicemia de jejum, mostra uma relação do **DMG** e **PDMG** (9,5% vs 0,56%) de 17 vezes. As frequências e quociente apresentados, poderão estabelecer para nossa população fundamento para futuras comparações e identificações da evolução do **PDMG**.

O estudo em tela tem limitações. Mulheres diabéticas de alto-risco, podem ser encaminhadas para avaliação do **DMG** nos estágios iniciais da gestação, o que pode superestimar a prevalência do **DMG** e **PDMG** relatadas. Não foi possível confirmar as concentrações glicêmicas com um segundo teste de glicemia, HbA1c ou mesmo com uma curva glicêmica. Gestantes diabéticas com bom controle glicêmico (normoglicêmicas) não foram identificadas e produzem efeito de subestimar tanto o **DMG** como o **PDMG** em nossa amostra.

O fator que sugere confiabilidade nos resultados obtidos está centrado no tamanho amostral. O elevado tamanho amostral (>39.000) tem o poder de minimizar substancialmente, ou mesmo suprimir, as limitações anteriormente apontadas. Portanto, a resultante entre as limitações e fatores positivos associados ao estudo em tela é fortemente favorável a consistência dos resultados.

Neste estudo, enfatizamos uma abordagem simples para identificar a disglycemia (hipoglicemia severa, **DMG** e **PDMG** nos estágios iniciais da gravidez. A proposta apresentada tem potencial de ser aplicada a outros países ou mesmos serviços de saúde de forma eficaz. A identificação precoce da disglycemia é relevante para prevenir suas reconhecidas complicações, à mãe e ao feto.

4.5 CONCLUSÕES

Combinando a captura no mesmo momento, de registros de glicemia de jejum com o teste de gravidez positivo, pode ser uma forma interessante de identificar a disglycemia em estágios iniciais da gravidez.

A frequência de disglycemia na população brasileira estuda foi 10,1% (9,8–10,4%). Esta informação pode ser útil para o monitoramento contínuo da progressão do diabetes gestacional em uma população específica.

4.5.1 Contribuição dos autores.

Todos os autores confirmam que contribuíram intelectualmente com o conteúdo do trabalho e aceitam completa responsabilidade pelo manuscrito.

4.5.2 Conflito de interesse.

Todos os autores declaram que não tem nenhum conflito de interesse relacionado com o trabalho.

4.5.3 Comitê de Ética.

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade aprovou o estudo (CAAE: 24676613.6.0000.0102) Anexo [A](#).

4.5.4 Agradecimentos

Os autores agradecem as agências públicas, Fundação Araucária, CNPq e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001).

5 PREVALÊNCIA DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL ENTRE AS 24-28 SEMANAS DA GESTAÇÃO.

Prevalence of gestational diabetes in a South Brazilian population: a six years survey

Running title: GDM survey in Brazilian pregnant women

Waldemar Volanski^{1,2}; Yusra Al-Lahham¹ Adriana Telegiski¹, Fabiana Santos Pereira¹, Claudio Henrique de Mello Gonçalves^{1,2}; Dayane Alberton¹; Fabiane Gomes de Moraes Rego¹; Glaucio Valdameri¹; Geraldo Picheth^{1*}

1. Post-graduate Program in Pharmaceutical Science, Federal University of Parana, Curitiba, Parana, Brazil.

2. Laboratory Division, Curitiba City Hall, Curitiba, Parana, Brazil.

5.1 INTRODUÇÃO

O DMG é a patologia de maior frequência que ocorre durante a gestação (MOHAN; CHANDRAKUMAR, 2016). As complicações da hiperglicemia crônica associada DMG afetam a gestante, o feto e apresentam repercussões pós-gestacionais (COUSTAN *et al.*, 2010).

A prevalência do DMG apresenta ampla variação entre as populações no globo, 3–25% (SBD, 2017). Fatores de risco independentes para o DMG como a obesidade e sedentarismo, que atingem mulheres jovens em período reprodutivo, tem expressivamente aumentado em muitas populações, incluindo a brasileira (NEGRATO *et al.*, 2010). Como consequência, temos uma tendência de crescimento do DMG (SBD, 2017).

Após as conclusões do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study* (HAPO), substanciarem o atrelamento das complicações associadas ao DMG ao controle glicêmico das gestantes, novas diretrizes de tratamento e especialmente novas propostas para o diagnóstico foram consolidadas (WEXLER *et al.*, 2018).

As principais sociedades nacionais e internacionais constituídas de profissionais ligados à obstetrícia e ao diabetes, apontam o período entre a 24-28 semanas de gestação, como o principal elemento temporal para a caracterização do DMG (ADA, 2018). Neste estágio, a ação de hormônios próprios desta fase da gestação, promovem resistência à insulina, que atrelado à maior demanda deste hormônio pelo desenvolvimento fetal, favorece em mulheres susceptíveis o desenvolvimento do DMG (MOHAN; CHANDRAKUMAR, 2016).

No Brasil, apenas um estudo com tamanho amostral consistente (n 5500) no ano de 1999, mostrou uma prevalência do GDM em 7,6%, utilizando critérios diagnósticos mais restritivos que os atuais, considerando populações de sete estados Schmidt *et al.* (2001). Os mesmos dados revisitados em 2015, agora empregando critérios atuais propostos pelo IADPSG, e aceitos pelas principais sociedades de diabetes, aponta para uma prevalência de 18% do DMG (TRUJILLO *et al.*, 2015).

Propomos, neste estudo, avaliar registros de banco de dados de mais de 60.000 gestantes que realizam teste oral de tolerância à glicose no período de 24–28 semanas de gestação, para estimar a prevalência do diabetes mellitus gestacional em uma população do Sul do Brasil.

5.2 MATERIAL E MÉTODOS

Registros de 61.242 gestantes que realizaram o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) no período de 24–28 semanas de gestação, foram obtidos no Laboratório Municipal de Curitiba (LMC), estado do Paraná, Sul do Brasil. Estes registros contemplam um período de aproximadamente seis anos (2013 a 2018).

O estudo tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos (CAAE: 24676613.6.0000.0102) Anexo A.

O banco de dados do LMC apresenta codificação específica para TOTG na gravidez, o que facilita a seleção e captura dos registros. Extenso trabalho de tratamento dos dados como a remoção de resultados incompletos, adequado alinhamento e formatação para uso em programas de estatística foram necessários e realizados.

A glicemia foi quantificada utilizando o método de hexoquinase – ultra-violeta, em sistema automatizado C502 (Roche Diagnóstica), utilizando reagentes, calibradores e controles fornecidos pelo fabricante. O coeficiente de variação analítica (interensaio) médio observado foi CV a 2,0%.

O critério diagnóstico empregado foi o recomendado pelo *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG)-*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study* (HAPO) (DURAN *et al.*, 2014), resumidamente glicemia em jejum 92 mg/dL, dose oral de 75-g de glicose e glicemias 1-hora 180 mg/dL e 2-horas 153 mg/dL, bastando apenas um ponto acima dos valores de corte para o diagnóstico do DMG.

A contribuição de cada ponto da curva glicêmica para o diagnóstico do DMG foi estimada segundo (SACKS *et al.*, 2012). Foram considerados de forma sequencial, as contribuições na TOTG da glicemia de jejum aquelas 92 mg/dL sem considerar os demais resultados; glicemia de 1-hora aquelas com 180 mg/dL associada a glicemia de jejum <92 mg/dL e a contribuição da glicemia de 2-horas 153 mg/dL isoladamente.

Os dados também foram classificados com os critérios propostos pelo IADPSG modificados pela *World Health Organization* (WHO) com critérios descritos na apresentação dos dados (SAEEDI *et al.*, 2018).

A estimativa do diabetes pré-gestacional (preexistente) ou PDMG foi caracterizado pela glicemia em jejum 126 mg/dL e/ou glicemia 2-h após 75g de glicose 200 mg/dL, como

proposto pela Organização mundial de saúde (OMS) (REICHELT *et al.*, 2017).

Frequências de hipoglicemia severa, caracterizada por concentrações glicêmicas < 54 mg/dL (HERNANDEZ *et al.*, 2011) e hipoglicemia de alerta, glicemia >54 e <70 mg/dL (BARENNE; PUSSARD, 2015). A disglycemia, quaisquer alterações relevantes na glicemia, representa a soma das frequências da hipoglicemia severa, DMG e PDMG.

Estatísticas descritivas, teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov), frequências, comparações com o teste t-Student (bidirecional) e a estimativa do intervalo de confiança de 95% foram realizadas com o programa MedCalc versão 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica).

Uma probabilidade inferior a 5% ($P < 0,05$) foi considerada significativa em todas as análises.

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prevalência do **DMG** e outros parâmetros de caracterização de disglícemia se encontram na Tabela 6.

Tabela 6 – Prevalência da diabetes mellitus gestacional entre a 24–28 semana de gestação.

	n	%	95% IC	Idade média DP
IADPSG-HAPO				
	7729	12,6	12,3 – 12,9	29±7
IADPSG-WHO				
	7165	11,7	11,4–12,0	29±7
PDMG				
GJ $\geq$ 126	157	0,26	0,22–0,30	30±6
GJ $\geq$ 126 ou G2H $\geq$ 200	529	0,86	0,79–0,94	31±6
Total	686	1,12	1,04 – 1,21	31±6
HIPOGLICEMIA				
Hipoglicemia severa	22	0,04	0,03–0,05	24±6
Hipoglicemia de alerta	4769	7,8	7,6–8,0	24±6
Total	4791	7,84	7,6–8,1	24±6
DISGLICEMIA				
	7751	12,7	12,4–13,0	29±7
Tamanho Amostral	61,242			

Hipoglicemia severa (GJ<54).

Hipoglicemia de alerta (GJ $\geq$ 54 e GJ<70).

TOTG, teste oral de tolerância à glicose com 75-g GJ, glicemia de jejum, G1H, glicemia 1-hora; e G2H, glicemia 2-horas após 75g de sobrecarga oral de glicose.

% DMG por ponto da curva com os critérios descritos na tabela.

b, GJ<92 mg/dL, G1H 180 mg/dL, sem levar em conta o GH2 c, somente o GH2 $\geq$ 153 mg/dL.

WHO, Organização Mundial da Saúde, critérios de corte, GJ, 92-125; G1H $\geq$ 180 e G2H, 153-199.

PDMG, diabetes mellitus preexistente. Disglícemia; frequências da DMG-IADPSG-WHO, do PDMG (jejum+2-h) e da hipoglicemia severa combinados.

Apenas um estudo com tamanho amostral relevante (>5000 gestantes) para a população brasileira foi desenvolvido em 1999 por (SCHMIDT *et al.*, 2001). Esta avaliação do **DMG** multicêntrica em seis diferentes capitais brasileiras, em gestantes com 20 a 30 semanas de gestação mostrou uma prevalência de 7,6% com critérios anteriores ao estudo **HAPO**, mais restritivos. A mesma coorte revisitada em 2015, agora aplicando os critérios **IADPSG-HAPO** mostrou prevalência de 18,0% (16,9-19,0%) (TRUJILLO *et al.*, 2015).

Quando este estudo brasileiro foi comparado com nossos resultados (12,6%; 12,3-12,9%), a diferença de 5,40% observada é significativamente diferente (P<0,001; chi-quadrado).

Comparações da prevalência observada em nosso estudo com a revisão de (BROWN;

WYCKOFF, 2017), sumarizada na revisão bibliográfica Figura 5 , mostra similaridade com as populações do Canadá, Irlanda e Barbados.

Estudo realizado por Sacks *et al.* (2012) compilando dados de diferentes países consolida a ampla variação entre as populações do DMG (9,3% a 25,5%), utilizando os critérios IADPSG-HAPO, mostrada na Tabela 6.

Comparando a prevalência do DMG (12,6%) observada em nosso estudo com o trabalho de Sacks *et al.* (2012), esta se situa equidistante dos extremos e com similaridades com a população Chinesa de Hong Kong (14,4%) e Australiana de Brisbane (12,4%), como demonstrado na Tabela 6.

O mesmo estudo de Sacks *et al.* (2012) permite outra comparação importante para nossa população. A avaliação do poder discriminatório do DMG de cada ponto da curva glicêmica (teste oral de tolerância à glicose). Os critérios aplicados ao nosso estudo são os mesmos propostos no estudo supracitado. A glicemia de jejum é avaliada, seguida do ponto de 1-hora após a carga de glicose e finalmente o ponto de 2-horas, portanto, uma avaliação sequencial destes elementos diagnósticos.

Em nosso estudo, com os critérios IADPSG-HAPO aplicados, a glicemia de jejum é responsável pelo diagnóstico de 60% do DMG, seguido da glicemia de 1-hora com 26%, ficando o menor poder diagnóstico para a glicemia 2-horas após a sobrecarga com 14% (Tabela 6). Este padrão observado em nossa população guarda semelhança com os estudos Norte Americanos da cidade de Cleveland (64%, 27%,10%), à população Australiana de Newcastle (64%, 25%, 11%) e com a Israelense de Beersheba (57%, 28%, 15%). A própria média geral apresentada na Tabela 6, guarda semelhança à distribuição observada em nosso estudo.

Não há uma justificativa consolidada para explicar as diferenças nas respostas dos pontos da curva glicêmica quanto ao poder diagnóstico nas diferentes populações. Como hipóteses, são aventadas as diferentes frequências da obesidade, além das características étnicas das populações (SACKS *et al.*, 2012).

Outro elemento relevante neste contexto é avaliar a necessidade do ponto de 2-horas após sobrecarga, para a relevância do diagnóstico do DMG. Em nosso estudo a glicemia de jejum e 1-hora, respondem por 86% do diagnóstico (60% + 26%).

Populações ou centros diagnóstico onde a contribuição do ponto de 2-horas após

a sobrecarga é inferior a 10%, podem considerar sua supressão, o que facilita o ensaio e traz menor desconforto a gestante em teste.

Na população brasileira que estudamos, o ponto de 2-horas representa isoladamente 14% do diagnóstico do **DMG** e deve ser preservado.

Tabela 7 – Frequência de diabetes gestacional com os critérios IADPSG em diferentes locais e populações, segundo Sacks et al 2012.

% DMG diagnosticada por cada medida na TOTG*					
Locais	n	DMG	GJ1 ^a	G1H ^b	G2H ^c
Bellflower, CA	1981	25,5	73	21	6
Singapura, Singapura	1787	25,1	47	39	14
Cleveland, OH	797	25,0	64	27	10
Manchester, UK	2376	24,3	67	26	7
Bancoc, Tailândia	2499	23,0	24	64	12
Chicago, IL	753	17,3	53	28	19
Belfast, UK	1671	17,1	63	30	7
Toronto, Canada	2028	15,5	60	24	9
Providence, RI	757	15,5	73	19	9
Newcastle, Austrália	668	15,3	64	25	11
Hong Kong, RP China	1654	14,4	26	45	29
Curitiba, Brasil	61242	12,6 [12,3-12,9]	60 [58-61]	26 [24-28]	14 [12-16]
Brisbane, Austrália	1444	12,4	50	31	18
Brigdetown, Barbados	2093	11,9	74	9	17
Petah-Tiqwva, Israel	1818	10,1	43	45	13
Beersheba, Israel	1631	9,3	57	28	15
HAPO total	23957	17,8	55	23	12

Adaptado de (SACKS et al., 2012) com redução e dados, e adição dos valores do trabalho em tela em destaque e negrito. Valores entre colchetes representam 95%IC.

A frequência do DMG é apresentada em ordem decrescente.

*percentagem do diagnóstico do DMG com cada um dos pontos da curva de forma sequencial (jejum | 1-h | 2-h), considerando os critérios:

^a, todas as amostras com GJ $\geq$ 92 mg/dL sem levar em conta G1H e G2H.

^b, GJ < 92 mg/dL, G1H $\geq$ 180 mg/dL, sem levar em conta o GH2

^c, somente o GH2 $\geq$ 153 mg/dL

Utilizando os critérios do **IADPSG-WHO** (Tabela 5), uma frequência de 0,86% (0,79-0,94%) de diabetes pré-gestacional ou Diabetes mellitus Preexistente (**PDMG**). Comparações com outras populações são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 8 – Comparação da prevalência do diabetes preexistente (PDMG) em diferentes populações.

Populações	PDMG, %	Referências
Arábia Saudita	4,3	(WAHABI <i>et al.</i> , 2017)
	1,0-2,0	(SUGRUE; ZERA, 2018)
Estados Unidos (Califórnia)	1,3	(LAWRENCE <i>et al.</i> , 2008)
Turcos	1,25	(OZGU-ERDINC <i>et al.</i> , 2019)
Estados Unidos	0,89	(BARDENHEIER <i>et al.</i> , 2013)
Curitiba, PR, Brasil	0,86 [0,79-0,94]	Este trabalho
Reino Unido	0,47	(BELL <i>et al.</i> , 2008)
Alemães	0,40	(KRIES <i>et al.</i> , 1997)
Reino Unido	0,31-0,47 0,41% T1D 1,06% T2D	(COTON <i>et al.</i> , 2016)
	0,37 0,27 T1D 0,10 T2D	(WEINDLING, 2003)
Espanha	0,27	(ANDRES <i>et al.</i> , 2012)

Utilizados as frequências mais recentes descritas nos trabalhos.

Outros estudos reportando a prevalência do **IADPSG** na população brasileira não foram identificados. As comparações com outros estudos (Tabela 8) são difíceis. Diferentes critérios são aplicados para identificar o **PDMG**. Alguns estudos incluem o “diabetes na gestação”, caracterizado por diabéticas conhecidas que engravidaram, no grupo **PDMG**. Estudos populacionais, anteriores a 2010, momento que o estudo **HAPO** teve seu impacto, com novos critérios propostos e aceitos para o **DMG**, oferecem prevalências sensivelmente conservadoras para o **PDMG**, ou mesmo não consideram esta categoria.

A prevalência do **PDMG** na população estudada (0,86%; 0,79–0,94%), foi considerada elevada. Com os critérios aplicados, **IADPSG-WHO**, o diagnóstico do **PDMG** é caracterizado pela glicemia expressivamente elevada no jejum (>126 mg/dL) e no ponto 2-horas (>200 mg/dL). Não dispomos de confirmação dos resultados ou mesmo uma análise da história do paciente, para discussão mais substanciada.

Como hipótese, propomos que a elevada prevalência do **PDMG** em nossa população decorre além das características étnicas (genéticas) próprias, o aumento em nossa região de fatores de risco independentes com a obesidade, sedentarismo, bem como o aumento da idade da gestante (média 30 anos, Tabela 6). Este aumento nos fatores de risco em mulheres jovens, atrelado ao rastreamento (diagnóstico precoce) ainda não con-

solidado do diabetes na população brasileira, pode resultar que diabéticas somente sejam diagnosticadas no evento da gravidez, onde programas de estado são mais efetivos.

