

Marina Pimenta Carreiro

**Perfil de glicose por monitorização contínua de mulheres
portadoras de *diabetes mellitus* gestacional comparado ao
de gestantes não diabéticas**

**Belo Horizonte
2014**

Marina Pimenta Carreiro

Perfil de glicose por monitorização contínua de mulheres portadoras de *diabetes mellitus* gestacional comparado ao de gestantes não diabéticas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Saúde do Adulto (área de concentração em Ciências Clínicas).
Orientador: Prof. Dr. Antônio Ribeiro-Oliveira Jr
Co-orientadora: Profa. Dra. Anelise Impelizeri Nogueira

**Belo Horizonte
2014**

C314p Carreiro, Marina Pimenta.
Perfil de glicose por monitorização contínua de mulheres portadoras de diabetes mellitus gestacional comparado ao de gestantes não diabéticas [manuscrito]. / Marina Pimenta Carreiro. -- Belo Horizonte: 2014. 73f.: il.

Orientador: Antônio Ribeiro de Oliveira Jr.
Coorientador: Anelise Impelizeri Nogueira.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Diabetes Gestacional. 2. Glicemia/análise. 3. Automonitorização da Glicemia. 4. Monitorização Ambulatorial. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Oliveira Jr., Antônio Ribeiro de. II. Nogueira, Anelise Impelizeri. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.
NLM: WQ 248

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

Vice-Reitora

Prof. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Dr. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof. Dra. Adelina Martha dos Reis

Faculdade de Medicina

Diretor

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Dr. Unai Tupinambás

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas À Saúde Do Adulto

Coordenadora

Prof. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenador

Prof. Dr. Paulo Caramelli

Colegiado

Prof. Dr. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Dra. Rosângela Teixeira

Prof. Dr. Paulo Caramelli

Prof. Dra. Valéria Maria de Azeredo Passos

Andréa de Lima Bastos (Representante discente titular)

Dedico esta dissertação

A todas as gestantes participantes deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Antônio Ribeiro-Oliveira Jr e à minha co-orientadora Profa. Dr. Anelise Impelizeri Nogueira, pela acolhida, pelo apoio e pelo enorme aprendizado que me proporcionaram.

Ao Dr. Márcio Weissheimer Lauria, pelos ensinamentos no manuseio do CGMS e contribuições para o projeto.

Ao Dr. Paulo Augusto de Carvalho Miranda e ao Dr. Ricardo Barsaglini Leite, pelo valioso apoio e disponibilidade no ambulatório da Santa Casa.

À Dra. Kamilla Maria Araújo Brandão Rajão e aos professores da obstetrícia, em especial à Dra. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar pelo apoio nos ambulatórios do HC-UFMG.

Aos meus pais, familiares e amigos, especialmente ao Paulo Roberto, ao Bruno e à Júlia por toda a ajuda, compreensão e paciência.

Resumo

CARREIRO, Marina Pimenta. **Perfil de glicose por monitorização contínua de mulheres portadoras de *diabetes mellitus* gestacional comparado ao de gestantes não diabéticas**. Dissertação. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.

Esta dissertação caracteriza o perfil de glicose de mulheres na segunda metade da gestação, pela monitorização contínua por 72h com o aparelho Medtronic Minimed CGMS® e compara gestantes não diabéticas (NDM) a gestantes portadoras de diabetes gestacional (DMG). Foram estudadas 33 mulheres entre 18 e 42 anos, na segunda metade da gestação, com índice de massa corporal (IMC) pré gravídico $\leq 35\text{kg/m}^2$, sendo 11 sem DMG e 22 com DMG. Das 22 portadoras de DMG, 11 foram estudadas com dieta livre (DMG1) e 11 após orientações dietéticas (DMG2). Foi feita a caracterização dos perfis de glicose de cada grupo e comparações entre eles. As características estudadas foram: *pool* geral das medidas de glicose e comparação horária, glicose em jejum, glicose noturna, glicose antes das refeições (café da manhã, almoço e jantar), glicose após as refeições (1h e 2h), glicose entre as refeições, valor de pico da glicose após as refeições, tempo para o pico da glicose após as refeições, porcentagem de tempo em relação às faixas de glicose abaixo de 60mg/dl, entre 60 e 140mg/dl e acima de 140mg/dl, exposição à glicose avaliada pela área sob a curva, e as avaliações da variabilidade da glicose evidenciadas pela amplitude, desvios padrão e intervalo interquartilico sendo comparadas pelo teste de verossimilhança e ajuste de modelo de regressão linear com efeitos aleatórios ou pelo teste de Kruskal-Wallis ou ANOVA, conforme o apropriado. A maioria das gestantes com DMG tiveram glicemia de jejum ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) $< 95\text{mg/dl}$, sugerindo um DMG leve. As portadoras de DMG exibiram glicose acima de 140mg/dl mais frequentemente do que as não diabéticas ($p<0,05$). A glicose no período noturno, em jejum e antes das refeições não se diferenciou significativamente entre os grupos. Entre as refeições, a glicose foi significativamente mais alta no grupo DMG1 em comparação com o NDM entre o café da manhã e o almoço ($p<0,05$). Da mesma forma as glicoses 1h e 2h após o café da manhã e o jantar foram maiores no grupo DMG1 do que no NDM ($p<0,05$ para todas as comparações). No entanto, após o almoço não houve diferença significativa entre os grupos. A variabilidade da glicose foi maior no grupo DMG1 do que no NDM nas três medidas avaliadas ($p<0,05$ para todas as análises) apesar da exposição à glicose evidenciada pela área sob a curva não ter se mostrado significativamente diferente entre os grupos. Portanto, a monitorização contínua evidenciou que este grupo de gestantes com DMG leve e dieta livre apresentou comportamento de glicose diferente do grupo NDM nas excursões acima de 140mg/dl ($p<0,05$) e em todos os parâmetros de avaliação da variabilidade ($p<0,05$), o que não foi detectável pela exposição total medida pela área sob a curva.

Marina Pimenta Carreiro

Palavras-chave: *diabetes mellitus* gestacional, monitorização contínua da glicose, perfil glicêmico de gestantes.

Abstract

CARREIRO, Marina Pimenta. **Continuous glucose profile in women with gestational diabetes mellitus compared to non-diabetic pregnant women.** Dissertação. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.

This dissertation characterizes the profile of glucose in women during the second half of pregnancy, through 72-hours of continuous monitoring using the Medtronic Minimed CGMS® device, and compares non-diabetic gravidas (NDM) with those with gestational diabetes mellitus (GDM). 33 women between 18 and 42 years of age, in the second half of pregnancy were studied, all with a prepregnancy body mass index (BMI) $\leq 35\text{kg/m}^2$, 11 with normal glucose metabolism and 22 with GDM. Of the 22 women with GDM, 11 had had free diets (group GDM1) and 11 had received dietary guidance (group GDM2). The groups' glucose profiles were then characterized and compared. The characteristics studied were: general pool of glucose measurements and time comparison, fasting glucose, nocturnal glucose, glucose before meals (breakfast, lunch and dinner), glucose after meals (1 and 2 hours), glucose between meals, peak value of glucose after meals, time to glucose peak after meals, percentage of time in relation to the glucose ranges of $<60\text{mg/dl}$, $60\text{--}140\text{mg/dl}$ and $>140\text{mg/dl}$, glucose exposure given by the area under the curve, variability of glucose given by the amplitude, standard deviation and interquartile range, which were compared using the likelihood test and a model adjustment of linear regression with random effects or the Kruskal-Wallis or ANOVA tests as appropriate. Most women of the DMG groups had oral glucose tolerance test (OGTT) fasting glucose $< 95\text{mg/dl}$, suggesting mild GDM. Gravidas with GDM exhibited glucose above 140mg/dl more often than non-diabetics ($p<0,05$). The nocturnal glucose, fasting glucose and the glucose before meals did not differ significantly between the groups. With regard to glucose between meals, it was higher in the GDM1 group than in the NDM group between breakfast and lunch ($p<0,05$). Similarly the glucose 1 and 2 hours after breakfast and dinner was greater in the GDM1 group than in the NDM group ($p<0,05$ for all comparisons). However after lunch there was no significantly difference between the groups. The variability of glucose was higher in the GDM1 group than in the NDM group for the three measurements evaluated ($p<0,05$ for all comparisons), despite no significantly difference was evidenced in glucose exposure given by the area under the curve. Therefore continuous glucose monitoring showed that this group of pregnant women with mild GDM and free diets showed different glucose behaviors compared to the NDM group in levels above 140mg/dl ($p<0,05$) and in all measurements of variability ($p<0,05$), which was not detectable by total glucose exposure given by the area under the curve.