A prevalência da hipoglicemia severa, aquela atrelada a sintomatologia clínica, foi 0,04% (0,03–0,05%), um evento raro. A hipoglicemia de alerta, identificada em 7,8% da amostra, é caracterizada por uma faixa glicêmica menor que a média, mas que não evidencia sintomatologia clínica. Este é um dado novo, com frequência expressiva, que deve ser explorado em futuros estudos.

Não foram identificados estudos similares para comparação com as frequências de hipoglicemia observados, em particular pela necessidade de um tamanho amostral elevado para estimar este evento.

A amostra em estudo não contempla outros marcadores para a faixa de hipoglicemia, que poderiam indicar algum parecer diagnostico. Temos como hipótese preliminar, que as representantes especialmente da hipoglicemia severa e possivelmente da hipoglicemia de alerta possam ter contribuições importantes de diabéticas tipo 1. Este tipo de diabetes, que depende de insulina exógena para a manutenção do controle glicêmico e tem início precoce geralmente, é mais susceptível a crises hipoglicemias. Contribuem para esta hipótese a idade das gestantes destes grupos ser significativamente menor (24 ± 7 vs 29 ± 7 ; $P < 0,001$; teste-t Student).

Este estudo, e seu desenho experimental tem potencial para o monitoramento contínuo do DMG, PDMG e da disglucemia, o que é essencial para o planejamento de políticas públicas e monitoramento da evolução da patologia em nossa população

Em síntese, analisando registros de teste de tolerância à glicose de mais de 60.000 gestantes, identificamos a prevalência do DMG em 12,6% para uma população do Sul do Brasil. As alterações glicêmicas de qualquer natureza, a disglucemia foi estimada em 12,7%.

Contribuição dos autores: Todos os autores confirmam que contribuíram intelectualmente com o conteúdo do trabalho e aceitam completa responsabilidade pelo manuscrito.

5.3.1 Conflito de interesse:

Todos os autores declaram que não tem nenhum conflito de interesse relacionado com o trabalho

5.3.2 Comitê de Ética:

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade aprovou o estudo (CAAE: 24676613.6.0000.0102) Anexo [A](#).

5.3.3 Agradecimentos:

Os autores agradecem as agências públicas, Fundação Araucária, CNPq e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001)

6 INTERVALO DE REFERÊNCIA PARA GLICEMIA EM JEJUM

Artigo

Reference Interval for fasting glycemia in first and second trimesters of pregnancy

Intervalo de referência para glicemia de jejum no primeiro e segundo trimestres da gestação

Running title: fasting glycemia reference interval

Waldemar Volanski^{1,2}, Adriana Telegisnki¹, Claudio H de Mello Gonçalves^{1,2}, Emanuel M de Souza³, Dayane Alberton¹, Fabiane G de Moraes Rego¹, Glaucio Valdameri¹, Geraldo Picheth^{1*}

1 Post-graduate Program in Pharmaceutical Science, Federal University of Parana, Curitiba, Parana, Brazil.

2 Laboratory Division, Curitiba City Hall, Curitiba, Parana, Brazil.

3 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Federal University of Parana, Curitiba, Parana, Brazil.

Key-words: gestational period, fasting glycemia, reference range, diagnostic effect

6.1 INTRODUÇÃO

A quantificação da glicose no sangue/soro/plasma, glicemia, é o ensaio mais realizado nos laboratórios clínicos. A concentração de glicose oferece indicação diagnóstica para múltiplos processos patológicos, com ênfase ao diabetes mellitus e suas complicações ([ANGHEBEM-OLIVEIRA et al., 2017](#)).

No Diabetes Mellitus Gestacional ([DMG](#)) a glicemia de jejum e após sobrecarga oral padronizada (75g) de glicose, são os elementos diagnósticos para esta patologia ([ADA, 2018](#)).

No [DMG](#) os limites de decisão, para as quantificações glicêmicas foram estabelecidos pelo estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study* ([HAPO](#)) e buscam identificar gestantes com risco (Odds ratio 1,75) de desenvolverem complicações associadas à gestação ([METZGER, 2010](#)).

Os limites de decisão, conhecidos como pontos de corte, valores de consenso ou cut-offs, são os limites aceitáveis (thresholds) utilizados para classificar um indivíduo como doente ou não-doente, ou para estabelecerem uma estratificação de risco associado a processo patológico ([FRIEDRICHS et al., 2009](#)).

O conceito de limites de decisão para glicemia no DMG ou outra patologia, difere do intervalo de referência ([OZARDA, 2016](#)). O Intervalo de Referência ([IR](#)) é aquele que “inclui a maioria dos indivíduos com características similares de um grupo de referência e exclui os demais” ([MOSCA et al., 2006](#)). O grupo de referência mencionado, usualmente é um grupo “saudável”, que não apresenta o processo patológico.

O intervalo de referência compreende os limites (estes inclusos) de 95% dos indivíduos “aparentemente saudáveis” ([CERIOTTI, 2017](#)). Portanto, por definição, 5% dos “saudáveis”, 2,5% das concentrações menores e 2,5% das concentrações maiores, serão caracterizados como fora do [IR](#).

O conhecimento do [IR](#), é elemento central para a interpretação de um ensaio laboratorial quantitativo, ao identificar a faixa de concentração do analito que ocorre com maior frequência em uma população aparentemente saudável, utilizada como referência em contraponto ao grupo doente ([WELTER et al., 2018](#)).

O instituto internacional *Clinical & Laboratory Standards Institute* ([CLSI](#)), com apoio

e suporte de várias entidades científicas, propôs em 2008, uma diretriz (C28-A3) para o processo de estabelecimento do [IR CLSI Document C28-A3c:2008](#). Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, 3rd ed. Wayne, PA, 2008;28:61). [Henny et al. \(2016\)](#) descrevem os procedimentos para o estabelecimento do [IR](#) com base no C28-A3 e suporte da IFCC (International Federation of Clinical Chemistry society) ([CERIOTTI, 2017](#)).

O [IR](#) para glicêmica de jejum da gravidez, vem recebendo pouca atenção, e não foi encontrado nenhum estudo relevante para a população brasileira. Neste estudo avaliamos o [IR](#) em gestantes no período inicial da gestação (<12 semanas) e durante a 24–28 semanas, período preferencial para o diagnóstico do [DMG](#).

6.2 MATERIAIS E MÉTODOS

6.2.1 Amostra

O estudo tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAAE: 24676613.6.0000.0102) Anexo A.

A amostra foi constituída de registros de glicemia de jejum, obtidos do bando de dados do Laboratório Municipal de Curitiba, estado do Paraná, Sul do Brasil. A amostra do início da gestação caracteriza gestantes no período inferior a 12 semanas de gestação (mediana 7 semanas), obtidas no momento da identificação da gravidez pela positividade do teste de beta-HCG no sangue. O outro grupo analisado, compreende gestantes que realizaram o teste oral de tolerância à glicose no período de 24 a 28 semanas de gestação.

Para ambos os períodos da gestação, concentrações da glicemia de jejum, acima de 92 mg/dL, foi critério para diagnóstico do DMG empregado (ADA, 2018; SBD, 2017).

Exclusão de registros com base em critérios pré-determinados. Como preconizado por Henny *et al.* (2016), foram removidos os registros associados com critérios pré-determinados associados com disglícemia. Foram excluídos registros com concentração de glicose inferior a 54 mg/dL, critério para hipoglicemia severa (LITTLE *et al.*, 2018) e aqueles superiores a 99 mg/dL, associados à alteração da glicemia de jejum (100–125 mg/dL) ou diabetes mellitus (126 mg/dL), como referendado por diretrizes nacional (SBD, 2017) e internacional (ADA, 2018).

6.2.2 Quantificação da glicemia

A glicemia foi quantificada no plasma (NaF-EDTAK2, BD vacutainer) utilizando metodologia com hexoquinase-UV, em sistema automatizado Cobas C502 (Roche Diagnóstica), utilizando calibradores e controles fornecidos pelo fabricante do reagente. O coeficiente analítico interensaio foi 2%.

6.2.3 Análise Estatística

Estatísticas utilizadas foram as descritivas, verificação da normalidade (Kolmogorov-Smirnov), distribuição, intervalo de confiança de 95%, correlação (Spearman).

Para o intervalo de referência foi empregado o método não-paramétrico (método do percentil) segundo as recomendações da diretriz CLSI C28-A3. O intervalo de referência

relacionado a idade, também foi avaliado.

O programa MedCalc versão 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica) foi utilizado em todas as análises estatísticas. Uma probabilidade inferior a 5% ($P < 0,05$) foi considerada significativa em todas as análises.

6.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os registros de glicemia de jejum em estudo não apresentaram distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov). Consequentemente, o intervalo de referência foi obtido com método não-paramétrico.

O Intervalo de Referência (IR), para glicemia de jejum durante a gravidez é apresentado na Tabela 9.

Tabela 9 – Intervalo de referência não paramétrico para glicemia plasmática em jejum na gestação

Grupos	n	I. R. 2,5 – 97,5	90% inferior	90% superior	média	mediana
1º trimestre						
4–12 semanas	38175	67–95	67–69	95–96	80,7	80,0
2º/3º trimestres						
24–28 semanas	59667	66–94	66–67	94–95	78,7	78,0
Todos						
4-28 semanas	97842	67–95	67	95	79,5	79,0

I.R., intervalo de referência, 95% da distribuição entre os percentis 2,5 e 97,5.

90% do intervalo de confiança, para nível inferior e superior.

Método do percentil, não-paramétrico (CLSI C28-A3).

Os em jejum e a unidade esta descrita em mg/dL.

O IR estabelecido para o início da gestação, 67-95 mg/dL e aquele para o período de 24–28 semanas de gestação, 66–94 mg/dL (Tabela 9).

Estudos atuais, com características similares ao presente, não foram identificados. Metzger *et al.* (1980) descrevem que para os participantes do estudo HAPO os valores médios foram 78-84 mg/dL no período de 24–30 semanas de gestação. Estes valores não caracterizam o IR, no entanto a média de 80 mg/dL é similar à observada em nosso estudo (78,7 mg/dL; Tabela 9).

Riskin-Mashiah *et al.* (2011) avaliaram as concentrações glicêmicas em diferentes períodos gestacionais. Estes autores apontam uma redução discreta da glicemia, cerca de 3 mg/dL, com a evolução da gravidez, evidenciada pela mediana, 81 mg/dL (pré-gestacional), 80 mg/dL (4–9 semanas) e 77 mg/dL (15–29 semanas). Esta observação é também similar aos nossos achados, que mostram diferenças em 2 mg/dL entre o início da gestação (<12 semanas) e o período de 24–28 semanas.

Seabra *et al.* (2015) avaliando uma população brasileira, descrevem concentrações de glicemia de jejum para gestantes sem complicações, de 79,3±9,3 mg/dL para o primeiro

trimestre, $78,5 \pm 9,8$ mg/dL para o segundo trimestre e $77,8 \pm 9,6$ mg/dL para o terceiro trimestre, portanto, muito próximas as descritas em nosso estudo.

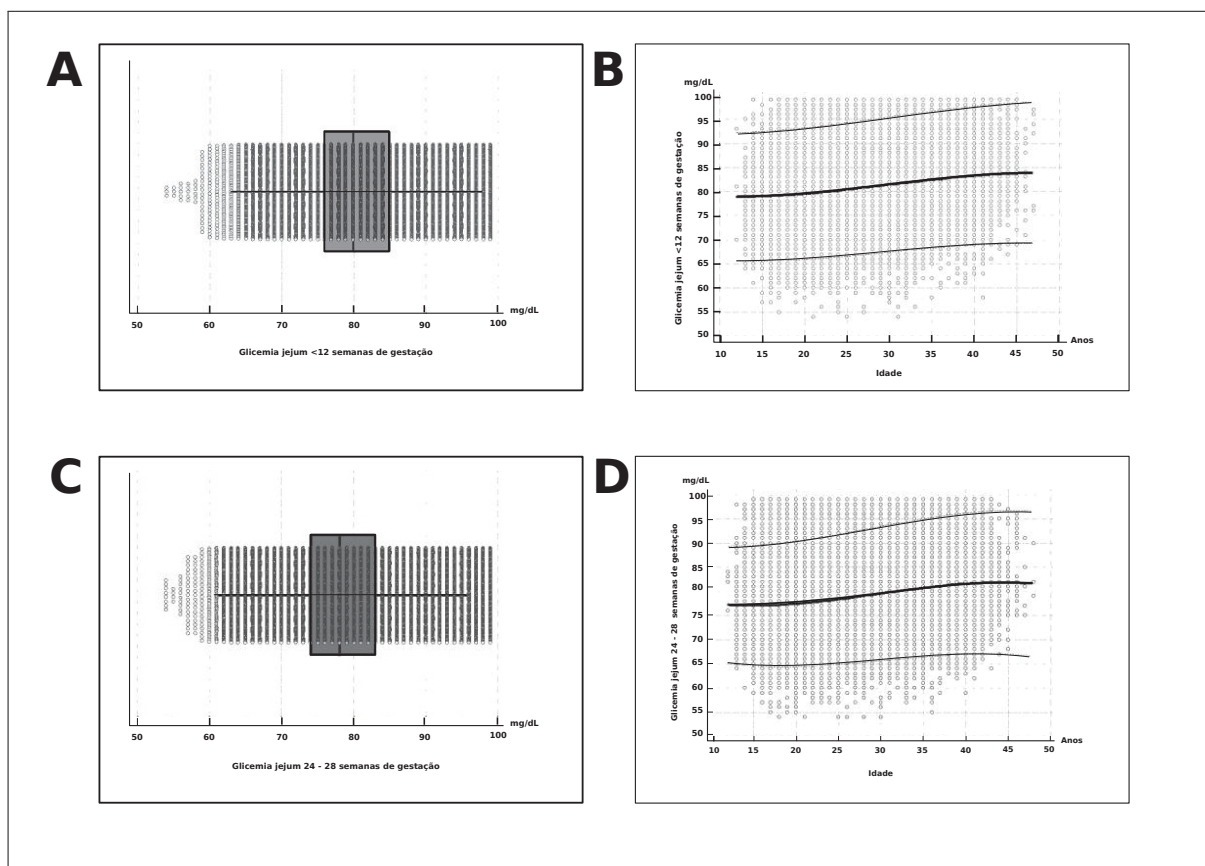
A distribuição dos dados e a relação da glicemia com a idade são apresentados na Figura 10.

Os registros de gestantes no início da gestação (4–12 semanas), com mediana da idade 25 (21–30, 25–75% do intervalo interquartil) anos, apresentou variação na glicemia de jejum entre 78 a 84 mg/dL na faixa etária de 12 a 46 anos (figuras 10 A e B).

Para o período entre 24–28 semanas, a mediana da idade 25 (21–30) anos a variação na glicemia de jejum foi de 77 a 82 mg/dL para uma faixa etária de 12 a 47 anos (Figura 10 C e D), portanto discretamente menor que no período inicial da gestação.

Tomados em conjunto, nossos resultados mostram uma redução discreta da glicemia do primeiro para o segundo trimestre, em concordância com outros estudos (MILLS *et al.*, 1998; RISKIN-MASHIAH *et al.*, 2011).

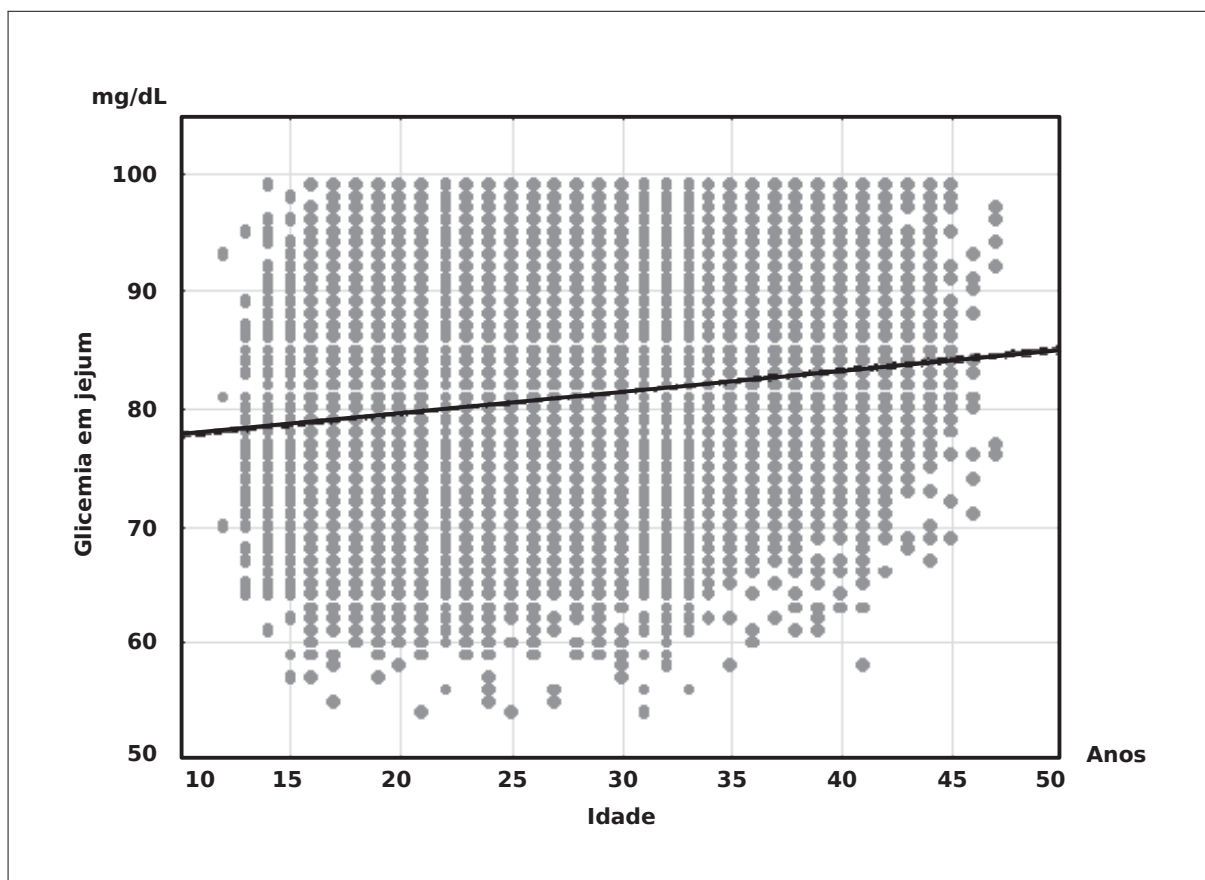
Figura 10 – Distribuição da glicemia de jejum e associação da glicemia com a idade em dois períodos da gestação.



A distribuição da concentração da glicose (A e C) apresenta na caixa central 25%–75% da distribuição. A linha interior representa a mediana. A relação entre a glicemia de jejum e a idade (B e D) mostra a linha central a mediana e as linhas pontilhadas o intervalo de confiança de 95%.
 Figuras A e B. Período gestacional 4–12 semanas.
 Figura C e D. Período gestacional 24–28 semanas.

Com a similaridade da idade e das concentrações glicêmicas, os dois períodos gestacionais em estudo foram agrupados para estudo do efeito geral da idade sobre a glicemia de jejum (Figura 11).

Figura 11 – Correlação entre glicemia de jejum e idade no período de 4-28 semanas de gestação



Tamanho amostral, n=97842. A linha de regressão (sólida), e o intervalo de confiança de 95% (linha pontilhada) são mostrados.

Correlação de Spearman $r=0.183$ ($P<0.001$).

Equações de regressão:

Glicemia de jejum (mg/dL) = $0.183 \times \text{Idade (anos)} + 75.9$ e,

Idade (anos) = $0.153 \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)} + 13.6$.

A idade mostrou correlação significativa e fraca com a glicemia de jejum ($r=0,183$; $P<0,001$).

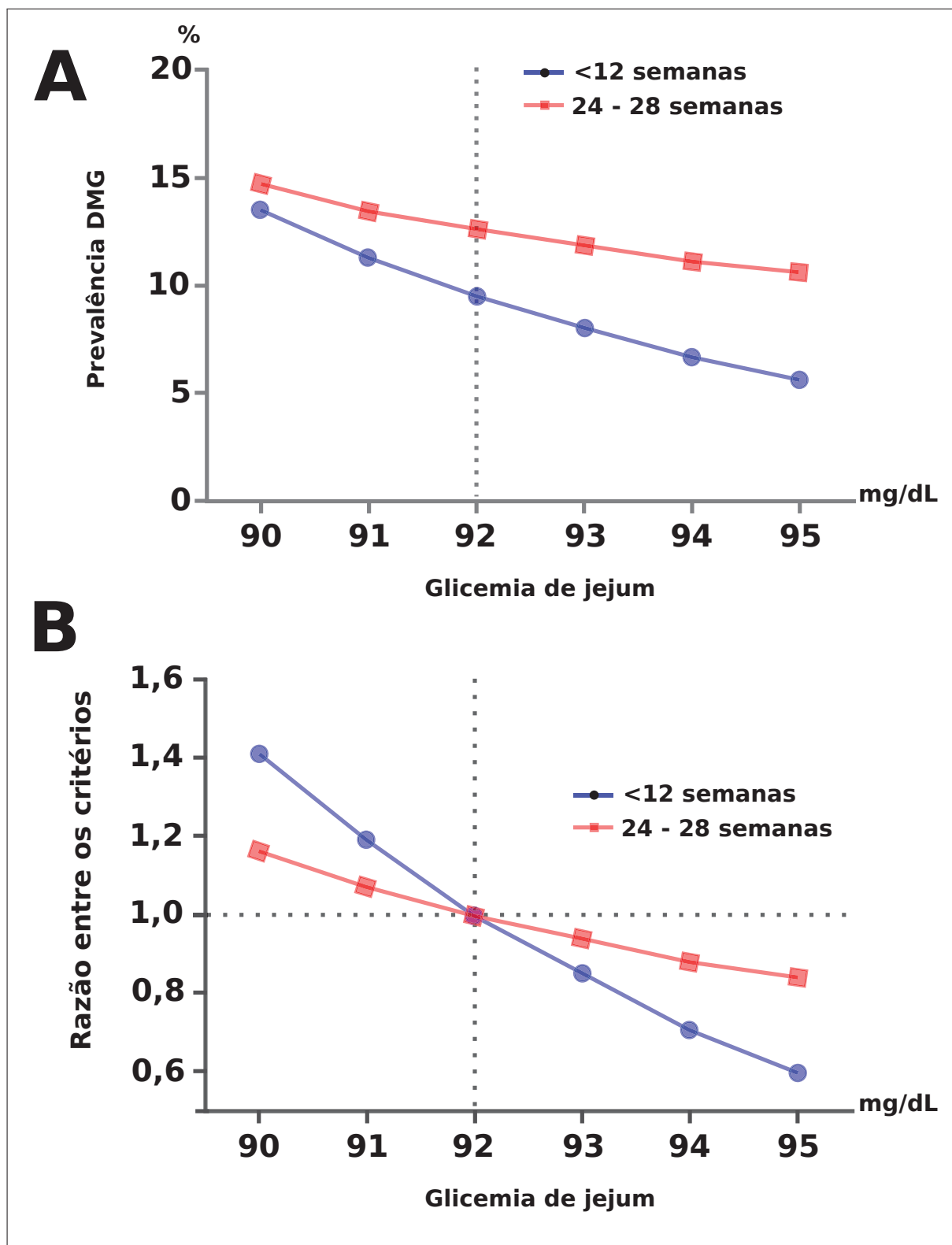
Utilizando a reta de regressão (Figura 11), a variação da glicemia entre 10 e 50 anos foi estimada em 7,4 mg/dL, o que sugere um incremento de cerca de 2 mg/dL por década no período em estudo (1,85 mg/dL a cada 10 anos).

A correlação positiva do aumento da glicemia de jejum com a idade era esperada. Ko *et al.* (2006) mostram a elevação da glicemia de jejum com a idade em não diabéticos.

O efeito do intervalo de referência identificado em nossa população sobre o diagnóstico do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), foi avaliado com a prevalência do DMG comparada em dois estudos que utilizaram registros do LMC (dados não publicados).

A Figura 12 resume a variação da prevalência do DMG com diferentes valores de corte, no início da gestação e no período de 24–28 semanas. No início da gestação o diagnóstico do DMG é exclusivamente pela glicemia de jejum (SBD, 2017). Para o período do segundo trimestre o critério para DMG foi atrelado ao teste oral de tolerância à glicose (ADA, 2018).

Figura 12 – Efeito da concentração da glicemia de jejum no diagnóstico do diabetes mellitus gestacional.



Os efeitos da concentração da glicemia de jejum, sobre a prevalência do DMG.

A concentração de 92 mg/dL (destaque linha tracejada), é representa o critério IADPSG-HAPO, referendado por múltiplas instituições.

Figura A. Efeito da concentração glicêmica em amostra (n=39455) que representa o início da gestação, ou com amostra representando o período de 24-28 semanas (n=61242). Com 92 mg/dL, referência segundo IADPSG-HAPO a prevalência do DMG foi 9,5% (para <12 semanas de gestação) e 12,6% (para 24-28 semanas de gestação).

Figura B. A razão 1,0 representa a prevalência do DMG de 9,5% ou 12,6%. As demais razões foram calculadas pela prevalência do DMG com as diferentes concentrações de glicemia de jejum dividido por 9,5% ou 12,6% conforme apropriado (critério de referência).

Quanto maior o valor de corte da glicemia de jejum menor a frequência do DMG (Figura 12 A), como esperado. O efeito no início da gestação é expressivamente maior, quando comparado ao período de 24–28 semanas (Figura 12 B).

Variações entre 90 mg/dL e 95 mg/dL, inclusas no intervalo de referência para nossa população, representam variações na prevalência do DMG de 41% e 16% (Figura 12 B), respectivamente para o início da gestação (4–12 semanas) e segundo trimestre (24–28 semanas).

Nosso estudo não aborda o efeito do risco associado à glicemia em relação aos desfechos desfavoráveis à gestante. Contudo, busca contribuir sobre a pertinência dos valores de corte empregados para o diagnóstico do DMG e seu custo-benefício, para nossa população. Cabe questionar, com novos estudos apropriadamente desenhados para este objetivo, se o aumento da concentração da glicemia de jejum não reduziria o número de DMG, sem afetar de forma relevante (sensibilidade e especificidade) aquelas gestantes que necessitam o devido controle da glicemia.

Uma possível redução da prevalência do DMG, com base em alterações dos critérios diagnósticos, tem potencial de poupar esforços dos profissionais de saúde, reduzir recursos financeiros e minimizar o estresse de gestantes, que eventualmente seja falso positivo, com os critérios internacionais aplicados no presente.

O estudo tem limitações. Como mencionado, não incorpora informações das gestantes sobre quaisquer complicações ou fatores de risco durante a gestação ou após o parto. O critério de seleção da amostra inclui gestantes com glicemia de 92 mg/dL, critério de corte para DMG. Em contraponto a estas limitações, o tamanho amostral elevado (superior a 90.000 registros) oferece consistência ao estudo e ao intervalo de referência proposto para nossa população.

Em síntese, nosso estudo com robusto tamanho amostral, identifica o intervalo de referência para glicemia de jejum no início da gestação (67–95 mg/dL) e no período de 24-28 semanas de gestação (66–94 mg/dL) para uma população brasileira.

6.3.1 Contribuição dos autores

Todos os autores confirmam que contribuíram intelectualmente com o conteúdo do trabalho e aceitam completa responsabilidade pelo manuscrito.

6.3.2 Conflito de interesse

Todos os autores declaram que não tem nenhum conflito de interesse relacionado com o trabalho

6.3.3 Comitê de Ética

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade aprovou o estudo (CAAE: 24676613.6.0000.0102) Anexo [A](#).

6.3.4 Agradecimentos

Os autores agradecem as agências públicas, Fundação Araucária, CNPq e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001)

Parte II

Desenvolvimento de softwares e estratégias para o diagnóstico, monitoramento e controle do diabetes mellitus gestacional

O d-GDM é apresentado na forma de artigo, com informações e comentários adicionais encontrados nos artigos submetidos.

- d-GDM, software para auxílio diagnóstico do diabetes gestacional,
- banco de dados, sistema de geolocalização e transmissão automática de mensagens para auxílio ao controle glicêmico no diabetes gestacional.

7 D-GDM: A MOBILE DIAGNOSTIC DECISION SUPPORT SYSTEM FOR GESTATIONAL

Artigo submetido ao jornal Archives of Endocrinology and Metabolism

d-GDM: aplicativo móvel para apoio ao diagnóstico do diabetes gestacional.

Waldemar Volanski^{1,2§}, Ademir Luiz do Prado^{3§}, Yusra Al-Lahham¹, Adriana Telegisnki¹, Fabiana Santos Pereira¹; Dayane Alberton¹; Fabiane Gomes de Moraes Rego¹; Glaucio Valdameri¹; Geraldo Picheth^{1*}

1- Post-graduate Program in Pharmaceutical Science, Federal University of Parana, Curitiba, Parana, Brazil.

2- Laboratory Division, Curitiba City Hall, Curitiba, Parana, Brazil. 3- Federal Institute of Education, Science and Technology of Paraná, Brazil.

§- Both authors contributed equally to this work.

*- Corresponding Author: Geraldo Picheth

Department of Clinical Analysis, Federal University of Parana, Curitiba, Parana, Brazil Rua Prefeito Lothário Meissner, 632, 80210-170 Curitiba, PR, Brasil Contact email: geraldopicheth@gmail.com; gpicheth@ufpr.br Phone: (41) 3360-4067.

Abbreviated title: d-GDM: gestational diabetes diagnostic app

Keywords: Gestational diabetes; medical informatics, software, decision support, mobile application

7.1 ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to develop a portable and convenient software to facilitate the diagnostics of gestational and pregestational diabetes.

Methods: An open source software, d-GDM, was developed in Java. The integrated development environment Android Studio was used as the Android operational system. The software for GDM diagnosis uses the criteria endorsed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, modified by the World Health Organization.

Results: The open source software can be manipulated conveniently. The operator requires information regarding the gestational period and selects the appropriate glycemic marker options from the menu. During operation, pressing the button "diagnosticar" on the screen will present the diagnosis and information regards the follow up. d-GDM is available in Portuguese or English and can be downloaded from the Google PlayStore. A web version of d-GDM is also available.

Conclusion: d-GDM is a user-friendly, free software for diagnosis that was developed for mobile devices. It has the potential to contribute and facilitate the diagnosis of gestational diabetes for healthcare professionals.

Keywords: Gestational diabetes; medical informatics, software, decision support, mobile application

Figura 13 – Logomarca do aplicativo d-GDM



7.2 INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common complication associated with pregnancy (COTON *et al.*, 2016; METZGER, 2010). Chronic hyperglycemia in pregnancy is associated with several complications in pregnant women and the fetus (COUSTAN *et al.*, 2010).

The definition of gestational diabetes has been changing over time (WEXLER *et al.*, 2018). Until recently, a simple definition characterized GDM as "carbohydrate intolerance first diagnosed during gestation" (SBD, 2017; SEINO *et al.*, 2010).

Currently, GDM is defined as "a carbohydrate intolerance of variable severity, which begins during current gestation and does not meet the diagnostic criteria for overt diabetes mellitus" (SBD, 2017; World Health Organization, 2013). Therefore, the concept of preexisting diabetes or pregestational diabetes was introduced (HOD *et al.*, 2015).

Globally, the prevalence of GDM is between 3 and 25% (SBD, 2017). In Brazil, the prevalence of GDM was 18% (TRUJILLO *et al.*, 2014).

GDM diagnosis is based on the blood measurement of glycemia while fasting and/or after an oral glucose load (ADA, 2018; SBD, 2017) different diagnostic criteria and cut-off values for GDM were proposed (AGARWAL, 2016; WEXLER *et al.*, 2018). Figure 14 summarizes the GDM diagnosis preconized by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) with modification by the World Health Organization (WHO) (EGAN *et al.*, 2017).

The described criteria in Figure 14 is based on the findings of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study, and the cut-off values proposed by IADPSG (METZGER, 2010; MILLS *et al.*, 1998). WHO endorsed the IADPSG criteria for GDM with minor modifications (EGAN *et al.*, 2017).

Excluding the specialists, the diagnosis of GDM and PGDM (Figure 14) is not simple to follow and requires continuous training of healthcare professionals. The benefit of information technology (IT) applied to health care is well known (CHAUDHRY *et al.*, 2006; PRITCHARD *et al.*, 2017). Several studies have reported the benefits of IT in interventions, improved clinical decision, and improved training and support for healthcare professionals (CABURNAY *et al.*, 2015; GARG *et al.*, 2005).

The aim of the study is to develop a portable and convenient software to facilitate the diagnosis of GDM and PGDM.

7.3 METHODS

The Federal University of Parana's Ethics Committee approved this study (CAAE: 39460414.0.0000.0102 and CAAE: 68027317.7.0000.0102) Anexo [A](#).

7.4 SOFTWARE DEVELOPMENT

The software was realizably built using the variables and criteria suggested by WHO. These variables are as follows: fasting glycemia, random glycemia, and glycated hemoglobin (HbA1c) in the first trimester (first evaluation). Subsequently, fasting glycemia and glycemia after 1 hr and 2 hr, after an oral glucose tolerance test with a glucose load of 75 g during a period of 24–28 weeks of gestation (as described in Figure [14](#)).

All informatics tolls that were applied are open-source. Java was used for development. d-GDM was developed for Android operating systems using the Android Studio (<https://developer.android.com/studio/>) integrated development environment (IDE), in which IntelliJ IDEA from JetBrains is applied.

d-GDM was developed considering the principles of human-computer interaction (HCI). HCI is a field that involves the interaction between people (users) and computational devices, developing methods and tools for the design, creation, and implementation and maintenance of computational systems suitable for human use ([ARSAND et al., 2012](#)). HCI seeks to minimize the barrier between the human user and the computer system by offering user-friendly interfaces that can be used with the least effort ([C. Lee Ventola, 2014](#)).

The flowchart of the programing logic is shown in Figure [15](#). The programming logic is described briefly below.

```
if (btn2.isChecked() || btn4.isChecked() || btn6.isChecked() || btn9.isChecked() || btn14.isChecked())
diagnostico = "Diabetes Manifesto. Considerar como diabetes pré-existente, identificar tipo de diabetes e Iniciar
tratamento."; else if (btn15.isChecked() || btn8.isChecked() || btn11.isChecked() || btn13.isChecked()) diagnostico =
"Diabetes Gestacional. Realizar glicemia de 6 a 8 semanas pós-parto."; else diagnostico = "Sem diabetes. Realizar
controle Glicêmico pós-parto a cada 3 anos.";
```

The above script represents the core of the program. “btn” is a button associated with the variable defined at the front-end. All other are associated with programming syntax.

The android application program was compiled to into Android application package (.apk) and transferred to a smartphone.

The d-GDM apk was uploaded to the [Google PlayStore](#), where it can be downloaded.

d-GDM software requires a hard disk space of 2.65 Mb, and is ISO 9126-1 compliant, which preconize functionality, reliability, usability, efficiency, maintainability, and portability.

The open-source d-GDM software, as described above, was registered in the Brazilian INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial (National Institute of Industrial Property) under the number BR512018001275-2, linked to the Federal University of Parana, Brazil.

A Web version was developed and can be accessed at [here](#).

7.5 RESULTS

The major characteristics of the d-GDM software are shown in Figure 16. The open-source software shows a screenshot in Portuguese or English. It is easy and simple to manipulate. The user requires information regarding the gestational period and select the appropriate glycemic marker options. Pressing the button "diagnosticar" in this scenario will result in the diagnosis and information regarding the follow up to be presented on the screen.

The usefulness and accuracy application of d-GDM was verify with field test involving post-graduate students (n=22) in five different mobile phone brands. Questions regards to user-friendly, language and efficiency showed scores of 95% or higher associated with highest approval of d-GDM (data not shown). Suggestions from the users regarding the interface layout of the app were incorporated in d-GDM final version.

7.6 DISCUSSION

The decision to develop a software program to assist the diagnosis of gestational diabetes was motivated by difficulties encountered by healthcare professionals.

The evolution in the definition of GDM and the different options for cut-off values of glycemic biomarkers and glucose loads could be relevant factors affecting diagnosis consistency.

We developed a free application for mobile devices. This application is an intuitive and simple way to diagnose GDM.

The principles of good interaction between the health professionals and the d-GDM application were considered during development. A simplified screen without the need to advance to subsequent screenshot was developed, thereby unnecessary visualizations. This development yields desirable characteristics, according to the concepts of HCI.

The software was built with a radio button, also known as an “option button”, which is graphical element that allows a user to select a single item from a predefined list of options. This prevents typographic errors associated with concentrations of biomarkers (Figure 16). The program operator selects simple choices and obtains an immediate response. The d-GDM application interface is designed based on the models provided for the Android-based platform. A new criterion for the diagnosis of GDM that may be considered in the future can easily be incorporated into d-GDM. The software structure of d-GDM presents a consolidated and flexible logic.

In Brazil, the number of mobile lines in operation exceeds the number of inhabitants (ANATEL, 2019). Health professionals have been expanding the use of multiple mobile-based applications for diagnostic assistance (EL-GAYAR *et al.*, 2013; GARCÍA-SÁNCHEZ *et al.*, 2013).

d-GDM was developed in for operation in an Android operating system, which is the most popular in the world. This makes the system accessible to the largest number of mobile equipment in use.