Marina Pimenta Carreiro

Keywords: gestational *diabetes mellitus*, continuous glucose monitoring, glycemic profile of pregnant women.

Lista de abreviaturas e siglas

ADA – *American Diabetes Association*

AUC – *Area Under the Curve*

CGMS – *Continuous Glucose Monitoring System*

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DMG – Diabetes Mellitus Gestacional

DP – Desvio padrão

GIG – Grande para a Idade Gestacional

HAPO – *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*

HC-UFGM – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*

IG – Idade Gestacional

IIQ – Intervalo interquartilico

IMC – Índice de Massa Corporal

NDM – Não Diabetes Mellitus

OMS – Organização Mundial de Saúde

PN – Peso ao nascimento

R24h – Recordatório alimentar de 24h

RN – Recém-nascido

TOTG – Teste Oral de Tolerância à Glicose

Índices de ilustrações

Figuras

Figura 1 – Traçado do CGMS de uma paciente do grupo NDM. Cada linha representa um dia.	37
Figura 2 – Traçado do CGMS de paciente do grupo DMG1. Cada linha representa um dia.	37
Figura 3 – Medianas de glicose dos três grupos com a sinalização do ponto com diferença significativa (DMG1 > DMG2).	39
Figura 4 – Área sob a curva (AUC) das medianas de glicose por grupos.	39
Figura 5 – Gráfico de percentil por tempo – DMG1.	40
Figura 6 – Gráfico de percentil por tempo – NDM.	41
Figura 7 – Box-plot da porcentagem acima de 140 mg/dL por grupos.	42

Tabelas

Tabela 1 – Características das participantes por grupo.	36
Tabela 2 – Descrição das medidas de glicose por grupo.	38
Tabela 3 – Comparações do percentual de tempo do exame em relação às faixas estabelecidas.	41
Tabela 4 – Características da glicose (mg/dl; tempo para pico em min) por períodos do dia e por grupos.	43

Sumário

AGRADECIMENTOS	7
Resumo	8
Abstract.....	10
Lista de abreviaturas e siglas	12
Índices de ilustrações.....	13
1 Introdução.....	12
2 Revisão de literatura	14
2.1 Metabolismo da glicose e gravidez.....	14
2.1.1 Fisiopatologia do <i>diabetes mellitus</i> gestacional	14
2.1.2 Glicose em gestantes sem diabetes	15
2.2 <i>Diabetes mellitus</i> gestacional.....	15
2.2.1 Definição e prevalência	15
2.2.2 Diagnóstico.....	16
2.2.3 Consequências da hiperglicemia na gestação.....	19
2.2.4 DMG e macrosomia fetal.....	19
2.2.5 Impacto do tratamento no DMG leve	20
2.2.6 Metas glicêmicas no tratamento de DMG	21
2.2.7 Dieta para DMG	22
2.3 Monitorização contínua da glicose	22
2.3.1 Definição e acurácia	22
2.3.2 Comportamento da glicose na gestação: estudos com CGMS	23
2.3.3 Análise dos dados do CGMS.....	25
3 Objetivos.....	27
3.1 Objetivo geral	27
3.2 Objetivos específicos	27
4 Casuística e métodos	28
4.1 População do estudo	28
4.1.1 Critérios de inclusão	28
4.1.2 Critérios de exclusão	28
4.1.3 Grupos	29
4.2 Métodos	30
4.2.1 Monitorização contínua da glicose.....	30
4.3 Procedimentos.....	31
4.3.1 Implantação e uso do CGMS.....	31

4.3.2	Prescrição e acompanhamento da dieta	31
4.3.3	Variáveis antropométricas	32
4.4	Análise estatística	33
5	Resultados.....	36
5.1	Características do grupo.....	36
5.2	Dados do CGMS	37
5.2.1	<i>Pool</i> total das medidas de glicose e comparação da glicose ao longo do tempo entre os grupos.....	38
5.2.2	Área sob a curva das medianas de glicose.....	39
5.2.3	Medidas de variabilidade.....	40
5.2.4	Percentual de tempo em relação às faixas de glicose	41
5.2.5	Análises pontuais (por períodos do dia) da glicose	42
6	Discussão.....	44
6.1	Conclusão.....	50
	Referências	51
	Apêndice 1 – Sistema de Monitorização Glicêmica Contínua (CGMS).....	57
	Apêndice 2 – Cartilha de orientações para o manuseio do CGMS	58
	Apêndice 3 – Registro de glicemias de ponta de dedo	62
	Apêndice 4 – Resultados dos testes de acurácia dos glicosímetros.....	63
	Apêndice 5 – Recordatório alimentar de 24h (r 24h)	63
	Apêndice 6 – Planos Alimentares.....	64
	Apêndice 7 – Folha de registro alimentar.....	67
	Apêndice 8 – Tabelas descritivas	67
	Anexo 1 – Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais	71
	Anexo 2 – Ata do exame de qualificação	72
	Anexo 3 – Ata da defesa da dissertação	73
	Anexo 4 – Folha de aprovação	74

1 Introdução

O *Diabetes mellitus* Gestacional (DMG) é historicamente definido como o aparecimento ou primeiro reconhecimento de tolerância à glicose alterada durante a gestação (1). A importância do DMG se deve a sua alta e crescente prevalência, acompanhando as epidemias de *diabetes mellitus* (DM) e obesidade, bem como a suas consequências para mãe e feto. Destaca-se a importância da predisposição à ocorrência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG, peso ao nascimento > Percentil 90) ou macrossômicos (peso ao nascimento > 4kg), pelo fato de que estas crianças terão maior risco de doenças metabólicas ao longo da vida, incluindo o DMG, perpetuando essas epidemias nas gerações futuras (2).

Existem muitas controvérsias quanto ao diagnóstico do DMG. O centro destas controvérsias são os questionamentos sobre quais seriam as gestantes realmente predispostas aos desfechos desfavoráveis (correlação da glicose no teste diagnóstico com os desfechos) e nas quais o tratamento da hiperglicemia mudaria esses desfechos. O diagnóstico de DMG se baseia em níveis de glicose em jejum e após sobrecarga de glicose. Os pontos de corte originais propostos por O'Sullivan e Mahan foram definidos para identificar mulheres com risco aumentado de desenvolver diabetes após a gestação (3). Recentemente, o grande estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) foi desenhado para identificar quais os níveis de glicose materna ao teste diagnóstico estão relacionados a desfechos perinatais desfavoráveis e mostrou a correlação contínua da glicose com a ocorrência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) e com a elevação de peptídeo C em sangue de cordão umbilical, indicando hiperinsulinemia fetal (4). Esse estudo foi amplamente debatido e, em 2010, a *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG) propôs novos critérios diagnósticos para o DMG, recomendando como corte os níveis glicêmicos correlacionados com aumento em 1,75 vezes os riscos avaliados no estudo HAPO, resultando na proposta de níveis glicêmicos mais baixos para o diagnóstico de DMG e, conseqüente aumento de prevalência (5). A associação também propôs a distinção de mulheres com provável DM prévio à gestação de gestantes cuja doença seria manifestação transitória da resistência à insulina relacionada à gestação (5).