Additionally, any computer can access the d-GDM web version. This option was developed for users who do not use the Android operating system. In the web version, more information such as the logic of the application and the diagnostic criteria, as well as

the bibliographic references, are provided. The website also enables better communication between users and the developers of d-GDM, as well as the dissemination of the projects developed in gestational diabetes research.

In this context, the proposed d-GDM software can provide healthcare professionals with a free tool that facilitates the diagnosis of gestational diabetes, which is an issue of significant and increasing prevalence in Brazil and in the world. To our knowledge d-GDM was the first-of-its-kind that is able to address the GDM diagnosis.

7.7 CONCLUSION

In this study, we developed d-GDM, which is a free software for GDM diagnosis. d-GDM is user-friendly and has the potential to assist healthcare professionals in the diagnosis of gestational diabetes.

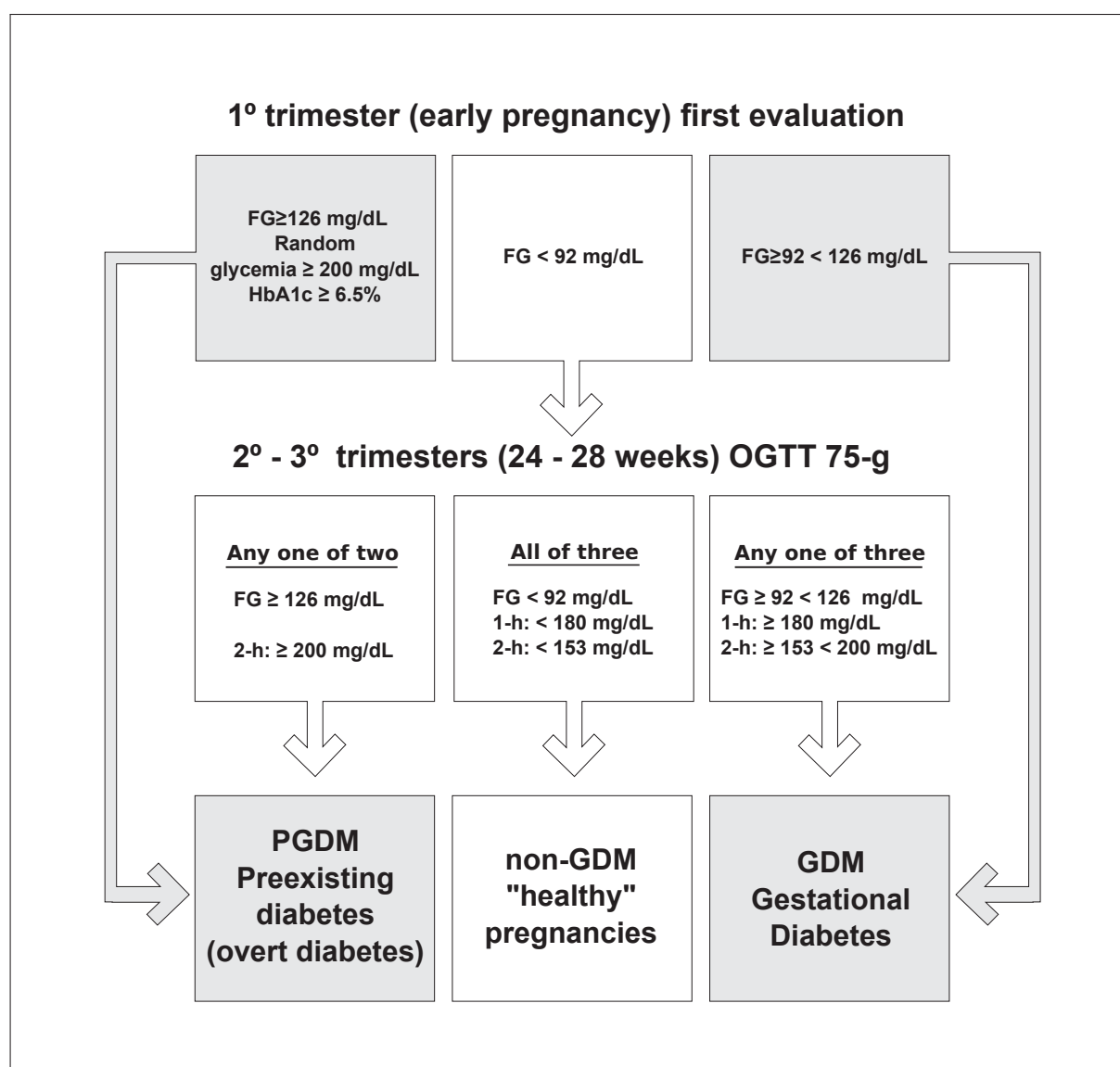
7.8 ACKNOWLEDGMENTS

This study was financed by CNPq, Araucaria Foundation and by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. Conflicts of Interest The authors confirm that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

7.9 CONFLICTS OF INTEREST

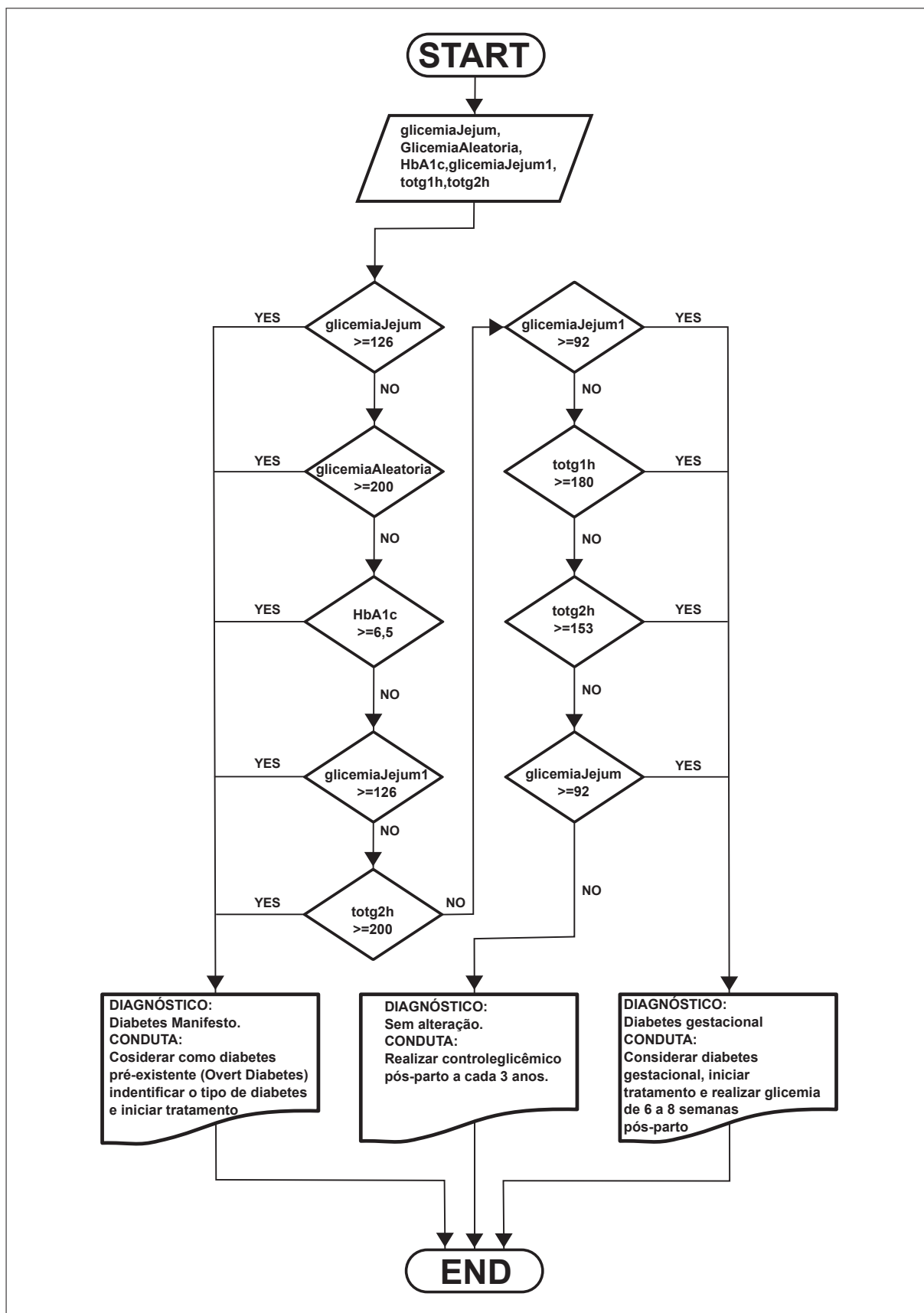
The authors confirm that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Figura 14 – Flowchart for Gestational and Pregestational diagnosis as recommended by IAPDSG-WHO.



During the first trimester, the diagnostic criteria for GDM is briefly based on fasting glycemia. Pregestational diabetes (PGDM), also known as preexisting diabetes, overt diabetes, manifest diabetes, or "diabetes in pregnancy" is characterized in this period using the same criteria applied to nonpregnant women (METZGER et al., 2010). All pregnant women, without previous dysglycemia diagnosis, should be tested using the glucose oral tolerance test (OGTT) with a glucose load of 75 g between 24-28 weeks of gestation (2º/3º trimesters). In OGTT only one value above the cut-off is required for GDM or PGDM diagnosis.

Figura 15 – d-GDM flowchart of the programing logic.



The main variables used in the program were fasting glycemia (glicemiaJejum), random glycemia (GlicemiaAleatoria), gly-cated hemoglobin A1c (HbA1c), fasting glycemia during OGTT (glicemiaJejum1), glycemia 1-hour after 75-g oral glucose load (totg1h), and glycemia 2-hour.

8 BANCO DE DADOS, SISTEMA DE GEOLOCALIZAÇÃO E TRANSMISSÃO DE MENSAGENS

8.1 INTRODUÇÃO

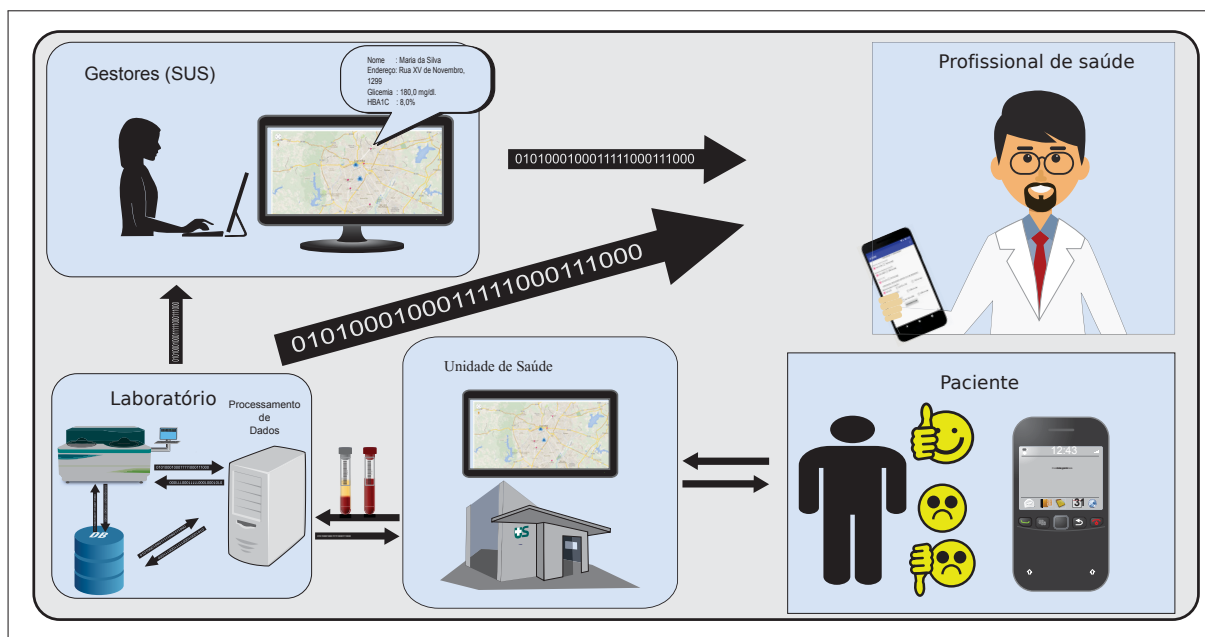
As mudanças no perfil de distribuição das doenças, vêm impondo desafios, com vistas à definição de boas práticas de prevenção, controle, diagnóstico e tratamento das doenças e de promoção da saúde (WANG *et al.*, 2018). Nesse cenário destacam-se também os avanços da ciência que têm potencializado a inovação tecnológica e em especial a tecnologia da informação e da comunicação. Esses avanços transformam de modo radical as propostas convencionais de produção, acesso e disseminação do conhecimento (NELSON *et al.*, 2014).

Entretanto, os profissionais de saúde ainda carecem de ferramentas efetivas para o controle e informações de pacientes que necessitam de intervenções urgentes e aqueles afetados por doenças crônicas (ISLAM *et al.*, 2015).

Neste capítulo, propomos o desenvolvimento de programas computacionais para serem aplicados na atenção de pacientes com patologias de alta prevalência. O modelo utilizado foi o diabetes mellitus gestacional (DMG).

Para cumprir o objetivo, foram desenvolvidos, os elementos exemplificados na Figura 17.

Figura 17 – Funcionalidades apresentadas no software desenvolvido



Racional do projeto. O paciente após coleta do material biológico na Unidade de Saúde, tem seus ensaios processados no Laboratório Clínico.

Os resultados são armazenados em banco de dados e entregues ao clínico (diagnóstico e tratamento) e para os gestores de saúde (planejamento estratégico, estudo epidemiológico, controle de custos).

O software d-GDM auxilia os profissionais da saúde no diagnóstico do diabetes gestacional.

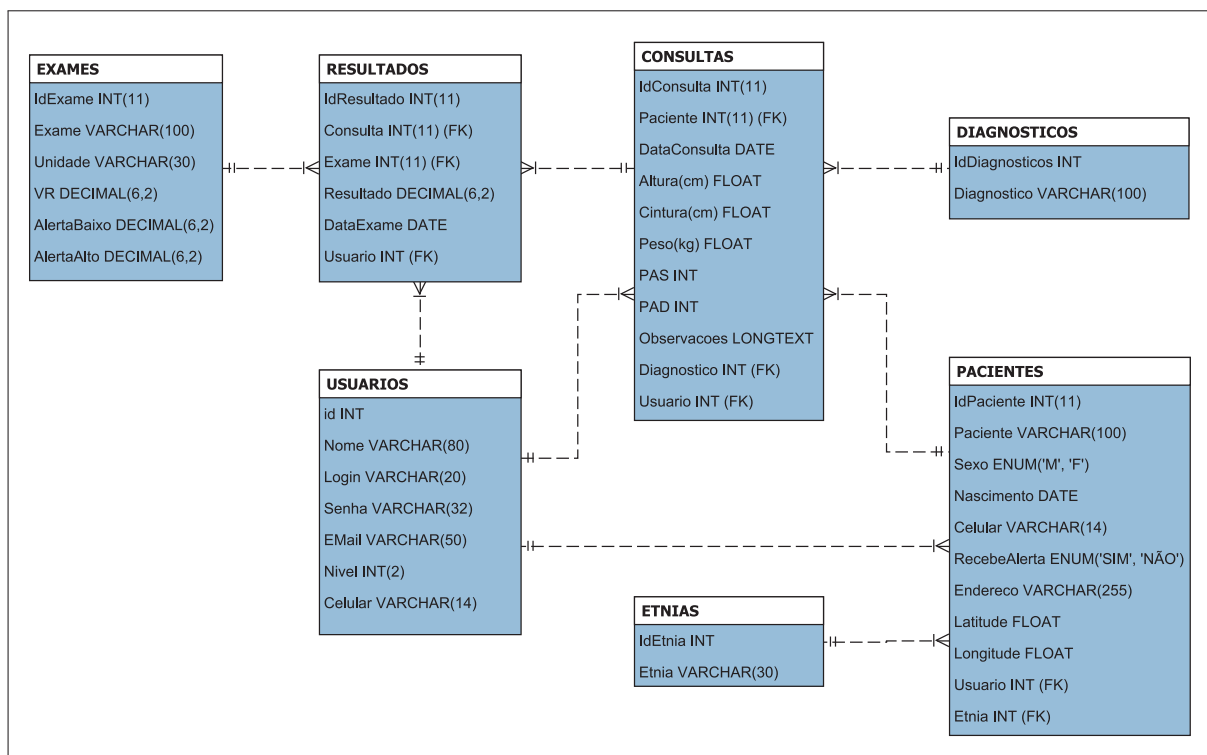
Com os dados cadastrais, armazenados em banco de dados dedicado, as gestantes podem ser localizadas (sistema de geolocalização) e informadas através de notificações por SMS do seu status glicêmico, com a concentração da glicemia e ação sugerida. O sistema informatizado desenvolvido, contempla a opção de "sistema de busca avançada", que permite a captura dos dados, com características desejadas pelo pesquisador/gestor de saúde pública, passíveis de exportação em formato compatível com programas de estatística, o que possibilita a monitoração perene da evolução do processo em estudo.

8.2 CRIAÇÃO DO BANCO DE DADOS

Utilizamos de banco de dados de código aberto e totalmente livre onde a fundação MariaDB utiliza meios técnicos e legais para garantir que a tecnologia usada pela comunidade MariaDB continue aberta em todos os sentidos. Onde nenhuma pessoa ou empresa pode ditar prioridades ou códigos para a comunidade.

Para o desenvolvimento começamos fazendo o projeto de banco de dados fazendo o diagrama de entidade-relacionamento Figura 18 onde são descritas todas as tabelas, variáveis e seu relacionamento.

Figura 18 – Diagrama Entidade-Relacionamento do banco de dados.



A figura mostra as tabelas do banco de dados e seus relacionamentos. As variáveis utilizadas na construção do sistema são apresentadas.

Após o desenvolvimento do Diagrama de Entidade-Relacionamento passamos a criar o dicionário do banco de dados, com as descrições das variáveis, como mostrado na Figura 19.

Figura 19 – Dicionário com informações das tabelas para o desenvolvimento da Interface Gráfica.