A proposta de mudança nos critérios diagnósticos não foi unanimemente aceita. Os contrários à adoção dos novos critérios argumentam que não há evidências suficientes de que o tratamento destas gestantes vai reduzir os desfechos desfavoráveis, não se justificando, portanto, o aumento de custos gerado pelo aumento da prevalência, que chegou a 17,6% no estudo HAPO (6). Dois grandes estudos prospectivos randomizados mostraram o benefício do tratamento do DMG, com redução de desfechos perinatais desfavoráveis (7,8). Porém, posteriormente, foi publicada a análise de um desses estudos demonstrando que não se pode atribuir os riscos à hiperglicemia nem demonstrar que foi a melhora do controle glicêmico que ocasionou o benefício do tratamento (7,9).

Entre gestantes com diabetes diagnosticado antes da gestação e aparente excelente controle das glicemias, ainda assim, há persistência de macrosomia cerca de 3,5 vezes maior do que em não diabéticas (10).

Já foi demonstrado que entre mulheres sem alterações da glicose as gestantes apresentam níveis glicêmicos mais baixos do que as não gestantes, o que poderia implicar em necessidade de reavaliação dos alvos de tratamento do diabetes na gestação (11).

Surgem então os questionamentos sobre a eficiência e o foco do tratamento: a forma de monitorização glicêmica convencional é capaz de detectar as alterações que poderiam afetar os desfechos perinatais desfavoráveis? Como se diferenciam os perfis de glicose destas gestantes em relação às aquelas sem DMG? Essas diferenças podem explicar os desfechos desfavoráveis em gestantes com DMG?

Diante de tantos questionamentos, faz-se necessário o melhor conhecimento do perfil de variação da glicose de gestantes com e sem DMG. A monitorização contínua da glicose permite a caracterização detalhada do comportamento da glicose ao longo de 24h e vem sendo amplamente utilizada em pesquisas e na prática clínica.

O presente estudo tem como objetivo, utilizando a monitorização contínua da glicose, caracterizar o comportamento da glicose de gestantes pareadas por IMC sem indicação de insulinoterapia, na segunda metade da gestação, com dieta *ad libitum* e com dieta orientada, comparando-as com gestantes sem DMG e identificando suas diferenças. Esses dados podem ser úteis para definir a melhor forma de monitorização glicêmica (horário de medir a glicemia) e metas de glicemias a serem testadas em estudos randomizados para avaliação de desfechos fetais.

2 Revisão de literatura

2.1 Metabolismo da glicose e gravidez

2.1.1 Fisiopatologia do *diabetes mellitus* gestacional

Durante a gestação, ocorrem adaptações no metabolismo materno para garantir o aporte de energia e substratos ao feto, bem como para a manutenção do equilíbrio energético da mãe. O metabolismo materno passa a utilizar preferencialmente lípidos, ficando a glicose e aminoácidos disponíveis para o feto. As alterações metabólicas são proporcionadas pelos hormônios placentários e maternos. Desde o início da gestação, evidencia-se hiperplasia de células beta pancreáticas, com aumento da secreção de insulina, em comparação com não gestantes. A partir do segundo trimestre, ocorre aumento da resistência insulínica, com pico no terceiro trimestre. Esse é um fenômeno fisiológico da gravidez, classicamente atribuído aos hormônios diabetogênicos placentários, incluindo o hormônio do crescimento, hormônio liberador de corticotropina, hormônio lactogênio placentário e progesterona (12,13). Mais recentemente, tem sido demonstrada a participação de adipocinas e mediadores inflamatórios no processo. Foi demonstrada a associação de fatores relacionados à placenta, ao tecido adiposo e ao eixo do hormônio de crescimento, como leptina e triglicérides, com variações na sensibilidade à insulina durante a gestação humana normal (14). Também foi demonstrada a associação dos níveis de mediadores inflamatórios (proteína C reativa, inibidor ativador do plasminogênio tipo 1) com os níveis de glicose materna em gestantes sem diabetes manifesto (15). A gestante tem tendência a hiperglicemia após as refeições, pela redução da captação de glicose decorrente da resistência insulínica periférica e também pela falta de aumento adequado na primeira fase de secreção de insulina. A glicose em jejum e entre as refeições tende a ser mais baixa, apesar do aumento da produção hepática de glicose por gliconeogênese, o que é atribuído, no início da gestação, ao aumento do volume plasmático materno e, posteriormente, à utilização feto-placentária da glicose. Já foi demonstrado que gestantes com DMG têm taxa de secreção de insulina em resposta a hiperglicemia menor que controles, apresentam maior resistência insulínica (para manter a captação de glicose normal teriam que secretar mais insulina) e secreção de insulina reduzida relativamente ao seu grau de resistência insulínica. Essas mulheres continuam com resistência insulínica após o parto e acredita-se que já houvesse um componente dessa resistência antes da

gestação (16). Quando a gestante não é capaz de aumentar a secreção de insulina proporcionalmente à resistência, instala-se o Diabetes Gestacional.

2.1.2 Glicose em gestantes sem diabetes

Até recentemente, existiam poucos dados na literatura sobre o comportamento da glicose durante a gestação. Em 2011, foi publicada uma excelente revisão de literatura com a intenção de demonstrar os dados de aproximadamente cinco décadas de pesquisas e ajudar a definir glicose “normal” em gestantes (11). Foram analisados doze estudos, compreendendo 255 gestantes não obesas e não diabéticas, principalmente na segunda metade da gestação. Seus resultados foram compilados. Apesar de diferentes metodologias (cinco estudos analisaram glicemias plasmáticas; um estudo glicemias capilares; seis estudos com monitorização contínua da glicose), os resultados são notavelmente consistentes e mostram glicemias bem abaixo das atuais metas de tratamento para gestantes com DM: jejum = 71 ± 8 mg/dl; 1h pós-prandial 109 ± 13 mg/dl; 2h pós prandial = 99 ± 10 mg/dl; glicemia 24h = 88 ± 10 mg/dl.

Com a observação de que os alvos terapêuticos para o DMG são mais elevados do que os valores evidenciados em gestantes não diabéticas, considerando-se que esse poderia ser um dos motivos da persistência da ocorrência de macrosomia em filhos de gestantes com DMG tratadas, a revisão sugere que novos alvos terapêuticos mais baixos sejam testados em estudos prospectivos. Os autores ponderam que, com os dados do estudo HAPO, já existe forte evidência para a indicação do uso de glicemia de jejum ≤ 92 mg/dl como alvo terapêutico. Com base nos dados desta revisão, os autores sugerem como valores a serem testados para alvos terapêuticos pós-prandiais: < 122 mg/dl para 1h pós-prandial e < 110 mg/dl para 2h pós-prandial (11).

2.2 *Diabetes mellitus gestacional*

2.2.1 Definição e prevalência

A terminologia para descrever o diabetes diagnosticado pela primeira vez durante a gravidez varia entre as organizações mundiais. Historicamente, o termo “diabetes gestacional” (DMG) foi definido como o aparecimento ou primeiro reconhecimento de tolerância alterada à glicose durante a gravidez (1).

O termo DMG leve é utilizado na literatura em referência a gestantes com glicemias alteradas, porém não preenchendo completamente os critérios diagnósticos vigentes, por exemplo, rastreamento com glicose 1h após 50g de dextrosol positivo (> 130-140mg/dl), seguido de teste oral de tolerância à glicose (TOTG) de 3h após 100g de dextrosol normal (por Carpenter Coustan), ou glicose de jejum menor que 95mg/dl e dois ou três valores alterados no TOTG de 3h após 100g de dextrosol (por Carpenter Coustan) (17, 7).

Nos últimos anos, a *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), a *American Diabetes Association* (ADA), a Organização Mundial De Saúde (OMS), e outras associações tentaram distinguir mulheres com diabetes pré-existente, porém reconhecido pela primeira vez durante a gravidez, daquelas cuja doença seja manifestação transitória da resistência à insulina relacionada à gravidez (9). Foi proposto o termo “overt diabetes” para designar as gestantes com provável diabetes pré-gestação, também chamado de “diabetes na gestação” (5, 18,19).

Com o aumento de mulheres em idade fértil com obesidade e *diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2), além do fato de as mulheres estarem engravidando em idades mais avançadas, observa-se o aumento de casos de diabetes na gravidez, seja de DM 2 ainda sem diagnóstico, seja de DMG (20,21,22).