Tabela: CONSULTAS					
Atributos					
Name	Type	Not Null	PK	FK	Default
IdConsulta	INT(11)	Yes	Yes	No	
Paciente	INT(11)	Yes	No	Yes	
DataConsulta	DATE	Yes	No	No	
Altura(cm)	FLOAT	No	No	No	NULL
Cintura(cm)	FLOAT	No	No	No	NULL
Peso(kg)	FLOAT	No	No	No	NULL
PAS	INT	No	No	No	NULL
PAD	INT	No	No	No	NULL
Observacoes	LONGTEXT	No	No	No	NULL
Diagnostico	INT	Yes	No	Yes	
Usuario	INT	Yes	No	Yes	

Tabela: EXAMES					
Atributos					
Name	Type	Not Null	PK	FK	Default
IdExame	INT(11)	Yes	Yes	No	
Exame	VARCHAR(100)	Yes	No	No	
Unidade	VARCHAR(30)	Yes	No	No	
VR	DECIMAL(6,2)	Yes	No	No	
AlertaBaixo	DECIMAL(6,2)	No	No	No	NULL
AlertaAlto	DECIMAL(6,2)	No	No	No	NULL

Tabela: PACIENTES					
Atributos					
Name	Type	Not Null	PK	FK	Default
IdPaciente	INT(11)	Yes	Yes	No	
Paciente	VARCHAR(100)	Yes	No	No	
Sexo	ENUM('M', 'F')	No	No	No	'F'
Nascimento	DATE	Yes	No	No	
Celular	VARCHAR(14)	No	No	No	
RecebeAlerta	ENUM('SIM', 'NÃO')	No	No	No	NULL
Endereco	VARCHAR(255)	Yes	No	No	
Latitude	FLOAT	No	No	No	
Longitude	FLOAT	No	No	No	
Usuario	INT	Yes	No	Yes	
Etnia	INT	Yes	No	Yes	

Tabela: RESULTADOS					
Atributos					
Name	Type	Not Null	PK	FK	Default
IdResultado	INT(11)	Yes	Yes	No	
Consulta	INT(11)	Yes	No	Yes	
Exame	INT(11)	Yes	No	Yes	
Resultado	DECIMAL(6,2)	No	No	No	NULL
DataExame	DATE	No	No	No	NULL
Usuario	INT	Yes	No	Yes	

Tabela: USUARIOS					
Atributos					
Name	Type	Not Null	PK	FK	Default
id	INT	Yes	Yes	No	
Nome	VARCHAR(80)	Yes	No	No	
Login	VARCHAR(20)	Yes	No	No	
Senha	VARCHAR(32)	Yes	No	No	
E-mail	VARCHAR(50)	Yes	No	No	
Nivel	INT(2)	Yes	No	No	
Celular	VARCHAR(14)	Yes	No	No	

Tabela: ETNIAS					
Atributos					
Name	Type	Not Null	PK	FK	Default
IdEtnia	INT	Yes	Yes	No	
Etnia	VARCHAR(30)	No	No	No	

Tabela: DIAGNOSTICOS					
Atributos					
Name	Type	Not Null	PK	FK	Default
IdDiagnosticos	INT	Yes	Yes	No	
Diagnostico	VARCHAR(100)	Yes	No	No	

A estrutura descreve todas as informações e lógica, para o desenvolvimento da interface gráfica. O planejamento contempla o nome das variáveis, seus mnemônicos, tipo de campos a serem considerados, tipos de chaves (primária ou estrangeira).

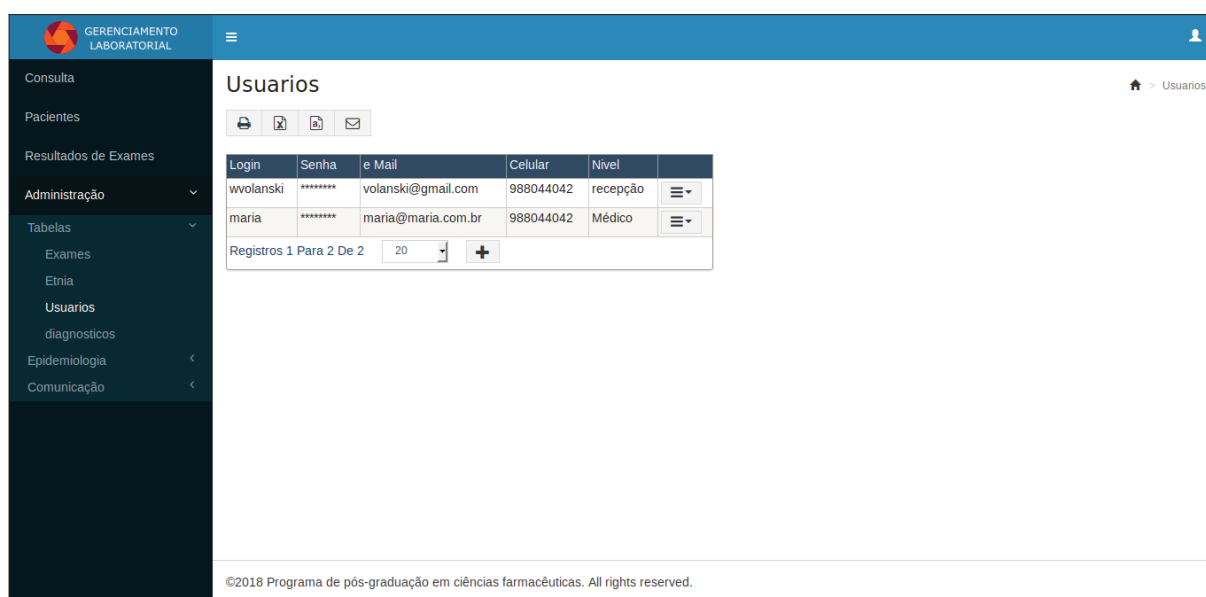
8.3 CRIAÇÃO DA INTERFACE GRÁFICA

A interface de usuário foi desenvolvida na linguagem de programação php em conjunto com *Hypertext Markup Language* (HTML), javascript, *Cascading Style Sheets* (CSS) e Ajax (GARRETT, 2005). Essa interface faz ligação entre ações do usuário com reflexo no banco de dados, para toda as tabelas foi desenvolvido um sistema de criação, leitura, atualização e exclusão.

Nas páginas PHP (extensão php) os códigos são processados no lado do servidor e é transmitido ao computador do usuário no formato HTML, desta forma podendo ser lido pelo navegador de internet, sendo que o usuário não tem acesso ao código do programa.

Foi desenvolvido um sistema de controle de acesso com nível de segurança hierarquizado, nesse caso o usuário deve ser cadastrado pelo administrador do sistema como mostrado na Figura 20.

Figura 20 – Tela de cadastro dos usuários.



O local configura as senhas do administrador do sistema, que tem acesso a todos os elementos do banco de dados, e dos usuários, com diferentes níveis de acesso, como apresentado neste exemplo.

Ao digitar o endereço da aplicação no navegador de internet o usuário é levado à página de acesso (login). O usuário necessita ser cadastrado pelo administrador usando a tabela de usuários, nesse local que é definido o nível de acesso. A opção de recuperação de senha está implementada. Caso o usuário pode faça mais de 3 tentativas para entrar no sistema com usuário ou senha incorretos, o seu login será invalidado, nesse caso é obrigatório o contato com o administrador.

A etapa seguinte é onde o usuário inicia as operações no bando de dados, com seu login Figura 21.

Conforme a hierarquia da senha de entrada, os usuários terão acesso às tabelas

Figura 21 – Tela de login para controle de acesso ao sistema.

The screenshot shows a web application's login interface. At the top, there is a blue header bar with a hamburger menu icon on the left and the word 'Login' on the right. Below the header, the main content area has a title 'Login' and a breadcrumb trail 'Home > Login'. The login form consists of two input fields: 'Nome do usuário' (Username) and 'Senha' (Password). Below these fields is a checkbox labeled 'Lembre de mim' (Remember me), which is checked. A blue 'Login' button is positioned below the checkbox. A link 'Esqueci a senha' (Forgot password) is located below the button. At the bottom of the page, there is a footer with the text '©2018 Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas. All rights reserved.'

Os usuários cadastrados previamente pelo administrador, está apto a entrar em sua área de trabalho com o login e senha.

específicas do bando de dados, exceto o administrador que controla todo o processo.

Após ingresso no sistema, o usuário tem contato com a tela de orientação para as funções do banco, e alimentação dos dados, como exemplificado na Figura 22. A tela apresentada, identifica as principais funcionalidades implementadas em todas as tabelas do banco de dados.

Figura 22 – Tela principal com menu de funcionalidade e de cadastro de dados.

The screenshot shows the 'GERENCIAMENTO LABORATORIAL' system interface. The left sidebar contains a menu with the following items: 'Consulta' (highlighted with a red circle 1), 'Pacientes', 'Resultados de Exames', 'Administração', and 'Tabelas'. The main content area is titled 'Consulta' and includes a search bar (highlighted with a red circle 3) and a table of patient data. The table has columns: 'Paciente', 'Data da Consulta', 'Altura(cm)', 'Cintura(cm)', 'Peso(kg)', 'PAS', 'PAD', 'Diagnóstico', and a menu icon. The table contains 12 rows of patient data. A context menu (highlighted with a red circle 5) is visible over the table, showing options: 'Ver', 'Editar', and 'Excluir'. The bottom status bar (highlighted with a red circle 6) shows 'Registros 1 Para 12 De 12' and a page number '20'. Other UI elements highlighted include the export and filter icons (red circle 2) and the table data area (red circle 4).

Paciente	Data da Consulta	Altura(cm)	Cintura(cm)	Peso(kg)	PAS	PAD	Diagnóstico
Maria José	09/08/2018	155	66	120	160	120	DM2
Pedro Golveia	09/08/2018	190	120	100	160		
Waldomiro Greca de Macedo	09/08/2018	180	160	250	190		
Maria das Dores de Oliver	15/08/2018	170	90	50	160		
Waldomiro Antonio de Macedo	09/08/2018	180	120	180	250		
Waldomiro Antonio de Macedo	15/08/2018	180	80	70	110	80	DM2
Maria das Dores de Oliver	09/08/2018	170	90	130	180	110	DM1
Glauco Valdameri	09/08/2018	180	80	80	120	80	DM2
Pedro Luis Alcantara	09/08/2018	190	120	110	112	100	DM1
Joaquim Tavora	09/08/2018	170	60	55	110	80	DM2
Severino Alves da Costa	09/08/2018	165	90	70	120	100	DM1
Ademir Luiz do Prado	09/08/2018	170	80	74	110	80	DM1

As numerações em destaque, orientam as principais operações a serem realizadas no programa. Após a entrada, o usuário estará na página principal, na tela de administrador, o número ① indica o menu lateral onde encontramos as tabelas de consulta, pacientes e resultados de exames em seguida temos a área administrativa onde encontramos as tabelas exames, etnia, usuários e diagnóstico que são tabelas auxiliares ao sistema. O número ② indica a região para a exportação e filtros dos dados, podendo serem impressos ou exportado para texto, planilha de cálculo ou enviado por e-mail. O número ③ indica a área de busca na devida tabela e o número ④ aponta para a região de dados onde clicando nas colunas podemos proceder a ordenação da tabela. No número ⑤ temos um submenu representado por 3 traços onde podemos visualizar, editar e excluir os dados da tabela, e podemos também cadastrar exames para aquele paciente e finalmente no número ⑥ temos o sinal de adição onde podemos cadastrar uma nova consulta.

A tela subsequente, mostrada na Figura 23, contempla o menu de entrada de dados antropométricos e clínicos dos pacientes. Esta tela tem como diferencial o campo “texto”, que permite descrições de informações, livres, que poderão ser filtradas através de busca avançada. Este campo de “texto livre” é destinado a informações relevantes, que não estão contempladas nos campos da tabela.

Figura 23 – Tela para o cadastro de nova consulta.

The screenshot shows a web application interface for creating a new consultation. On the left is a dark sidebar with navigation links: 'Consulta', 'Pacientes', 'Resultados de Exames', and 'Administração'. The main area is titled 'Consulta Novo' and contains several input fields: 'Paciente *' (with a search icon and a plus icon), 'Altura(cm)', 'Cintura(cm)', 'Peso(kg)', 'PAS', 'PAD', and 'Diagnóstico' (also with a search icon and a plus icon). Below these is a large text area labeled 'observações' which includes a rich text editor toolbar with various icons for text formatting, alignment, and insertion. At the bottom of the text area are dropdown menus for 'Estilo', 'Formata...', 'Fonte', and 'Tamanho', along with icons for text color, background color, and a help icon.

A tela exemplifica a seleção do paciente ou seu cadastro, e introdução de dados antropométricos e clínicos. Destaque para o campo “observações”, onde um texto livre pode ser adicionado e quando pertinente, utilizado para buscas de informações avançadas.

Para o cadastro dos pacientes Figura 24, indicado pelo menu lateral, são introduzidos o nome do paciente, nascimento e como destaque, é o campo onde o paciente aceita ou declina de receber as mensagens por *Short Message Service* (SMS) automatizadas, referentes ao seu status glicêmico, no caso das gestantes com DMG.

Figura 24 – Exemplo da tela de cadastro dos pacientes com destaque para autorização do paciente para receber “alertas”

A tela mostra os elementos cadastrais do paciente.

Para o recebimento de mensagens automatizadas, o paciente necessita cadastrar um número de telefone móvel válido e aceitar receber as mensagens de SMS (seta destacando o campo de aceite).

8.4 SISTEMA DE GEOLOCALIZAÇÃO

Para atenção ao paciente foi desenvolvido o módulo de comunicação e geolocalização para serem utilizados por profissionais e gestores de saúde pública, disponibilizando informações aos profissionais que atuam diretamente ou indiretamente ao atendimento do paciente.

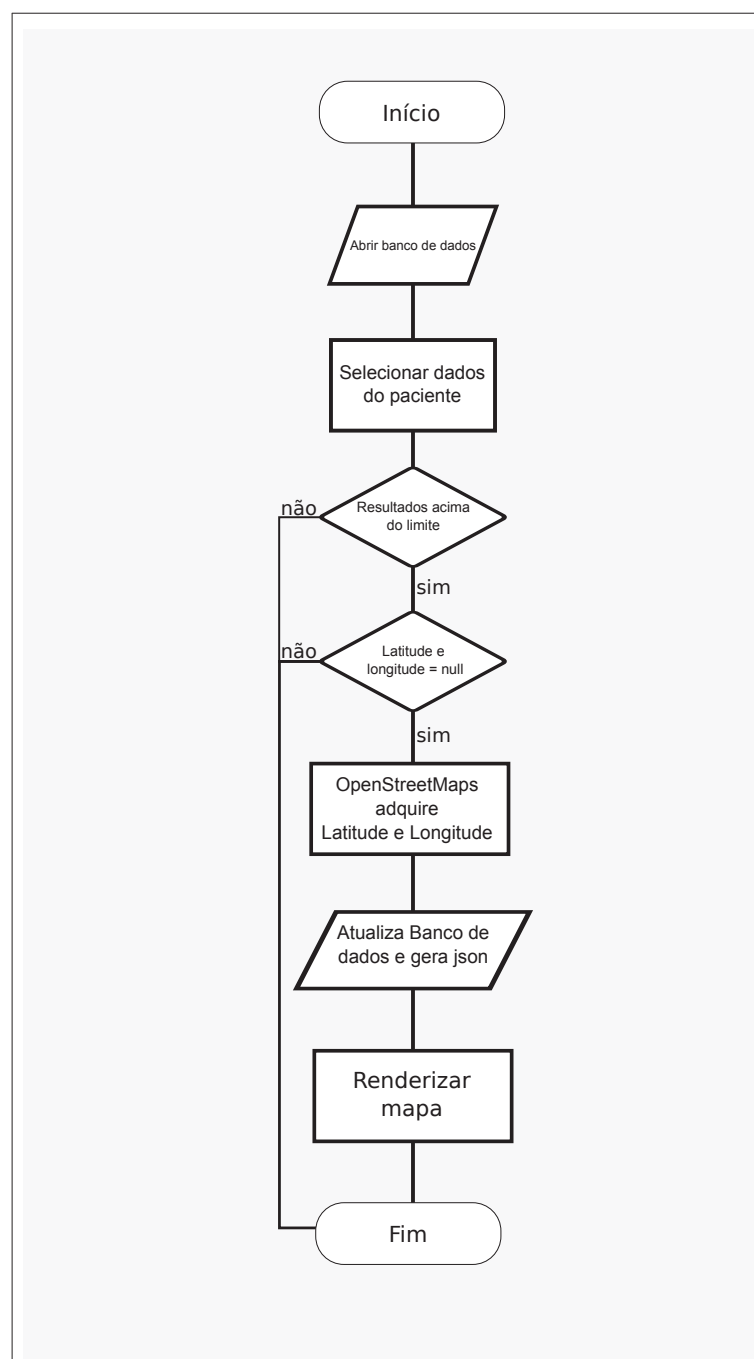
O módulo de geolocalização identifica no mapa a posição geográfica do paciente com valores de resultados alterados, cujos valores foram previamente cadastrados no banco de dados.

Com as informações de endereço do cadastro do paciente o programa de geolocalização, utilizando a *Application Programmig* (API) do OpenStreetMap, obtém as coordenadas do endereço do paciente. Estas coordenadas são armazenadas no cadastro do paciente.

O fluxograma representado na Figura 25 descreve as etapas do sistema de geolocalização onde com as coordenadas da geolocalização é renderizado um mapa com auxílio de uma API, utilizando o OpenStreetMap, sendo apresentado na tela a referida loca-

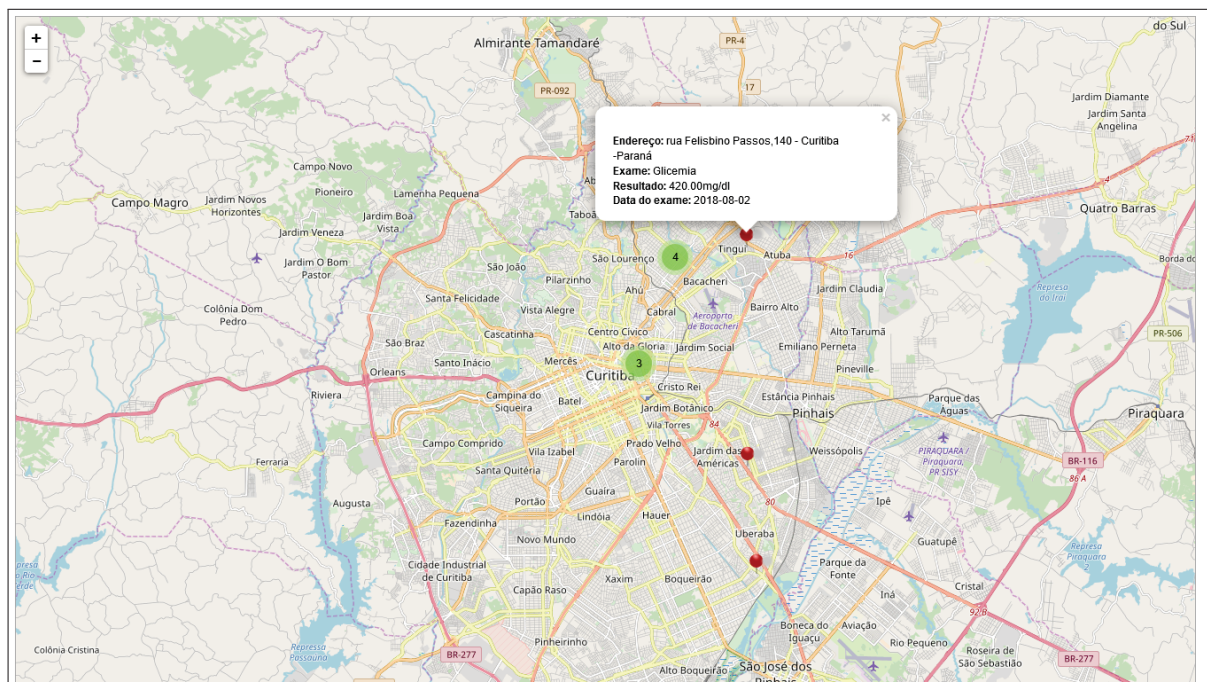
lização das residências dos pacientes em destaque. A Figura 26, exemplifica o resultado final da geolocalização.