A prevalência do DMG pode variar de 1% a 14% de todas as gestações, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos adotados (23). A prevalência no Brasil, utilizando-se os critérios diagnósticos propostos pela IADPSG, é estimada em 18% (24).

2.2.2 Diagnóstico

Os critérios diagnósticos de DMG são baseados em medidas de glicose em jejum e após sobrecarga de glicose (TOTG). O teste foi originalmente proposto por O’Sullivan e Mahan, em 1964 (3). Sua proposta inicial era identificar mulheres com risco aumentado de desenvolver diabetes após a gestação.

Em 1995, Sacks *et al.* fazem a primeira tentativa de definir intolerância à glicose pela relação entre os valores de glicose maternos ao TOTG e crescimento fetal excessivo. Estudaram 3505 mulheres e encontraram associação positiva entre as glicemias maternas e

os percentis de peso ao nascimento. Como não encontraram limite definido entre os valores do TOTG materno e os desfechos clínicos, concluíram que “os critérios para definir diabetes gestacional provavelmente serão estabelecidos por consenso” (25).

Em 2008, foi publicado o estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes: HAPO Study* que avaliou 25505 mulheres de 15 centros em nove países, através de TOTG com 75g de dextrosol, realizado entre 24 e 28 semanas de gestação. O estudo foi desenhado para esclarecer os riscos de desfechos clínicos desfavoráveis associados a graus de intolerância à glicose maternos menores que aqueles então definidos como DMG (4).

A conclusão do estudo foi que existe forte correlação entre os níveis glicêmicos maternos ao TOTG e peso ao nascimento e níveis de peptídeo C em cordão umbilical, como indicador de hiperinsulinemia fetal. Foi demonstrada correlação contínua e desde níveis abaixo daqueles então considerados como diagnósticos de DMG. Não foi encontrado ponto de corte preciso a partir do qual estes riscos aumentariam. Portanto, foram propostos níveis mais baixos de glicemias ao TOTG para o diagnóstico de DMG, tendo como consequência aumento significativo de casos diagnosticados, chegando a prevalência no estudo HAPO a 17,8% (4).

Com estes resultados, um grupo de especialistas, o *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG), propôs novos critérios diagnósticos para o DMG. Este grupo de especialistas recomendou o tratamento das gestantes com apenas uma amostra alterada no TOTG com 75g de dextrosol, além de distinguir mulheres com provável DM prévio à gestação daquelas cuja doença seria manifestação transitória da resistência à insulina relacionada à gestação (5).

Estas recomendações foram adotadas pela *American Diabetes Association* (ADA) em 2011 e pela *Endocrine Society* e Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2013 (18,26,19). Essas entidades reconhecem o risco do aumento significativo da prevalência do DMG, mas pretendem, com esta mudança, identificar gestantes portadoras de hiperglicemia gestacional leve e avaliar os riscos perinatais decorrentes do mesmo.

Critérios Diagnósticos propostos pela IADPSG (5):

O rastreamento do diabetes deve ser feito na primeira visita de pré-natal com glicemia de jejum ou HbA1c ou glicemia ao acaso, interpretados com os mesmos critérios

que os utilizados para não gestantes. O diagnóstico de DM provavelmente pré gestação (“overt”) é dado por:

- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl;
- HbA1c $\geq 6,5\%$;
- Glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dl (recomenda-se confirmação com glicemia jejum ou HbA1c).

Se a glicemia de jejum nesta primeira avaliação, no início da gestação, for de 92 a 125mg/dl, é firmado diagnóstico de DMG.

Não há padronização para interpretação do TOTG antes de 24 semanas de gestação.

As gestantes que não preencherem os critérios acima deverão ser submetidas ao TOTG entre 24 e 28 semanas de gestação. O teste será realizado com dosagem de glicemia em jejum e 1h e 2h após 75g de dextrosol. O diagnóstico de DM provavelmente pré gestação (“overt”) segue o mesmo critério acima; o diagnóstico de DMG é realizado por um valor igual ou maior que:

- Glicemia jejum ≥ 92 mg/dl (se ≥ 126 mg/dl provável DM pré gestação);
 - Glicemia 1h após dextrosol ≥ 180 mg/dl;
 - Glicemia 2h após dextrosol ≥ 153 mg/dl (se ≥ 200 mg/dl provável DM pré gestação)
- (5).

Com os novos critérios propostos, haverá aumento na prevalência do DMG, mas também oportunidade para se reduzir a morbimortalidade materna e fetal. Entretanto, embora o aumento do número de diagnósticos de DMG possa resultar em maior eficiência da prestação de cuidados de saúde para estas gestantes, não está claro se o aumento da identificação de pacientes com DMG leve exigiria a mesma intensidade de monitoramento glicêmico e fetal e intervenções obstétricas, como naquelas com DMG diagnosticadas por critérios mais rigorosos. Além disso, o seguimento pós-parto destas gestantes provavelmente acarretará o aumento do diagnóstico de diabetes e pré-diabetes na população em geral, colocando desafios semelhantes.

Essas recomendações não foram mundialmente adotadas, não se alcançando o consenso pretendido. Dessa forma, permanece a discussão quanto aos potenciais benefícios

do tratamento de um grupo de gestantes com graus mais leves de intolerância à glicose, frente aos potenciais riscos e ao aumento de custos decorrentes do aumento da prevalência.

2.2.3 Consequências da hiperglicemia na gestação

A hiperglicemia na segunda metade da gestação está associada a macrossomia, distócia de ombro, aumento da necessidade de cesariana; morte fetal; complicações neonatais como a hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, policitemia e síndrome de angústia respiratória (4). Também já demonstrado que a exposição intra-útero tanto ao excesso quanto à escassez de nutrientes afeta a programação metabólica fetal resultando em maior risco de doenças metabólicas ao longo da vida, com aumento de risco na infância e ao longo da vida, de obesidade, DM e doenças cardiovasculares (2).

2.2.4 DMG e macrossomia fetal

As consequências de não tratar adequadamente gestantes com hiperglicemia são bem conhecidas e, de especial interesse, citamos o maior risco de seus filhos nascerem grandes para a idade gestacional (GIG, percentil de peso ao nascimento >90) ou macrossômicos (peso ao nascimento > 4kg). Essas crianças terão maior risco de obesidade e diabetes ao longo da vida, com maior risco de DMG, transmitindo o problema entre as gerações (27).

Foi demonstrado por Langer *et al.*, em 2005, que a ocorrência de neonatos grandes para a idade gestacional (GIG) nascidos de mulheres com DMG não tratado é maior que de mulheres tratadas, as quais se assemelham ao grupo sem DMG (29% vs 11%). A glicemia de jejum foi o preditor mais forte dos desfechos em não tratadas, ainda assim mesmo entre as gestantes com glicemia jejum < 95mg/dl, a ocorrência de GIG foi de 20% sem tratamento vs 10% com tratamento (28).

O estudo HAPO mostrou que a associação entre glicemia materna e macrossomia fetal ocorre desde níveis de glicose mais baixos do que aqueles então considerados diagnósticos de DMG. Acredita-se que o tratamento adequado de gestantes com DMG, mesmo leve, visando a redução da ocorrência de neonatos GIG ou macrossômicos, seria de grande importância no controle das epidemias de obesidade e diabetes (4).

2.2.5 Impacto do tratamento no DMG leve

O impacto do tratamento de gestantes com DMG leve na morbidade materno-fetal vem sendo amplamente estudado.

Dois grandes estudos prospectivos randomizados demonstraram que o tratamento desse grupo de gestantes, com graus leves de intolerância à glicose, reduz desfechos desfavoráveis, incluindo crescimento fetal excessivo (7,8).

Uma revisão Cochrane publicada em 2012 traz a seguinte conclusão:

(...) “intervenções incluindo orientações dietéticas, monitorização glicêmica e insulina para mulheres com hiperglicemia da gestação não atingindo critérios para DMG ou DM2 ajudou a reduzir o número de macrossômicos e GIG, sem aumentar taxas de cesariana ou partos vaginais operatórios”.

Porém, coloca que evidência é muito incompleta (17).

Em 2013, Hartling *et al.* publicaram amplo estudo que avaliou se o tratamento do DMG modifica os desfechos maternos e fetais e se está associado a algum dano fetal e neonatal (29). Segundo o estudo, há evidências suficientes para demonstrar que o tratamento acarreta redução do peso ao nascimento (PN), reduzindo a ocorrência de neonatos grandes para a idade gestacional (GIG, definido como percentil de PN > 95) e macrossômicos (PN > 4Kg) e também a ocorrência de pré-eclâmpsia e distócia de ombro. Quanto a potenciais danos decorrentes do tratamento, não houve diferença em ansiedade materna e houve menos depressão nas tratadas; não houve aumento de neonatos pequenos para a idade gestacional (PIG, definido com percentil de PN < 5), sem diferenças na ocorrência de hipoglicemia neonatal e admissão em UTI; sem aumento de partos por cesariana. Chamam a atenção, porém, para o fato de que, após ajustes para peso materno e ganho de peso na gestação, a glicemia justificou apenas 1,7% do risco de GIG e que o maior número de macrossômicos não nasceram de gestantes com DM (29).

Portanto, apesar de definido o impacto positivo do tratamento do DMG leve, ainda não há estudos que demonstrem que o mesmo possa ser atribuído apenas ao controle glicêmico.

Foi realizada análise secundária do estudo de Landon *et al.* com o objetivo de estimar a associação entre glicemia jejum e 2h após refeições e desfechos neonatais em mulheres tratadas para DMG leve (9). O estudo mostra que a queda nas medianas de

glicose após o tratamento foi de apenas 1-2mg/dl e a análise não mostrou associação entre a mudança da glicose ao longo do tempo de tratamento e os desfechos fetais. Os confundidores controlados foram idade e etnia maternas, paridade, IMC e IG de recrutamento e de parto.

Estudos realizados especificamente para avaliar o impacto do tratamento de gestantes diagnosticadas apenas pelos novos critérios propostos pela IADPSG mostram resultados discordantes. Um estudo espanhol, publicado em julho 2014, mostrou aumento de prevalência de DMG de 10,6% para 35,5%, mas melhora significativa dos desfechos neonatais, concluindo que a mudança de critérios diagnósticos é custo-efetiva (30). Já um estudo canadense mostrou aumento de prevalência de 14,18% para 27,51%, com desfechos no grupo apenas diagnosticado pelos critérios IADPSG semelhantes ao do grupo sem DMG. Portanto não justificaria o tratamento (31).

2.2.6 Metas glicêmicas no tratamento de DMG

Conforme citado acima, já foi demonstrado que o tratamento de DMG reduz os desfechos desfavoráveis. Porém, mesmo entre gestantes tratadas, as taxas de macrossomia são maiores que na população em geral, sugerindo que os alvos terapêuticos podem não estar adequados (11).

Os atuais alvos de tratamento recomendados são glicose em jejum $\leq 95\text{mg/dl}$, 1h pós prandial $\leq 140\text{mg/dl}$, 2h pós prandial $\leq 120\text{mg/dl}$ (32). Essa recomendação foi baseada em estudos com gestantes com diabetes pré gestação e também com DMG e nunca foram testadas em estudos prospectivos randomizados (32, 11).

A melhor forma de definir os alvos glicêmicos de tratamento do DMG para reduzir os desfechos desfavoráveis seriam estudos prospectivos randomizados comparando diferentes alvos. Não existem tais estudos. As evidências disponíveis sobre a associação entre diferentes alvos glicêmicos e desfechos maternos e fetais foram avaliadas e resumidas em revisão publicada em 2013. A conclusão foi que existem evidências de baixa confiabilidade sugerindo que glicemia de jejum menor que 90mg/dl está associada a menor risco de macrossomia e outros desfechos, mas a análise de valores pré e pós prandiais foi inconclusiva (33).

Por esse motivo, permanece pertinente a recomendação de tratamento para controle glicêmico estrito, mimetizando o comportamento glicêmico de gestantes sem diabetes (NDM). Torna-se então de grande interesse o conhecimento do perfil glicêmico de gestantes com e sem diabetes e a identificação de suas principais diferenças. Essa poderia ser a base para o estabelecimento dos alvos terapêuticos a serem testados prospectivamente.

2.2.7 Dieta para DMG

O tratamento de gestantes com DMG se baseia em controle dietético, auto-monitorização glicêmica e, se necessário, insulinoterapia (32). A grande maioria das gestantes atinge as metas de tratamento sem necessidade de insulina, como evidenciado nos estudos de Landon, com 92,2% das gestantes e no estudo de Crowther, com 80% (7,8). Porém, apesar da flagrante importância da alimentação no tratamento do DMG, não há consenso sobre qual a melhor dieta a ser recomendada para estas mulheres. A orientação nutricional das gestantes deve visar o ganho de peso adequado, a normoglicemia, a prevenção de cetose e o bem-estar fetal. A recomendação atual é restringir o total de carboidratos para aproximadamente 40% do valor calórico total, com preferência para os carboidratos complexos, com menor índice glicêmico. Para distribuir a ingestão de glicose e reduzir as flutuações pós-prandiais são recomendadas três refeições e três lanches ao longo do dia (6).

2.3 Monitorização contínua da glicose

2.3.1 Definição e acurácia

Os sistemas de monitorização contínua da glicose (CGMS) são dispositivos que medem a glicose intersticial na faixa entre 40mg/dl e 400mg/dl de forma contínua (10 em 10 segundos), fornecendo médias de glicose a cada 5 minutos e 288 medidas por período de 24h. Constituem excelente ferramenta para a caracterização do comportamento glicêmico ao longo das 24h, possibilitando o estudo da magnitude, frequência e duração das excursões glicêmicas, padrões pós-prandiais, comportamento da glicose entre as refeições e durante a noite (34).

A acurácia dos sistemas de monitorização contínua da glicose já foi amplamente estudada e já foi demonstrada boa correlação entre a glicose intersticial e a capilar ($r=0,93 \pm 0,04$) bem como entre a glicose intersticial e a plasmática ($r=0,91 \pm 0,02$) (35,36). Kersen testou dois CGMSs simultaneamente e encontrou coeficiente de correlação $r=0,94$ ($p<0,001$) e 95% dos pares de dados tiveram diferença $<32\text{mg/dl}$ (37).

2.3.2 Comportamento da glicose na gestação: estudos com CGMS

A monitorização contínua da glicose é ferramenta única para o estudo do comportamento da glicose, pela riqueza dos dados que fornece.

Um ponto de interesse no estudo do perfil glicêmico de gestantes é o tempo para o pico de glicose após as refeições. Teoricamente, identificando este tempo, poderíamos definir o melhor momento de fazer a automonitorização com glicemias capilares. Porém, os estudos mostram grande variação e sugere-se que o tempo para o pico de glicose dependa principalmente de fatores relacionados à dieta, como quantidade e tipo de carboidratos.

Na tentativa de definir o melhor horário para a mensuração da glicose, estudando a dinâmica pós-prandial da glicose, Buhling *et al.* mostraram, em 2005, que não há diferença no tempo para o pico entre gestantes com e sem DM e encontraram correlação da glicose entre 75 e 105 minutos pós prandiais com o percentil de peso ao nascimento. Sugerem que medidas 2h após as refeições se correlacionam menos com os desfechos que medidas mais precoces (38).

O mesmo grupo, em 2008, fez um estudo longitudinal em mulheres não diabéticas, com CGMS às 16, 22, 30 e 36 semanas de gestação e seis semanas após o parto. Demonstraram que a glicose de jejum não mudou ao longo da gestação e subiu seis semanas após o parto, enquanto a glicose pós-prandial (2h) aumentou progressivamente ao longo da gestação, mesmo nas não diabéticas e caiu no pós-parto. A glicemia média ao CGMS só aumentou significativamente a partir do terceiro trimestre da gestação. Encontraram correlação entre a glicose de jejum e circunferência abdominal fetal/peso estimado de nascimento às 22 semanas de IG, mas não entre peso ao nascimento e níveis de glicose maternos (39).