Figura 25 – Fluxograma utilizado no módulo de geolocalização.



O fluxograma representa o algoritmo das etapas percorridas no desenvolvimento do sistema de geolocalização.

Figura 26 – Tela do mapa renderizado com informações do paciente para geolocalização para o gestor de saúde.



A tela mostra todos os pacientes do banco de dados, com resultados alterados, de forma clusterizada. Selecionando (“click”) o indicador (“pin”) do paciente, será apresentado na tela em destaque o endereço, o exame realizado e seu resultado. O número “4” (em destaque) indica que nesta área temos quatro gestantes com resultados alterados

Em nossa proposta, o gestor de saúde do Município, teria com o sistema de geolocalização, conhecimento da localização dos pacientes com resultados alterados, aqueles que necessitam maior atenção à saúde. Este gestor poderia enviar equipes avaliações in loco dos pacientes selecionados para implementar ações para melhora das condições deste doente.

A geolocalização dos pacientes de interesse, também propicia ao gestor de saúde, otimizar as equipes de campo no deslocamento para um atendimento in loco, racional e otimizado.

8.5 DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE ENVIO DE COMUNICAÇÃO AO PACIENTE VIA SMS

Como o número de telefones celulares, em particular smartphones, continua a aumentar rapidamente, a possibilidade de utilizar alertas de SMS endereçados aos pacientes, para aumentar a eficácia e a eficiência da prestação de serviços de saúde se tornou viável (LESTER *et al.*, 2010).

As mensagens *Short Message Service* (SMS) têm várias características que as tornam apropriadas para uso em serviços de saúde, incluindo, comunicação direta com o paciente, privacidade, rapidez da comunicação com os pacientes. A tecnologia de mensagens SMS também permite o envio simultâneo a múltiplos pacientes de quantidades substanciais de mensagens minimizando os custos com mão de obra (GUY *et al.*, 2012).

O módulo de comunicação com o paciente foi criado para o envio automático mensagem eletrônica para informar ao paciente, com seu consentimento, em tempo real os resultados de exames laboratoriais com valores críticos que afetem o curso de sua patologia, bem como o envio de alertas com orientações para sua ação imediata. Esta aplicação, tem potencial de ampliar a aderência do paciente a terapia e minimizar as complicações dos processos patológicos e suas severidades.

Para o envio uma elevada carga de mensagens SMS deve ser contratado um provedor de SMS (gateway) alojado na internet e em seguida criar um programa configurado e conectado ao servidor para o disparo automático das mensagens (ARSAND *et al.*, 2012).

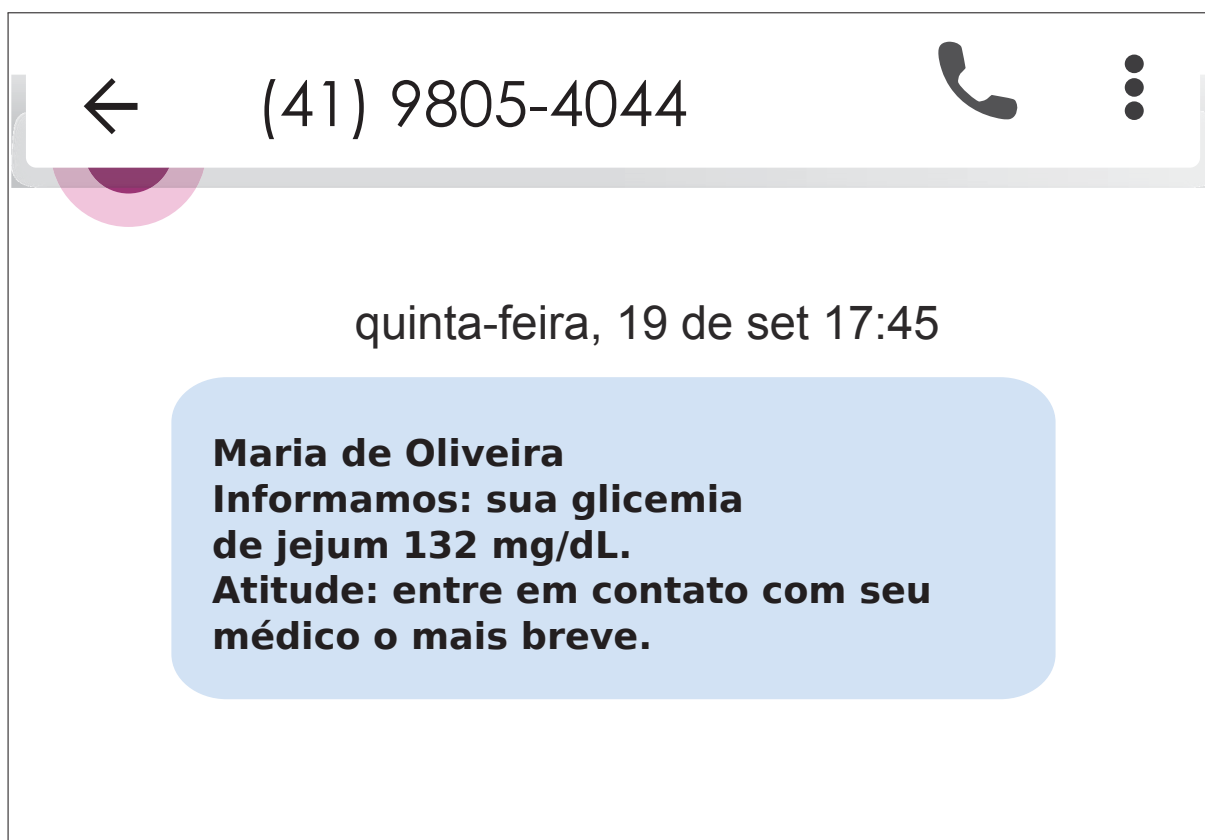
Neste trabalho para testarmos as funcionalidades do sistema de notificação por SMS, de forma prospectiva e preliminar, através da configuração de um telefone celular com sistema operacional android, como servidor de mensagens, e escrevemos um programa em php, designado SMS-GDM que gerencia o sistema, o qual está descrito no apêndice B.

O programa SMS-GDM, consulta o banco de dados, seleciona os exames com concentrações fora dos limites de alera, preestabelecidos, e verifica se o paciente aceita receber as informações. Cumpridas todas as exigências o SMS-GDM, dispara uma mensagem para o número do telefone cadastrado, como exemplificado na Figura 27.

O sistema de geolocalização e notificação do paciente, desenvolvido neste projeto são totalmente funcionais. No servidor onde o sistema foi testado, este foi testado com dados simulados, apresentando excelente desempenho. Para a instalação no sistema de produção, serão necessários estudos de validação e testes com carga elevada de acessos simultâneos, para que entre em operação.

O sistema proposto, está apto a receber conexão bidirecional com analisadores automáticos (interface), que realizam os ensaios laboratoriais, possibilitando a completa integração da realização do exame e o disparo das notificações e geolocalização. Esta

Figura 27 – Mensagem de alerta recebida pelo paciente



Exemplo da mensagem recebida por uma gestante com diabetes gestacional, que teve sua glicemia de jejum alterada e necessita orientações para melhorar o controle glicêmico.

A mensagem mostra a data, o nome da gestante cadastrada e o valor do ensaio de laboratório definido como prioritário. As mensagens gravadas no telefone móvel (smartphone) da gestante, podem fornecer um histórico relevante do status glicêmico.

etapa do projeto não foi implementada.

9 CONCLUSÕES GERAIS

A prevalência do DMG no início da gestação (4-12 semanas, n= 39455) foi estimada em 9,5% (IC 95%, 9,2-9,8%).

A prevalência do DMG no período de 24-28 semanas (n= 61242) foi 12,6% (IC 95%, 2,3-12,9%).

O intervalo de referência (CLSI C28-A3) não paramétrico, para glicemia de jejum, no período entre 4-28 semanas de gestação (amostra total, n=97.842) foi 67-95 mg/dL

O programa d-GDM foi desenvolvido, com os critérios do IADPSG-WHO, e de forma amigável e simples, oferece auxílio ao diagnóstico para profissionais da saúde, minimizando erros e agilizando o diagnóstico.

Um sistema computacional, composto por banco de dados dedicado, interfase para usuários, geolocalização e notificação automatizada de pacientes, foi desenvolvido para o gerenciamento do diabetes gestacional com potencial para melhorar o controle glicêmico autogerindo das gestantes.

REFERÊNCIAS

ADA. **Standards of Care**. 2018. Citado 6 vezes nas páginas 20, 58, 68, 70, 76 e 85.

AGARWAL, M. M. Gestational diabetes mellitus: Screening with fasting plasma glucose. **World J Diabetes**, v. 7, n. 14, p. 279, 2016. ISSN 1948-9358. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v7/i14/279.htm>>. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 85.

AGARWAL, M. M.; DHATT, G. S.; OTHMAN, Y. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG. **J Diabetes Complicat**, v. 29, n. 4, p. 544–549, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837380>>. Citado na página 21.

ANATEL. **Agência Nacional de Telecomunicações**. 2019. Último acesso 16 Janeiro de 2019. Disponível em: <<http://www.anatel.gov.br>>. Citado na página 90.

ANDRES, A. L. de; JIMNEZ-GARCIA, R.; CARRASCO-GARRIDO, P. Trends in pregestational diabetes among women delivering in Spain, 2001 a 2008. **Int J Gynecol Obstet**, v. 117, n. 2, p. 182–183, 2012. Disponível em: <<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.ijgo.2011.12.006>>. Citado na página 64.

ANGHEBEM-OLIVEIRA, M. I.; MARTINS, B. R.; ALBERTON, D.; RAMOS, E. A. d. S.; PICHETH, G.; REGO, F. G. d. M. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR γ , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. **Arch Endocrinol Metab**, v. 61, n. 3, p. 238–248, 2017. ISSN 2359-3997. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972017000300238&lng=e>. Citado na página 68.

ARSAND, E.; FRØISLAND, D. H.; SKRØVSETH, S. O.; CHOMUTARE, T.; TATARA, N.; HARTVIGSEN, G.; TUFANO, J. T. Mobile health applications to assist patients with diabetes: Lessons learned and design implications. **J Diabetes Sci Technol**, v. 6, n. 5, p. 1197–1206, 2012. ISSN 19322968. Citado 2 vezes nas páginas 87 e 108.

ASHWAL, E.; HOD, M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? **Clin Chim Acta**, Elsevier B.V., v. 451, p. 14–20, 2015. ISSN 18733492. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.021>>. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 25.

BARDENHEIER, B. H.; ELIXHAUSER, A.; IMPERATORE, G.; DEVLIN, H. M.; KUKLINA, E. V.; GEISS, L. S.; CORREA, A. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. **Diabetes Care**, American Diabetes Association, v. 36, n. 5, p. 1209–1214, 2013. ISSN 0149-5992. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/36/5/1209>>. Citado na página 64.

BARENNE, H.; PUSSARD, E. Improving the management of dysglycemia in children in the developing world. **Am J Trop Med Hyg**, v. 92, n. 1, p. 6–8, 2015. ISSN 00029637. Citado na página 60.

BELL, R.; BAILEY, K.; CRESSWELL, T.; HAWTHORNE, G.; CRITCHLEY, J.; LEWIS-BARNED, N. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing

type I and type II diabetes. **BJOG An Int J Obstet Gynaecol**, v. 115, n. 4, p. 445–452, 2008. ISSN 14700328. Citado na página 64.

BENNETT, C.; DOUB, T. Data Mining and Electronic Health Records: Selecting Optimal Clinical Treatments in Practice. dec 2011. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1112.1668>>. Citado na página 33.

BERNER, E. **Clinical Decision Support Systems**. Second edi. New York: Springer Science+Business Media, LLC, 2007. ISBN 13:978-0387-33914-6. Disponível em: <<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-0-387-38319-4.pdf>>. Citado na página 34.

BROWN, F. M.; WYCKOFF, J. Application of One-Step IADPSG Versus Two-Step Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in the Real World: Impact on Health Services, Clinical Care, and Outcomes. **Curr Diab Rep**, Current Diabetes Reports, v. 17, n. 10, p. 1–13, 2017. ISSN 15390829. Citado 4 vezes nas páginas 27, 29, 31 e 62.

C. Lee Ventola, M. Mobile devices and apps for health care professionals: uses and benefits. v. 39, n. 5, p. 356–364, 2014. ISSN 1052-1372. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029126/pdf/ptj3905356.pdf>>. Citado na página 87.

CABURNAY, C. A.; GRAFF, K.; HARRIS, J. K.; MCQUEEN, A.; SMITH, M.; FAIRCHILD, M.; KREUTER, M. W. Evaluating diabetes mobile applications for health literate designs and functionality, 2014. **Prev Chronic Dis**, Centers for Disease Control and Prevention, v. 12, p. E61, may 2015. ISSN 1545-1151. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950568><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4436041>>. Citado na página 85.

CALVA, D.; LEHMAN, M. An analysis of the possible applications of Artificial Intelligence Techniques to a Clinical Laboratory Information Management System. **IJCSNS**, v. 8, n. 12, p. 82, 2008. Disponível em: <http://paper.ijcsns.org/07{_}book/200812/20081213>. Citado na página 33.

CASTILLO-CASTREJON, M.; POWELL, T. L. Placental Nutrient Transport in Gestational Diabetic Pregnancies. **Front Endocrinol (Lausanne)**, Frontiers, v. 8, p. 306, nov 2017. ISSN 1664-2392. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2017.00306/full>>. Citado na página 24.

CERIOTTI, F. Quality specifications for the extra-analytical phase of laboratory testing: Reference intervals and decision limits. **Clin Biochem**, Elsevier, v. 50, n. 10-11, p. 595–598, jul 2017. ISSN 0009-9120. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912017300310>>. Citado 2 vezes nas páginas 68 e 69.

CHAUDHRY, B.; WANG, J.; WU, S.; AL et. Systematic review: Impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. **Ann Intern Med**, v. 144, n. 10, p. 742–752, may 2006. ISSN 0003-4819. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00125>>. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 85.

CHO, N.; SHAW, J.; KARURANGA, S.; HUANG, Y.; da Rocha Fernandes, J.; OHLROGGE, A.; MALANDA, B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Res Clin Pract**, Elsevier, v. 138, p. 271–281, apr 2018. ISSN 0168-8227. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822718302031>>. Citado na página 17.

CIOS, K.; MOORE, G. W. Uniqueness of medical data mining. **Artif Intell Med**, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0933365702000490>>. Citado na página 33.

COTON, S. J.; NAZARETH, I.; PETERSEN, I. A cohort study of trends in the prevalence of pregestational diabetes in pregnancy recorded in UK general practice between 1995 and 2012. **BMJ Open**, v. 6, n. 1, p. 1–6, 2016. ISSN 20446055. Citado 3 vezes nas páginas 46, 64 e 85.

COUSTAN, D. R.; LOWE, L. P.; METZGER, B. E.; DYER, A. R. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol**, Mosby, v. 202, n. 6, p. 654.e1–654.e6, jun 2010. ISSN 0002-9378. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937810004199>>. Citado 4 vezes nas páginas 22, 46, 58 e 85.

DEMCHENKO, Y.; GROSSO, P.; LAAT, C. de; MEMBREY, P. Addressing big data issues in Scientific Data Infrastructure. In: **2013 Int Conf Collab Technol Syst**. IEEE, 2013. p. 48–55. ISBN 978-1-4673-6404-1. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/articleDetails.jsp?arnumber=6567203>>. Citado na página 34.

DEURSEN, A. van; MOONEN, L. Understanding cobol systems using inferred types. In: **Proceedings Seventh International Workshop on Program Comprehension**. [S.l.: s.n.], 1999. p. 74–81. ISSN 1092-8138. Citado na página 32.

DOWNING, K. Information Technology, Education and Health Care: Constructivism in the 21st century. **Educ Stud**, Routledge, v. 27, n. 3, p. 229–235, sep 2001. ISSN 0305-5698. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/03055690120076510>>. Citado na página 35.

DU, Y. T.; KAR, P.; ABDELHAMID, Y. A.; HOROWITZ, M.; DEANE, A. M. Glycated haemoglobin is increased in critically ill patients with stress hyperglycaemia: Implications for risk of diabetes in survivors of critical illness. **Diabetes Res Clin Pract**, Elsevier B.V., v. 135, p. 73–75, 2018. ISSN 18728227. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.10.029>>. Citado na página 17.

DURAN, A.; SÁENZ, S.; TORREJON, M. J.; Bordí U, E.; Del Valle, L.; GALINDO, M.; PEREZ, N.; HERRAIZ, M. A.; IZQUIERDO, N.; RUBIO, M. A.; RUNKLE, I.; FERRE, N. erez; CUSIHUALLPA, I.; JIENEZ, S.; De La Torre, N. G.; FERNÁNDEZ, M. D.; MONTAÑEZ, C.; FAMILIAR, C.; CALLE-PASCUAL, A. L. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos gestationaldiabetes study. **Diabetes Care**, v. 37, n. 9, p. 2442–2450, 2014. ISSN 19355548. Citado na página 59.

EGAN, A. M.; VELLINGA, A.; HARREITER, J.; SIMMONS, D.; DESOYE, G.; CORCOY, R.; ADELANTADO, J. M.; DEVLIEGER, R.; ASSCHE, A. van; GALJAARD, S.; DAMM, P.; MATHIESEN, E. R.; JENSEN, D. M.; ANDERSEN, L.; LAPOLLA, A.; DALFRÀ, M. G.; BERTOLOTTO, A.; MANTAJ, U.; WENDER-OZEGOWSKA, E.; ZAWIEJSKA, A.; HILL, D.; JELSMA, J. G.; SNOEK, F. J.; WORDA, C.; BANCHER-TODESCA, D.; POPPEL, M. N. van; KAUTZKY-WILLER, A.; DUNNE, F. P. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. **Diabetologia**, Diabetologia, p. 1–9, 2017. ISSN 14320428. Citado 4 vezes nas páginas 17, 49, 54 e 85.