Ainda em 2008, Taslimi *et al.* mostraram que excursões de glicose ultrapassando 130mg/dl, ocorrendo em horários não comumente monitorados e, por isso, chamadas hiperglicemias ocultas, correlacionam-se com percentil de peso ao nascimento, em gestantes diabéticas (DM1, DM2 e DMG) e em gestantes sem DM. Não encontraram essa correlação com a média das medidas do CGMS nos três dias, medidas de glicemias em jejum por métodos convencionais, média das glicemias capilares dos três dias, nem tampouco com os valores de glicose nos testes diagnósticos (1h após 50g de dextrosol e TOTG com 100g de dextrosol) (40).

Harmon *et al.* demonstraram que, entre gestantes sem diabetes, as obesas apresentam glicose mais alta que as não obesas, mesmo com dieta controlada. Nesse estudo, as gestantes foram submetidas ao CGMS por quatro dias, dois com dieta livre e dois com dieta controlada, fornecida pelos pesquisadores, na primeira e na segunda metade da gestação. Não foram identificadas diferenças nos perfis de glicose com as diferentes dietas, nos dois grupos. As gestantes obesas apresentaram níveis de glicose mais elevados em comparação às não obesas, nos dois momentos da gestação, tanto durante o dia, quanto durante a noite. Os autores demonstraram correlação entre parâmetros da glicose na segunda metade da gestação e adiposidade fetal, porém esta correlação se mostrou muito mais forte com os níveis maternos de triglicérides e ácidos graxos livres (41).

Em 2012, Mazze *et al.*, analisando os dados do CGMS pelo *Ambulatory Glucose Profile*, um programa que organiza os dados em percentis de frequência, mostraram que, entre não diabéticas, a variabilidade glicêmica é mínima e que ela aumenta progressivamente em gestantes com DMG e *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1). Nesse estudo a variabilidade glicêmica foi estimada pela distância interquartílica (42).

Dalfra *et al.*, em 2011, demonstraram que existe correlação entre medidas de variabilidade da glicose intersticial dadas pela monitorização contínua da glicose e medidas de crescimento fetal (43). Com base em outro estudo, este grupo sugere que picos hiperglicêmicos transitórios poderiam se correlacionar com macrosomia fetal, por mecanismos independentes de hiperglicemia crônica (44).

Em resumo, os estudos com CGMS ajudaram a conhecer o perfil da glicose intersticial em gestantes com e sem DM, fornecendo informações relevantes como mudanças dos níveis da glicose ao longo da gestação, comportamento da glicose após as

refeições e sua correlação com peso neonatal, presença de excursões glicêmicas em horários que não seriam identificáveis por glicemias capilares e maior variabilidade da glicose entre diabéticas. Porém, ainda não há evidências suficientes para a definição dos parâmetros maternos fornecidos pela monitorização contínua de glicose que determinam os desfechos fetais desfavoráveis, como a macrosomia. A comparação dos perfis de glicose de gestantes com e sem DMG poderia identificar diferenças em seu comportamento, sugerindo parâmetros a serem avaliados em estudo maiores, de correlação com desfechos fetais.

Em interessante estudo, Silvan *et al.*, mesmo sem a utilização do CGMS, ajudaram a caracterizar o comportamento da glicose. Demonstraram que medidas 1h ou 2h após as refeições não são equivalentes. Comparando o percentual de medidas fora das metas estabelecidas de 1h < 140mg/dl e 2h < 120mg/dl encontraram: após café da manhã 22,4% das medidas alteradas após 1h vs 8,5% alteradas após 2h; após almoço não houve diferença significativa; após jantar 16,3% após 1h vs 30,1% após 2h (45).

2.3.3 Análise dos dados do CGMS

A monitorização contínua da glicose intersticial, que tem alta correlação com a glicemia, vem dando grande contribuição para o entendimento do comportamento glicêmico em gestantes e na busca dos parâmetros que se correlacionam a desfechos como macrosomia neonatal. Hernandez e Barbour publicaram, em 2013, artigo com o intuito de padronizar a abordagem dos dados fornecidos pelo CGMS especificamente para gestantes (46). Fazem considerações importantes sobre a natureza dos dados fornecidos, que são medidas intersticiais *in vivo* e contínuas, com dependência entre os valores consecutivos e, por isso, recomendam que nunca sejam utilizadas medidas únicas pontuais na análise e sim médias de pelo menos três valores consecutivos (46).

Alguns dos parâmetros definidos como características importantes do CGMS para gestantes foram: glicose em jejum, glicose antes das refeições, glicose 1h e 2h após as refeições, valor de pico de glicose após as refeições, tempo para o pico de glicose após as refeições, médias do dia e da noite, glicose mais baixa da madrugada, tempo com glicose em determinadas faixas pré-determinadas, área sob a curva de glicose (46).

Apesar de reconhecida a importância da variabilidade glicêmica, não há consenso na literatura sobre a melhor forma de estimá-la.

Mazze *et al.* recomendam a caracterização da variabilidade glicêmica e também da exposição à glicose nos estudos que utilizam a monitorização contínua da glicose. Mostram que a variabilidade em gestantes sem DM é muito pequena. Sugerem que a avaliação da variabilidade seja feita através da distância interquartílica, pois utilizam um programa de análise dos dados (*Ambulatory Glucose Profile*) que trabalha com essa ferramenta. A exposição à glicose é estimada pela AUC das medianas de glicose (42).

Rodbard publicou, em 2009, um estudo analisando diferentes formas de avaliação da variabilidade da glicose por monitorização contínua, ele enfatiza a utilidade do desvio-padrão e sua correlação com outros índices de variabilidade (47).

A análise estatística de medidas seriadas requer cuidados, como sugerido por Matthews *et al.*, que recomendam o uso de medidas sumário. Essas medidas seriam variáveis capazes de resumir em uma medida a resposta do indivíduo, por exemplo, uma área sob a curva, viabilizando o emprego de testes estatísticos simples para as comparações entre os indivíduos. Outra opção seria o uso de métodos estatísticos específicos para situações de medidas repetidas para o mesmo indivíduo (48).

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

- Caracterizar e comparar o perfil de glicose de gestantes portadoras de *diabetes mellitus* gestacional (DMG) com gestantes sem *diabetes mellitus* (NDM), pela monitorização contínua da glicose por 72h.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil da glicose em 24h de mulheres sem DMG e com DMG, com dieta *ad libitum* ou com dieta orientada, pareadas por IMC e sem indicação de insulino terapia, na segunda metade da gestação.
- Descrição e comparação das seguintes características dos perfis de glicose dos grupos com DMG e dieta *ad libitum*, com DMG e dieta orientada e sem DMG: *pool* geral das medidas de glicose, glicose horária, exposição à glicose, variabilidade da glicose, glicose no período noturno, glicose em jejum, glicose entre as refeições, glicose antes das refeições e glicose após as refeições.

4 Casuística e métodos

Trata-se de estudo do perfil da glicose de gestantes por monitorização contínua da glicose e comparação entre três grupos: portadoras de DMG com dieta habitual (DMG1); portadoras de DMG com dieta orientada (DMG2); não portadoras de DMG (NDM).

4.1 População do estudo

Entre julho de 2012 e setembro de 2013, foram recrutadas 50 gestantes entre 18 e 42 anos, com idade gestacional entre 24 e 36 semanas, nos ambulatórios de Pré-Natal e Endocrinologia de dois hospitais de Belo Horizonte: HC-UFMG (Ambulatórios Jenny Faria e Borges da Costa) e Santa Casa de Belo Horizonte. Trata-se de amostra de conveniência, sendo as gestantes recrutadas de forma consecutiva, pela ordem de atendimento nos ambulatórios.

Das 50 pacientes selecionadas, 33 concluíram o estudo (22 com DMG; 11 sem DMG). Foram excluídas 17 gestantes: três tiveram erros no manuseio do aparelho, sete não concluíram as 72h do CGMS, duas tiveram indicação de uso de insulina e outras duas não aderiram à dieta proposta. Três pacientes solicitaram o desligamento do estudo voluntariamente.

A participação no estudo foi voluntária e todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (0590.0.203.000-11) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte (002/2013).

4.1.1 Critérios de inclusão

- Gestantes entre 24 e 36 semanas de gestação
- Maiores de 18 anos de idade
- TOTG já realizado

4.1.2 Critérios de exclusão

- Comorbidades com interferência no metabolismo glicêmico;

- Uso de drogas com interferência no metabolismo glicêmico;
- Gestação por fertilização *in vitro* ou ovulação induzida;
- História de DMG prévio (para grupo NDM);
- História de recém-nascidos maiores que 4kg em gestações anteriores (para grupo NDM);
- *Diabetes mellitus* (DM) prévio à gestação (incluindo glicemia jejum $\geq 126\text{mg/dl}$ no início do Pré-Natal);
- Indicação de insulinoterapia;
- Não adesão à dieta recomendada;
- Gestantes já em controle alimentar (para grupo DMG1);
- Tabagismo atual;
- IMC $> 35\text{kg/m}^2$;
- Gravidez gemelar;
- Exames de CGMS incompletos ou com problemas técnicos que comprometam a sua confiabilidade por erros no manuseio do sistema;
- Incapacidade de compreender os procedimentos a serem realizados no estudo;
- Desejo da paciente de sair do estudo.

4.1.3 Grupos

Ao recrutamento, todas as gestantes já haviam realizado o exame de glicose pós-dextrosol (TOTG) na rede pública de Belo Horizonte (Centros de Saúde da Prefeitura, Laboratório do HC-UFMG ou Laboratório da Santa Casa de Belo Horizonte).

De acordo com o TOTG realizado entre 24 e 28 semanas de gestação, utilizando 75g de dextrosol (75g de glicose anidra em 300ml de água) e após pelo menos 8h de jejum, as gestantes que apresentaram glicemia de jejum $\geq 92\text{mg/dl}$ e/ou 1h após dextrosol $\geq 180\text{mg/dl}$ e/ou 2h após dextrosol $\geq 153\text{mg/dl}$ foram alocadas para o grupo de diabéticas (DMG), composto por 22 gestantes.

As gestantes que não apresentaram nenhum dos três valores alterados de acordo com o descrito acima constituíram o grupo de não diabéticas (NDM), composto por onze gestantes.

O grupo DMG foi dividido em dois subgrupos. O primeiro foi nomeado DMG1, com onze pacientes, encaminhadas para a realização imediata da monitorização contínua da glicose. Antes da implantação do CGMS era aplicado o recordatório alimentar de 24h (R 24h) e as gestantes que já estivessem fazendo algum controle dietético eram excluídas desse grupo. Eram então orientadas a manter sua dieta habitual, sem qualquer modificação, durante as 72h do exame e faziam um registro de todos os alimentos ingeridos no período. Todas mantiveram alta ingestão de carboidratos simples, com alimentos como achocolatados, doces, café com açúcar, salgadinhos, pães, mandioca e batata. O segundo grupo, também composto por onze pacientes, foi nomeado DMG2. Nesse grupo as gestantes receberam orientações dietéticas conforme o protocolo do serviço (com restrição de carboidratos para até 40% do valor calórico total, sem açúcar simples) e foram reavaliadas após 1 e 2 semanas. Foram então submetidas à monitorização contínua da glicose pelo CGMS após a segunda semana, após confirmada a adesão à dieta, verificado pelo R 24h. Também fizeram o registro alimentar nas 72h do exame, confirmando a adesão à dieta.

A seleção para cada um dos subgrupos, DMG1 ou DMG2, foi feita em sequência de recrutamento e pela elegibilidade para cada um dos grupos respeitando os critérios de exclusão específicos, de forma aleatória.

4.2 Métodos

4.2.1 Monitorização contínua da glicose

O aparelho utilizado foi o Medtronic Minimed CGMS[®], lançado mundialmente no ano de 2002 e no Brasil em 2004. É um sistema destinado ao registro contínuo dos níveis intersticiais de glicose dentro da variação de 40mg/dl a 400mg/dl. A leitura dos valores de glicose é feita através de um sensor inserido no tecido subcutâneo, que envia sinais para um monitor, o qual armazena médias a cada 5 minutos, fornecendo 288 leituras de glicose a cada período de 24h. O sistema requer calibração com glicemias capilares ao início do exame e três a cinco vezes a cada 24h. Os dados são então transferidos para um computador pessoal através de uma base de transferência de dados que transforma os registros em valores de glicose. O *software* de *download* dos dados faz a correção do intervalo de tempo entre a glicose plasmática e intersticial, que é em torno de 5 a 10 min. Após a transferência dos registros, as informações ficam disponíveis para análise e

interpretação gráfica, relatórios estatísticos e tabelas. Essas informações possibilitam a identificação de padrões e tendências dos valores de glicose e sua relação com as refeições inseridas no sistema. Detalhamento sobre o CGMS encontra-se no Apêndice 1.

4.3 Procedimentos

4.3.1 Implantação e uso do CGMS

As pacientes receberam orientações de manuseio do CGMS, descritas na cartilha no Apêndice 2. O sensor do CGMS foi implantado no subcutâneo em região lombar. Esse procedimento foi realizado sempre pela mesma pesquisadora, em todas as pacientes. Foram orientadas a retornar após 72 horas para a retirada do aparelho.

Foi disponibilizado um número de telefone de contato 24 horas com a médica responsável pela pesquisa para comunicação em caso de dúvidas ou problemas com o exame.

A calibração do sistema foi feita por glicemias capilares realizadas com glicosímetros e tiras reagentes da marca *Accu-Check Performa*[®], produzidos pela Roche. As glicemias capilares foram realizadas antes das refeições (café da manhã, almoço e jantar) e ao deitar, sempre com intervalo mínimo de 2h após a última refeição, em cada um dos três dias do estudo. As glicemias foram registradas no monitor do CGMS e também em formulário próprio (Apêndice 3).

Foram realizados testes de acurácia dos glicosímetros em comparação com glicemia dosada em laboratórios de patologia clínica com certificação ISO 9001 e acreditação PALC/SBPC (Sociedade Brasileira de Análises Clínicas). Foram aceitas diferenças de até 10%. Os resultados dos testes estão descritos no Apêndice 4.

4.3.2 Prescrição e acompanhamento da dieta

Em relação à alimentação, foi feita avaliação inicial de todas as gestantes, com o objetivo de verificar sua dieta habitual, através de um Recordatório Alimentar de 24h (R24h, modelo no Apêndice 5).

Só foram alocadas para o grupo DMG1 as gestantes que não estavam em controle dietético. Elas foram orientadas a manter sua dieta habitual durante os três dias de

realização do CGMS e fizeram um registro alimentar durante o período, o que confirmou a ingestão de grandes quantidades de carboidratos simples, em alimentos como achocolatados, café com açúcar, doces, salgadinhos, pães, mandioca e batatas. À retirada do aparelho, estas gestantes receberam orientações alimentares conforme protocolo do Serviço de Endocrinologia do HC-UFMG (Apêndice 6).

As pacientes alocadas para o grupo DMG2 receberam orientações dietéticas conforme protocolo do Serviço de Endocrinologia do HC-UFMG no primeiro contato. Foram reavaliadas após uma e duas semanas, sendo novamente aplicado o R24h em cada uma das consultas, para verificação da adesão. Também fizeram o registro alimentar nas 72h do exame, confirmando a adesão à dieta.

A orientação nutricional foi elaborada em conformidade com o Protocolo da Instituição com valor calórico total de 30-35 kcal/kg de peso atual, compostos de aproximadamente 40% carboidratos (preferencialmente complexos), 25% proteínas e 35% lípidos, distribuídas em três refeições maiores (café da manhã, almoço e jantar) e três lanches intermediários (colação, lanche da tarde e ceia). Estão descritas no Apêndice 6.