EGEA, M.; DANIA, C. Sql-pl4ocl: An automatic code generator from ocl to sql procedural language. In: **2017 ACM/IEEE 20th International Conference on Model Driven Engineering Languages and Systems (MODELS)**. [S.l.: s.n.], 2017. p. 54–54. Citado na página 33.

EL-GAYAR, O.; TIMSINA, P.; NAWAR, N.; EID, W. Mobile applications for diabetes self-management: Status and potential. **J Diabetes Sci Technol**, v. 7, n. 1, p. 247–262, 2013. ISSN 19322968. Citado na página 90.

FAYYAD, U.; PIATETSKY-SHAPIO, G.; SMYTH, P. From Data Mining to Knowledge Discovery in. p. 37–54, 1996. Citado na página 34.

FRIEDRICHS, K.; HARR, K.; CONCORDET, D.; TRUMEL, C.; BRAUN, J.-p. Reference values: a review. 2009. Citado na página 68.

GARCÍA-SÁNCHEZ, P.; GONZÁLEZ, J.; MORA, A. M.; PRIETO, A. Deploying intelligent e-health services in a mobile gateway. **Expert Syst Appl**, v. 40, n. 4, p. 1231–1239, 2013. ISSN 09574174. Citado na página 90.

GARG, A. X.; ADHIKARI, N. J.; MCDONALD, H.; AL et. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: A systematic review. **JAMA**, v. 293, n. 10, p. 1223–1238, mar 2005. ISSN 0098-7484. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.10.1223>>. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 85.

GARRETT, B. M.; JACKSON, C. A mobile clinical e-portfolio for nursing and medical students, using wireless personal digital assistants (pdas). **Nurse Education Today**, v. 26, n. 8, p. 647 – 654, 2006. ISSN 0260-6917. Proceedings from the 1st Nurse Education International Conference. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0260691706001201>>. Citado na página 35.

GARRETT, J. J. Ajax: A new approach to web applications. **Experiencezen.Com**, p. 5, 2005. Disponível em: <<http://adaptivepath.org/ideas/ajax-new-approach-web-applications/>>. Citado na página 101.

GUY, R.; HOCKING, J.; WAND, H.; STOTT, S.; ALI, H.; KALDOR, J. How Effective Are Short Message Service Reminders at Increasing Clinic Attendance? A Meta-Analysis and Systematic Review. **Health Serv Res**, Wiley/Blackwell (10.1111), v. 47, n. 2, p. 614–632, apr 2012. ISSN 00179124. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1475-6773.2011.01342.x>>. Citado na página 108.

HADJI, B.; DEGOULET, P. Information system end-user satisfaction and continuance intention: A unified modeling approach. **J Biomed Inform**, Academic Press, v. 61, p. 185–193, jun 2016. ISSN 1532-0464. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532046416300120>>. Citado na página 33.

HEDDERSON, M. M.; GUNDERSON, E. P.; FERRARA, A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. **Obstet Gynecol**, NIH Public Access, v. 115, n. 3, p. 597–604, mar 2010. ISSN 1873-233X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177292http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3180899>>. Citado na página 26.

HENNY, J.; VASSAULT, A.; BOURSIER, G.; VUKASOVIC, I.; Mesko Brguljan, P.; LOHMANN, M.; GHITA, I.; ANDREU, F. A.; KROUPIS, C.; SPRONGL, L.; THELEN, M. H.; VANS-
TAPEL, F. J.; VODNIK, T.; HUISMAN, W.; VAUBOURDOLLE, M. Recommendation for the
review of biological reference intervals in medical laboratories. **Clin Chem Lab Med**, v. 54,
n. 12, p. 1893–1900, 2016. ISSN 14374331. Citado 2 vezes nas páginas 69 e 70.

HERNANDEZ, T. L.; FRIEDMAN, J. E.; Van Pelt, R. E.; BARBOUR, L. A. Patterns of glyce-
mia in normal pregnancy: Should the current therapeutic targets be challenged? **Diabetes**
Care, v. 34, n. 7, p. 1660–1668, 2011. ISSN 01495992. Citado na página 60.

HOD, M.; KAPUR, A.; SACKS, D. A.; HADAR, E.; AGARWAL, M.; RENZO, G. C. D.;
ROURA, L. C.; MCINTYRE, H. D.; MORRIS, J. L.; DIVAKAR, H. The International Fede-
ration of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A
pragmatic guide for diagnosis, management, and care#. **Int J Gynecol Obstet**, p. S173–
S211, 2015. ISSN 1879-3479. Acesso em: 8 jan. fev. mar. abr. mai. jun. jul. ago. set. out.
nov. dez. 2015. Citado 3 vezes nas páginas 21, 22 e 85.

HOWE, D.; COSTANZO, M.; FEY, P.; GOJOBORI, T.; HANNICK, L.; HIDE, W.; HILL, D. P.;
KANIA, R.; SCHAEFFER, M.; St Pierre, S.; TWIGGER, S.; WHITE, O.; RHEE, S. Y. Big
data: The future of biocuration. **Nature**, Nature Publishing Group, v. 455, n. 7209, p. 47–50,
sep 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: <[http://www.nature.com/nature/journal/v455/
n7209/full/455047a.html](http://www.nature.com/nature/journal/v455/n7209/full/455047a.html)<http://dx.doi.org/10.1038/455047a>>. Citado na página 34.

HUDSON, S. E. Biochemical informatics methods for diagnosis and disease management.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, v. 2007, n. Table I, p. 3769–72, jan 2007. ISSN 1557-
170X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18002818>>. Citado na página
33.

ISLAM, S. M. R.; KWAK, D.; KABIR, H. The Internet of Things for Health Care : A Com-
prehensive Survey. v. 3, 2015. ISSN 2169-3536. Citado na página 97.

KAUR, H.; WASAN, S. Empirical study on applications of data mining techniques in health-
care. **J Comput Sci**, 2006. Disponível em: <[http://thescipub.com/abstract/10.3844/jcssp.
2006.194.200](http://thescipub.com/abstract/10.3844/jcssp.2006.194.200)>. Citado na página 35.

KO, G. T. C.; WAI, H. P. S.; TANG, J. S. F. Effects of age on plasma glucose le-
vels in non-diabetic Hong Kong Chinese. **Croat Med J**, v. 47, n. 5, p. 709–13, 2006.
ISSN 1332-8166. Disponível em: <[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?
artid=2080461&tool=pmcentrez&rendertype=ab](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2080461&tool=pmcentrez&rendertype=ab)>. Citado na página 75.

KOO, Y. J.; RYU, H. M.; YANG, J. H.; LIM, J. H.; LEE, J. E.; KIM, M. Y.; CHUNG, J. H.
Pregnancy outcomes according to increasing maternal age. **Taiwan J Obstet Gynecol**,
Elsevier Taiwan LLC, v. 51, n. 1, p. 60–65, 2012. ISSN 10284559. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2012.01.012>>. Citado na página 53.

KRIES, R. von; KIMMERLE, R.; SCHMIDT, J. E.; HACHMEISTER, A.; BÖHM, O.; WOLF,
H. G. Pregnancy outcomes in mothers with pregestational diabetes: a population-based
study in north rhine (germany) from 1988 to 1993. **European Journal of Pediatrics**, v. 156,
n. 12, p. 963–967, Nov 1997. ISSN 1432-1076. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/
s004310050752](https://doi.org/10.1007/s004310050752)>. Citado na página 64.

KULIKOWSKI, C.; GEISSBUHLER, A. **Access to Health Information. Editorial**. [S.l.: s.n.],
2008. v. 17. 17–19 p. Citado na página 35.

LANGER, O.; ANYAEGBUNAM, A.; BRUSTMAN, L.; DIVON, M. Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, Elsevier, v. 161, n. 3, p. 593–599, sep 1989. ISSN 00029378. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293788990361X>>. Citado na página 22.

LAO, T. T.; HO, L. F.; CHAN, B. C.; LEUNG, W. C. Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus [6]. **Diabetes Care**, v. 29, n. 4, p. 948–949, 2006. ISSN 01495992. Citado na página 25.

LAWRENCE, J. M.; CONTRERAS, R.; CHEN, W.; SACKS, D. A. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. **Diabetes Care**, American Diabetes Association, v. 31, n. 5, p. 899–904, 2008. ISSN 0149-5992. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/31/5/899>>. Citado na página 64.

LESTER, R. T.; RITVO, P.; MILLS, E. J.; KARIRI, A.; KARANJA, S.; CHUNG, M. H.; JACK, W.; HABYARIMANA, J.; SADATSAFAVI, M.; NAJAFZADEH, M.; MARRA, C. A.; ESTAMBALE, B.; NGUGI, E.; BALL, T. B.; THABANE, L.; GELMON, L. J.; KIMANI, J.; ACKERS, M.; PLUMMER, F. A. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. **Lancet**, Elsevier, v. 376, n. 9755, p. 1838–1845, nov 2010. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610619976>>. Citado na página 107.

LITTLE, S. A.; SPEIGHT, J.; LEELARATHNA, L.; WALKINSHAW, E.; TAN, H. K.; BOWES, A.; LUBINA-SOLOMON, A.; CHADWICK, T. J.; STOCKEN, D. D.; BRENNAND, C.; MARSHALL, S. M.; WOOD, R.; KERR, D.; FLANAGAN, D.; HELLER, S. R.; EVANS, M. L.; SHAW, J. A. Sustained Reduction in Severe Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes Complicated by Impaired Awareness of Hypoglycemia: Two-Year Follow-up in the HypoCOMPASS Randomized Clinical Trial. **Diabetes Care**, v. 41, n. 8, p. 1600–1607, 2018. ISSN 19355548. Citado na página 70.

LOWE, W. L.; SCHOLTENS, D. M.; LOWE, L. P.; KUANG, A.; NODZENSKI, M.; TALBOT, O.; CATALANO, P. M.; LINDER, B.; BRICKMAN, W. J.; CLAYTON, P.; DEEROCHANAWONG, C.; HAMILTON, J.; JOSEFSON, J. L.; LASHLEY, M.; LAWRENCE, J. M.; LEBENTHAL, Y.; MA, R.; MARESH, M.; MCCANCE, D.; TAM, W. H.; SACKS, D. A.; DYER, A. R.; METZGER, B. E. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. **JAMA - J Am Med Assoc**, v. 320, n. 10, p. 1005–1016, 2018. ISSN 15383598. Citado na página 46.

MAGANHA, C. A.; VANNI, D. G. B. S.; BERNARDINI, M. A.; ZUGAIB, M. Tratamento do diabetes melittito gestacional. **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, n. 3, p. 330–4, 7 2003. Citado na página 23.

MANYIKA, J.; CHUI, M.; BROWN, B.; BUGHIN, J.; DOBBS, R.; ROXBURGH, C.; BYERS, A. Big data: The next frontier for innovation, competition, and productivity. 2011. Citado na página 34.

MARIN, H. d. F. Perspectivas atuais da informática em enfermagem. **Rev Bras Enferm**, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/reben/v59n3/a19v59n3.pdf>>. Citado na página 34.

Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, S. P. Births: Final Data for 2001. v. 213, n. October, p. 169–185, 2001. Citado na página 53.

MCINTYRE, H. D. Diagnosing gestational diabetes mellitus: Rationed or rationally related to risk? **Diabetes Care**, v. 36, n. 10, p. 2879–2880, 2013. ISSN 01495992. Citado na página 46.

MCINTYRE, H. D.; SACKS, D. A.; BARBOUR, L. A.; FEIG, D. S.; CATALANO, P. M.; DAMM, P.; MCELDOFF, A. Issues with the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Early Pregnancy. **Diabetes Care**, v. 39, n. 1, p. 53–54, 2016. ISSN 19355548. Citado na página 49.

MELCHIOR, H.; KURCH-BEK, D.; MUND, M. Prävalenz des Gestationsdiabetes: Eine populationsbasierte Leistungsdatenanalyse des Screenings in der ambulanten Versorgung. **Dtsch Arztebl Int**, v. 114, n. 24, p. 412–418, 2017. ISSN 18660452. Citado na página 25.

MELTON, J. Database language sql. In: _____. **Handbook on Architectures of Information Systems**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2006. p. 105–132. ISBN 978-3-540-26661-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/3-540-26661-5_5>. Citado na página 32.

METZGER, B. E. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 676–682, 2010. ISSN 01495992. Citado 2 vezes nas páginas 68 e 85.

METZGER, B. E.; PHELPS, R. L.; FREINKEL, N. Effects of Gestational Diabetes on. v. 3, n. 3, 1980. Citado na página 72.

MILLS, J. L.; JOVANOVIC, L.; KNOPP, R.; AARONS, J.; CONLEY, M.; PARK, E.; LEE, Y. J.; HOLMES, L.; SIMPSON, J. L.; METZGER, B. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. **Metabolism**, Elsevier, v. 47, n. 9, p. 1140–4, sep 1998. ISSN 0026-0495. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751245>>. Citado 2 vezes nas páginas 73 e 85.

MOGOBA, P.; PHILLIPS, T. K.; MYER, L.; NDLOVU, L.; WERE, M. C.; CLOUSE, K. Smartphone usage and preferences among postpartum hiv-positive women in south africa. **AIDS Care**, Taylor Francis, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2018. PMID: 30596261. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/09540121.2018.1563283>>. Citado na página 35.

MOHAN, M. A.; CHANDRAKUMAR, A. Evaluation of prevalence and risk factors of gestational diabetes in a tertiary care hospital in Kerala. **Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev**, Diabetes India, v. 10, n. 2, p. 68–71, 2016. ISSN 18780334. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2015.09.002>>. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 58.

MOSCA, A.; PALEARI, R.; DALFRÀ, M. G.; Di Cianni, G.; CUCCURU, I.; PELLEGRINI, G.; MALLOGGI, L.; BONOMO, M.; GRANATA, S.; CERIOTTI, F.; CASTIGLIONI, M. T.; SONGINI, M.; TOCCO, G.; MASIN, M.; PLEBANI, M.; LAPOLLA, A. Reference intervals for hemoglobin Alc in pregnant women: Data from an Italian multicenter study. **Clin Chem**, v. 52, n. 6, p. 1138–1143, 2006. ISSN 00099147. Citado na página 68.

NEGRATO, C. A.; MONTENEGRO, R. M.; MATTAR, R.; ZAJDENVERG, L.; FRANCISCO, R. P.; PEREIRA, B. G.; SANCOVSKI, M.; TORLONI, M. R.; DIB, S. A.; VIGGIANO, C. E.; GOLBERT, A.; MOISÉS, E. C.; FAVARO, M. I.; CALDERON, I. M.; FUSARO, S.; PILIAKAS, V. D.; DIAS, J. P. L.; GOMES, M. B.; JOVANOVIĆ, L. Dysglycemias in pregnancy: From diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. **Diabetol Metab Syndr**, v. 2, n. 1, p. 1–14, 2010. ISSN 17585996. Citado 3 vezes nas páginas 22, 49 e 58.

NELSON, J. C.; SHORTREED, S. M.; YU, O.; PETERSON, D.; BAXTER, R.; FIREMAN, B.; LEWIS, N.; MCCLURE, D.; WEINTRAUB, E.; XU, S.; JACKSON, L. A. Integrating database knowledge and epidemiological design to improve the implementation of data mining methods that evaluate vaccine safety in large healthcare databases. **Statistical Analysis and Data Mining: The ASA Data Science Journal**, v. 7, n. 5, p. 337–351, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sam.11232>>. Citado na página 97.

ORTON, M.; AGARWAL, S.; MUHOZA, P.; VASUDEVAN, L.; VU, A. Strengthening delivery of health services using digital devices. **Global Health: Science and Practice**, Global Health: Science and Practice, v. 6, n. Supplement 1, p. S61–S71, 2018. Disponível em: <http://www.ghspjournal.org/content/6/Supplement_1/S61>. Citado na página 35.

OZARDA, Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. **Biochem Medica**, Medicinska naklada, v. 26, n. 1, p. 5–16, feb 2016. ISSN 18467482. Disponível em: <<http://www.biochemia-medica.com/en/journal/26/1/10.11613/BM.2016.001>>. Citado na página 68.

OZGU-ERDINC, A. S.; SERT, U. Y.; BUYUK, G. N.; ENGIN-USTUN, Y. Prevalence of gestational diabetes mellitus and results of the screening tests at a tertiary referral center: A cross-sectional study. **Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev**, Elsevier Ltd, v. 13, n. 1, p. 74–77, 2019. ISSN 18780334. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.019>>. Citado 2 vezes nas páginas 54 e 64.

PRITCHARD, D. E.; MOECKEL, F.; VILLA, M. S.; HOUSMAN, L. T.; MCCARTY, C. A.; MCLEOD, H. L. Strategies for integrating personalized medicine into healthcare practice. **Per Med**, v. 14, n. 2, p. 141–152, 2017. ISSN 1744828X. Citado na página 85.

RAMAKRISHNAN, R.; GEHRKE, J. **Database Management Systems**. [s.n.], 2003. v. 8. 65–68 p. ISSN 07338635. ISBN 0072465638. Disponível em: <<http://portal.acm.org.oca.ucsc.edu/citation.cfm?id=553046>>. Citado na página 32.

REECE, E. A.; LEGUIZAMÓN, G.; WIZNITZER, A. Gestational diabetes: the need for a common ground. **Lancet**, Elsevier, v. 373, n. 9677, p. 1789–1797, may 2009. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609605158>>. Citado na página 23.

REICHEL, A. J.; WEINERT, L. S.; MASTELLA, L. S.; GNIELKA, V.; CAMPOS, M. A.; HIRAKATA, V. N.; OPPERMANN, M. L. R.; SILVEIRO, S. P.; SCHMIDT, M. I.; REICHEL, A. J.; WEINERT, L. S.; MASTELLA, L. S.; GNIELKA, V.; CAMPOS, M. A.; HIRAKATA, V. N.; OPPERMANN, M. L. R.; SILVEIRO, S. P.; SCHMIDT, M. I. Clinical characteristics of women with gestational diabetes - comparison of two cohorts enrolled 20 years apart in southern Brazil. **Sao Paulo Med J**, Associação Paulista de Medicina, v. 135, n. 4, p. 376–382, aug 2017. ISSN 1806-9460. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802017000400376&lng=e>. Citado na página 60.

RICOS, C.; ALVAREZ, V.; CAVA, F.; GARCIA-LARIO, J.; HERNANDEZ, A.; JIMENEZ, C.; MINCHINELA, J.; PERICH, C.; SIMON, M.; RICÓS, C.; GARCÍA-LARIO, J. V.; HERNÁNDEZ, A.; JIMÉNEZ, C. V.; SIMÓN, M. Integration of data derived from biological variation into the quality management system. **Clin Chim Acta**, Elsevier, v. 346, n. 1, p. 13–18, aug 2004. ISSN 0009-8981. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234631http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898104001603>>. Citado na página 33.