Durante os três dias de realização do CGMS todas as pacientes dos três grupos fizeram um diário alimentar com registro de toda a ingestão do período (refeição, horário, tipos de alimentos e quantidades), em formulário próprio (Apêndice 7).

4.3.3 Variáveis antropométricas

A idade gestacional (IG) foi extraída dos cartões de pré-natal, calculadas com base na data da última menstruação e em exames de ultrassonografia, quando disponíveis. O peso inicial das gestantes foi dado pelo registro nos cartões de pré-natal e relato das pacientes. O peso e a estatura de todas as gestantes foram aferidos pela pesquisadora em balanças certificadas pelo INMETRO, nos referidos ambulatórios, à inclusão no estudo e ao início da monitorização contínua da glicose. O ganho de peso foi calculado pela diferença entre o peso no momento da realização do CGMS e o peso inicial. Para paridade foi considerado o número de filhos já nascidos, por relato das pacientes. A IG dos partos e pesos dos recém-nascidos foram informados pelas pacientes, por contato telefônico realizado pela pesquisadora.

4.4 Análise estatística

Todas as variáveis analisadas tiveram sua distribuição para normalidade avaliada pelo teste Shapiro-Wilk.

Foram analisadas as seguintes características do grupo: idade, IMC inicial, ganho de peso do início da gravidez até a realização do CGMS, paridade, idade gestacional (IG) de realização do CGMS, IG de realização do TOTG, resultados do TOTG, IG do parto e peso dos recém-nascidos (RNs). As comparações entre os grupos foram por ANOVA *oneway* ou Kruskal-Wallis, seguidos respectivamente por Tukey ou Dunn's para localização das diferenças, conforme apropriado.

Os dados da monitorização glicêmica realizada através do CGMS foram organizados com o objetivo de comparar os grupos quanto a variáveis gerais e pontuais.

Foram chamadas variáveis gerais: *pool* de todas as medidas de cada grupo; medidas de cada uma das 24h do dia; exposição à glicose dada pela área sob a curva e medidas de variabilidade glicêmica. Essas variáveis foram extraídas dos dados brutos através de medidas resumo.

Como a distribuição de todas as medidas de glicose de cada grupo não seguiu distribuição normal foi utilizada a mediana em cada hora como medida resumo.

Para fazer as medidas resumo foram extraídos os quartis da glicose de cada hora da seguinte forma: em cada hora a glicose foi avaliada doze vezes (de cinco em cinco minutos) em cada um dos três dias, com um total de 36 medidas por hora por paciente. Estas 36 medidas foram resumidas em três medidas, 1º, 2º(mediana) e 3º quartis.

Para a comparação de todas as medidas conjuntamente, foram utilizadas as onze medianas de cada grupo e realizados ajustes de modelo de regressão linear com efeitos aleatórios (medidas repetidas para o mesmo paciente).

Para a análise de cada uma das 24h do dia, foram comparadas as medianas por grupo, estratificadas por hora. As onze medianas de cada grupo foram comparadas por F(ANOVA) ou Kruskal Wallis conforme apropriado (24 comparações, uma por hora).

A exposição à glicose foi dada pela área sob a curva das medianas. Esta área foi calculada pela soma das áreas dos 23 trapézios formados abaixo dos pontos (medianas) até o 0. Cada paciente forneceu um valor e a comparação entre os grupos foi por F(ANOVA).

A variabilidade glicêmica foi avaliada pela amplitude (diferença entre o maior e o menor valor das 36 medidas da hora), intervalo interquartílico (diferença entre o percentil 75 e o percentil 25 das 36 medidas da hora) e desvios-padrão (DP) das 36 medidas de cada hora. Os 24 valores de cada paciente foram resumidos na média, resultando em um valor por paciente. A comparação entre os grupos foi por Kruskal-Wallis seguido de Bonferroni ou ANOVA seguido de Tukey. O nível de significância foi corrigido pelo método de Bonferroni para $p < 0,02$ (divisão do valor de significância usual pelo número de comparações realizadas: $0,05/3 =$ aproximadamente 0,02).

Foi analisado o percentual de tempo do exame com glicose menor que 60mg/dl, entre 60 e 140mg/dl e maior que 140mg/dl. Estes valores foram escolhidos por serem os limites dos atuais alvos terapêuticos recomendados. Foi aplicado o teste Kruskal-Wallis seguido da correção de Bonferroni nestas comparações e foi ajustado modelo de regressão linear para quantificar a associação.

Foram chamadas pontuais as medidas de glicose: em jejum (média de seis medidas antes de 6h); durante a noite (média das medidas entre 0h e 6h); em torno das refeições café da manhã, almoço e jantar (média de 3 medidas antes da refeição, média de três medidas 1h e 2h após a refeição, maior valor (pico) de glicose até 2h após a refeição, tempo para o pico de glicose após a refeição). Foram utilizadas médias de pelo menos três valores de glicose pela natureza dos dados fornecidos pelo CGMS, com dependência entre os valores consecutivos. Para as medidas pontuais cada paciente forneceu três valores, um de cada dia do exame, por este motivo as comparações foram realizadas pelo teste de verossimilhança com 2 graus de liberdade e quando encontradas diferenças com significância estatística foi feito ajuste de modelos de regressão linear com efeitos aleatórios (mais de uma medida por paciente) para sua localização. Nas comparações entre os grupos dois a dois o nível de significância foi corrigido pelo método de Bonferroni para $p < 0,02$.

As análises foram realizadas nos *softwares* GraphPad Prism[®] versão 5.00 (California), R versão 2.7.1 e Epi Info versão 6.04, ambos de domínio público.

Foi considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5 Resultados

5.1 Características do grupo

De acordo com o mostrado na Tabela 1, as gestantes apresentaram características semelhantes quanto à idade, IMC ao início do pré-natal, ganho de peso na gestação, semanas de gestação à realização do TOTG, semanas de gestação à colocação do CGMS e paridade.

As glicemias de jejum e 2h após 75g de dextrosol foram semelhantes nos grupos DMG1 e DMG2, mais elevadas que no grupo NDM.

A idade gestacional do parto foi semelhante. Não houve nenhum RN maior que 4kg e os pesos dos RNs foram semelhantes nos três grupos.

Tabela 1 – Características das participantes por grupo.

	DMG1 (n=11)	DMG2 (n=11)	NDM (n=11)
Idade (anos) *	31,64(6,329)	33,64(5,464)	29,73(5,984)
IMC i (kg/m ²)*	26,34(4,659)	24,91(4,374)	23,38(3,102)
Ganho peso (kg) *	8,464(3,827)	6,7(3,104)	8,564(2,901)
Paridade#	1(0-2)	1(0-1)	1(0-2)
IG TOTG (semanas) #	25(25-28)	25(25-27)	26(24-27)
TOTG- jejum (mg/dl) *	87(10,28) ≠	84,55(8,311)	76,09(6,503)
TOTG- 2h pós dx (mg/dl) #	179(164-186) ≠	160(155-163) ≠	101(83-114)
IG CGMS (semanas) #	32(31-35)	32(30-35)	31(30-32)
IG parto (semanas) #	38(38-39)	39(38-39)	40(39-40)
Peso RNs (g) #	3148(2994-3236)	3350(3080-3730)	3275(2855-3490)
Percentil Peso nascimento #	50(50-75)	75(50-90)	75(25-75)

Definição de distribuição normal pelo teste Shapiro-Wilk. *Resultados em média (desvio padrão); #resultados em mediana (intervalo interquartilico). Comparações por ANOVA ou Kruskal-Wallis. IMC i: índice de massa corporal inicial; ganho de peso: diferença do peso inicial até à realização do CGMS; paridade: número de filhos já nascidos; IG: idade gestacional; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; dx:dextrosol; CGMS: monitorização glicêmica contínua; RNs: recém nascidos. ≠ p < 0,05 vs NDM, ≠ p < 0,001 vs NDM.

5.2 Dados do CGMS

A Figura 1 mostra o traçado da monitorização contínua da glicose, exemplificando com o perfil de glicose de cada um dos três dias de uma paciente do grupo DMG1 e outra do grupo NDM.