RISKIN-MASHIAH, S.; DAMTI, A.; YOUNES, G.; AUSLANDER, R. Normal fasting plasma glucose levels during pregnancy: a hospital-based study. **J Perinat Med**, Walter de Gruyter, v. 39, n. 2, p. 209–211, jan 2011. ISSN 1619-3997. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2011.39.issue-2/jpm.2010.142/jpm.2010.142.xml>>. Citado 2 vezes nas páginas 72 e 73.

ROB, P.; CORONEL, C.; MORRIS, S. **Database Systems: Design, Implementation, and Management**. [S.l.: s.n.], 2009. 390 p. ISBN 9780619216290. Citado na página 32.

SACKS, D. A.; COUSTAN, D. R.; HADDEN, D. R.; HOD, M.; MARESH, M.; OATS, J. J.; DEEROCHANAWONG, C.; PERSSON, B.; DYER, A. R.; TRIMBLE, E. R.; METZGER, B. E.; LOWE, L. P. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 3, p. 526–528, 2012. ISSN 01495992. Citado 3 vezes nas páginas 54, 59 e 62.

SAEEDI, M.; HANSON, U.; SIMMONS, D.; FADL, H. Characteristics of different risk factors and fasting plasma glucose for identifying GDM when using IADPSG criteria: A cross-sectional study. **BMC Pregnancy Childbirth**, BMC Pregnancy and Childbirth, v. 18, n. 1, p. 1–6, 2018. ISSN 14712393. Citado na página 59.

SBD, S. B. d. D. **Diretrizes- Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. [S.l.: s.n.], 2017. 383 p. ISBN 9788593746024. Citado 9 vezes nas páginas 20, 25, 26, 29, 46, 58, 70, 76 e 85.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; REICHELT, A. J.; BRANCHTEIN, L.; MATOS, M. C.; Costa e Forti, A.; SPICHLER, E. R.; POUSADA, J. M.; TEIXEIRA, M. M.; YAMASHITA, T.; Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. **Diabetes Care**, American Diabetes Association, v. 24, n. 7, p. 1151–5, jul 2001. ISSN 0149-5992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423494>>. Citado 4 vezes nas páginas 30, 54, 58 e 61.

SEABRA, G.; SAUNDERS, C.; De Carvalho Padilha, P.; ZAJDENVERG, L.; Da Silva, L. B. G.; De Souza Santos, M. M. A. Association between maternal glucose levels during pregnancy and gestational diabetes mellitus: An analytical cross-sectional study. **Diabetol Metab Syndr**, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2015. ISSN 17585996. Citado 2 vezes nas páginas 49 e 72.

SEINO, Y.; NANJO, K.; TAJIMA, N.; KADOWAKI, T.; KASHIWAGI, A.; ARAKI, E.; ITO, C.; INAGAKI, N.; IWAMOTO, Y.; KASUGA, M.; HANAFUSA, T.; HANEDA, M.; UEKI, K.; UEKI, K. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. **J Diabetes Investig**, Wiley/Blackwell (10.1111), v. 1, n. 5, p. 212–228, oct 2010. ISSN

20401116. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.2040-1124.2010.00074.x>>. Citado na página 85.

SHORTLIFFE, E. **Computer-based medical consultations: MYCIN**. New York: Elsevier Ltd, 1976. 264 p. ISBN 0444601732. Citado na página 34.

SMORDAL, O.; GREGORY, J. Personal digital assistants in medical education and practice. **Journal of Computer Assisted Learning**, v. 19, n. 3, p. 320–329, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.0266-4909.2003.jca_033.x>. Citado na página 35.

SUGRUE, R.; ZERA, C. Pregestational Diabetes in Pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am**, Elsevier Inc, v. 45, n. 2, p. 315–331, 2018. ISSN 15580474. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.002>>. Citado 2 vezes nas páginas 54 e 64.

SUMATHI, S.; ESAKKIRAJAN, S. Fundamentals of relational database management systems. 2007. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR{&}lr={&}id=MQNtCQAAQBAJ{&}oi=fnd{&}pg=PA1{&}dq=sumathi+2007{&}ots=OZZhx6RgDL{&}sig=9qWgKi>>. Citado na página 32.

SWEETING, A. N.; ROSS, G. P.; HYETT, J.; MOLYNEAUX, L.; CONSTANTINO, M.; HARDING, A. J.; WONG, J. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. **Diabetes Care**, v. 39, n. 1, p. 75–81, 2016. ISSN 19355548. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 28.

TAPAK, L.; MAHJUB, H.; HAMIDI, O.; POOROLAJAL, J. Real-data comparison of data mining methods in prediction of diabetes in Iran. **Health Inform Res**, v. 19, n. 3, p. 177–185, 2013. ISSN 20933681. Citado na página 33.

TRUJILLO, J.; VIGO, A.; DUNCAN, B. B.; FALAVIGNA, M.; WENDLAND, E. M.; CAMPOS, M. A.; SCHMIDT, M. I. Impact of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for gestational diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 108, n. 2, p. 288–295, 2015. ISSN 18728227. Citado 5 vezes nas páginas 30, 49, 54, 58 e 61.

TRUJILLO, J.; VIGO, A.; REICHELT, A.; DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, Elsevier Ireland Ltd, v. 105, n. 3, p. 322–326, 2014. ISSN 18728227. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.06.001>>. Citado na página 85.

WAHABI, H.; FAYED, A.; ESMAEIL, S.; MAMDOUH, H.; KOTB, R. Prevalence and Complications of Pregestational and Gestational Diabetes in Saudi Women: Analysis from Riyadh Mother and Baby Cohort Study (RAHMA). **Biomed Res Int**, v. 2017, 2017. ISSN 23146141. Citado 2 vezes nas páginas 55 e 64.

WANG, Y.; KUNG, L.; BYRD, T. A. Big data analytics: Understanding its capabilities and potential benefits for healthcare organizations. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 126, p. 3 – 13, 2018. ISSN 0040-1625. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040162516000500>>. Citado na página 97.

WEINDLING, A. M. The confidential enquiry into maternal and child health (cemach). **Archives of Disease in Childhood**, BMJ Publishing Group Ltd, v. 88, n. 12, p. 1034–1037, 2003. ISSN 0003-9888. Disponível em: <<https://adc.bmj.com/content/88/12/1034>>. Citado na página 64.

WELTER, M.; BORITZA, K. C.; ANGHEBEM-OLIVEIRA, M. I.; HENNEBERG, R.; HAUSER, A. B.; REGO, F. G.; PICHETH, G. Reference intervals for serum 1,5-anhydroglucitol in children, adolescents, adults, and pregnant women. **Clin Chim Acta**, Elsevier, v. 486, n. October 2017, p. 54–58, 2018. ISSN 18733492. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.07.018>>. Citado na página 68.

WEXLER, D. J.; POWE, C. E.; BARBOUR, L. A.; BUCHANAN, T.; COUSTAN, D. R.; CORCOY, R.; DAMM, P.; DUNNE, F.; FEIG, D. S.; FERRARA, A.; HARPER, L. M.; LANDON, M. B.; MELTZER, S. J.; METZGER, B. E.; ROEDER, H.; ROWAN, J. A.; SACKS, D. A.; SIMMONS, D.; UMANS, J. G.; CATALANO, P. M. Research Gaps in Gestational Diabetes Mellitus. **Obstet Gynecol**, v. 132, n. 2, p. 1, 2018. ISSN 0029-7844. Disponível em: <<http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-900000000-98010>>. Citado 5 vezes nas páginas 46, 49, 54, 58 e 85.

WINKEL, P. The application of expert systems in the clinical laboratory. **Clin Chem**, v. 35, n. 8, p. 1595–600, aug 1989. ISSN 0009-9147. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2667805>>. Citado na página 34.

World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. **Diagnostic Criteria Classif Hyperglycaemia First Detect Pregnancy WHO/NMH/MND/132 Diagnostic**, p. 1–63, 2013. ISSN 01688227. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO%20NMH%20MND%2013>>. Citado 4 vezes nas páginas 20, 46, 49 e 85.

World Health Organization. **GLOBAL REPORT ON DIABETES**. Geneva, 2016. 289 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Citado na página 26.

APÊNDICE A – SCRIPT PARA REALIZAR CROSTAB

```

<?php

ini_set('display_errors', 0);

ini_set('log_errors', 0);

header('Content-Type:text/html;charset=utf8');

//-----configuração-----

nomeArquivo = 'TOTG2013.csv';

delimitador = ',';

cerca = '""';

ArquivoSaida = 'arquivo.csv';

//-----cabeçalho-----

f = fopen(nomeArquivo,'r');

if(f)

cabecalho = fgetcsv(f,0,delimitador,cerca);

while(!feof(f))

linha = fgetcsv(f,0,delimitador,cerca);

if(!linha)

continue;

tabela[] = (linha);

input[] = (linha[count(cabecalho) - 2]);

fclose(f);

exame = array_unique(input);

sort(exame);

//-----imprimeCabeçalho

```

```

file = fopen(ArquivoSaida,'a');

for(i = 0;i<count(cabecalho);i++)

fwrite(file,cabecalho[i].',');

for(i = 0;i<count(exame);i++)

fwrite($file,exame[i].',');

fwrite(file,"");

fclose(file);

//-----fim do cabeçalho-----

tmCabecalho = count(exame)+count(cabecalho);

//---atribuição-----

for(i = 0;i<count(tabela);i++)

foreach(exame as key=>value)

if(tabela[i][count(cabecalho) - 2] ==value)

tabela[i][count(cabecalho)+key]=tabela[i][count(cabecalho) - 1];

//-----Cria Tabela Numérica-----

k = 0;

kk = 0;

for(y = 0;y<count(tabela);y++)

for(s = count(cabecalho);s <tmCabecalho;s++)

var[k][kk] =tabela[y][s];

kk++;

k++;

kk = 0;

//-----Transposição-----

for(i = 0;i<count(var);i++)

for(j = 0;j<count(var[i]);j++)

```

```

transposta[j][i] = var[i][j];

for(i = 0; i < count(transposta); i++)

resultado[i] = array_sum(transposta[i]);

//——Cria_Filtro —————

if(tabela[y][0] != tabela[y+1][0] || tabela[y][1] != tabela[(y+1)][1])

file = fopen(ArquivoSaida,'a');

for (r = 0; r < count(cabecalho); r++)

fwrite(file, tabela[y][r], 1);

for(i = 0; i < count(resultado); i++)

fwrite(file, resultado[i], 1);

fwrite(file, "");

fclose(file);

k = 0; // ————— Resetarray —————

for(i = 0; i < count(var); i++)

for(j = 0; j < count(var[i]); j++)

var[i][j] = 0;

echo'Tarefa Realizada com sucesso,você tem um arquivo denominado '.

ArquivoSaida.'prontoparaserusado!!!';

?>

```

APÊNDICE B – SCRIPT PARA ENVIO DE SMS

```

<?php
header("Content-type: text/html;charset=utf-8");
$DataAtual = date("Y-m-d");
$gateway = "http://192.168.0.15:8080/";

try {
$conn = new PDO("mysql:host=localhost; dbname=labsystem", "root", "");
$conn->setAttribute(PDO::ATTR_ERRMODE, PDO::ERRMODE_EXCEPTION);
$conn->exec("set names utf8");
} catch (PDOException $erro) {
echo "Erro na conexão:" . $erro->getMessage();
}

$data = $conn->query("SELECT  pacientes.Paciente,
pacientes.Celular,
pacientes.RecebeAlerta,
resultados.DataExame,
resultados.Exame,
resultados.Resultado,
exames.Alertabaixo,
exames.Alertaalto,
exames.Unidade
FROM pacientes
INNER JOIN resultados ON pacientes.Paciente = resultados.Paciente
INNER JOIN exames ON resultados.Exame = exames.Exame

```

```

WHERE (pacientes.RecebeAlerta = 'SIM'
AND resultados.Resultado > exames.AlertaNivel)
OR (resultados.Resultado < exames.AlertaNivel)
AND resultados.DataExame = '$DataAtual');

```

```

foreach($data as $row) {

```

```

    $resultados[] = ($row);

```

```

}

```

```

for ($i=0; $i < count($resultados); $i++) {

```

```

    $phoneNumber = $resultados[$i][1];

```

```

    $message = $resultados[$i][0]. ' Informamos que o resultado do seu exame de ' . $re

```

```

    $smsUrl = $gateway . "send.html?to=" . $phoneNumber . "&text=" . $message. "&for

```

```

header("Location:".$smsUrl);

```

```

}

```

```

?>

```

APÊNDICE C – SCRIPT EM JAVASCRIPT PARA GEOLOCALIZAÇÃO

```
// See post: http://asmaloney.com/2015/06/code/clustering-markers-on-leaflet-maps

var map = L.map( 'map', {
  center: [-25.4284, -49.2733],
  //center: [0,0],
  zoom: 12
});

L.tileLayer( 'http://{s}.tile.openstreetmap.org/{z}/{x}/{y}.png', {
  attribution: '&copy; <a href="https://www.openstreetmap.org/copyright">OpenStreetM
  subdomains: ['a','b','c']
}).addTo( map );

var myURL = jQuery( 'script[src$="leaf.js"]' ).attr( 'src' ).replace( 'leaf.js', ''

var pin = 'images/pin24.svg';

var myIcon = L.icon({
  iconUrl: myURL + pin,
  iconRetinaUrl: myURL + 'images/pin48.png',
  iconSize: [29, 24],
  iconAnchor: [9, 21],
  popupAnchor: [0, -14]
});

var markerClusters = L.markerClusterGroup();

for ( var i = 0; i < markers.length; ++i )
```

```

{
    var popup = '<br/><b>Endereço:</b> ' + markers[i].address +
                '<br/><b>Exame:</b> ' + markers[i].exame +
                '<br/><b>Resultado:</b> ' + markers[i].resultado + markers[i].unidade
                '<br/><b>Data do exame:</b> ' + markers[i].data;

    var m = L.marker( [markers[i].lat, markers[i].lng], {icon: myIcon} )
                .bindPopup( popup );

    markerClusters.addLayer( m );
}

map.addLayer( markerClusters );

```

Script em php para geolocalização

```

<?php
header("Content-type: text/html; charset=utf-8");

$json="";
try {
    $conn = new PDO("mysql:host=localhost; dbname=labssystem", "root", "");
    $conn->setAttribute(PDO::ATTR_ERRMODE, PDO::ERRMODE_EXCEPTION);
    $conn->exec("set names utf8");
} catch (PDOException $erro) {
    echo "Erro na conexão:" . $erro->getMessage();
}

$data = $conn->query("SELECT pacientes.Paciente,
pacientes.Endereco,
pacientes.id,
pacientes.Latitude,
pacientes.Longitude,
resultados.DataExame,

```

```

resultados.Exame,
resultados.Resultado,
exames.AlertaBaixo,
exames.AlertaAlto,
exames.Unidade
FROM pacientes
INNER JOIN resultados ON pacientes.Paciente = resultados.Paciente
INNER JOIN exames ON resultados.Exame = exames.Exame
WHERE (resultados.Resultado > exames.AlertaAlto) OR (resultados.Resultado < exames.

```

```

$json .= 'markers = [';

```

```

$contador = $data ->rowCount();
foreach($data as $row) {
    $resultados[] = ($row);
}
for ($i=0; $i < $contador; $i++) {
    $nome          = $resultados[$i][0];
    $location      = $resultados[$i][1];
    $id            = $resultados[$i][2];
    $latitude      = $resultados[$i][3];
    $longitude     = $resultados[$i][4];
    $data_exame    = $resultados[$i][5];
    $exame         = $resultados[$i][6];
    $resultado     = $resultados[$i][7];
    $nivel_baixo  = $resultados[$i][8];
    $nivel_alto   = $resultados[$i][9];
    $unidade       = $resultados[$i][10];
    $json .= '{';
    $json .= '"data": "'.$data_exame.'", ';
    $json .= '"exame": "'.$exame.'", ';

```

```
$json .= '"resultado": "'.$resultado.'", ';\n$json .= '"unidade": "'.$unidade.'", ';\n$json .= '"address": "'.$location.'", ';\n$json .= '"lat": '.$latitude.', ';\n$json .= '"lng": '.$longitude.' ';\n$json .= '}}';\n$json .= ',, ';\n$json .= '];';\n\n$fp = fopen('maps/markers.js', 'w+');\nfwrite($fp,$json);\nfclose($fp);\necho '<script>window.location.href = "index.html";</script>';\n\n?>
```

ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESCOBERTA DE CONHECIMENTO EM BANCO DE DADOS, RECONHECIMENTO DE PADRÕES E ANÁLISE DE BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO DE PROCESSOS PATOLÓGICOS DE ALTA FREQUÊNCIA NA POPULAÇÃO

Pesquisador: Geraldo Picheth

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 394604.14.0.0000.0102

Instituição Proponente: Departamento de Análises Clínicas

Patrocinador Principal: Departamento de Análises Clínicas

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 981.021

Data da Relatoria: 06/03/2015

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa de autoria do Prof. Dr. Geraldo Picheth com a colaboração da Profa. Dra. Fabiane Gomes de Moraes Rego, Profa. Dra. Dayane Alberton, Ademir Luiz do Prado, Ana Paula Filus Bandeira e Waldemar Wolanski. A pesquisa prevê utilização registros de dados clínicos e laboratoriais obtidos pelos códigos eletrônicos de cadastro, sem identificação dos participantes da pesquisa, preservando a confidencialidade. Os registros coletados serão advindos de ensaios laboratoriais e dados clínicos de participantes da pesquisa que buscam atendimento para rotinas diagnósticas de seus interesses, não ocorrendo coletas específicas vinculadas ao projeto em tela. Os participantes não serão submetidos a nenhum procedimento invasivo, não precisarão comparecer para consultas e exames, e não serão submetidos à restrições específicas a serem obedecidas, no que concerne ao projeto em tela.

Objetivo da Pesquisa:

1 Objetivo geral

Desenvolver, aplicar e validar ferramentas de bioinformática para a identificação, a busca e a criação de algoritmos, para diagnóstico com biomarcadores, monitoramento e comunicação com pacientes afetados por processos patológicos de alta prevalência.

Endereço: Rua Padre Camargo, 250

Bairro: 2º andar

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cosmetica.saude@ufpr.br

ANEXO B – CERTIFICADO DE REGISTRO DO D-GDM



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512018001275-2**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 07/06/2018, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: d-GDM

Data de criação: 07/06/2018

Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA

Autor(es): WALDEMAR VOLANSKI; GERALDO PICHETH; GLAUCIO VALDAMERI; ADEMIR LUIZ DO PRADO

Linguagem: JAVA

Campo de aplicação: SD-06

Tipo de programa: IT-03

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:

16D59A0935394E8132E56D1DD8A0F276E9B9148162D24B4CA65FB995FC4F5A6297E29EE99BEA054B548274CA1
980A76802B43295841D92C581548E6729B37A07

Expedido em: 31/07/2018

Aprovado por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos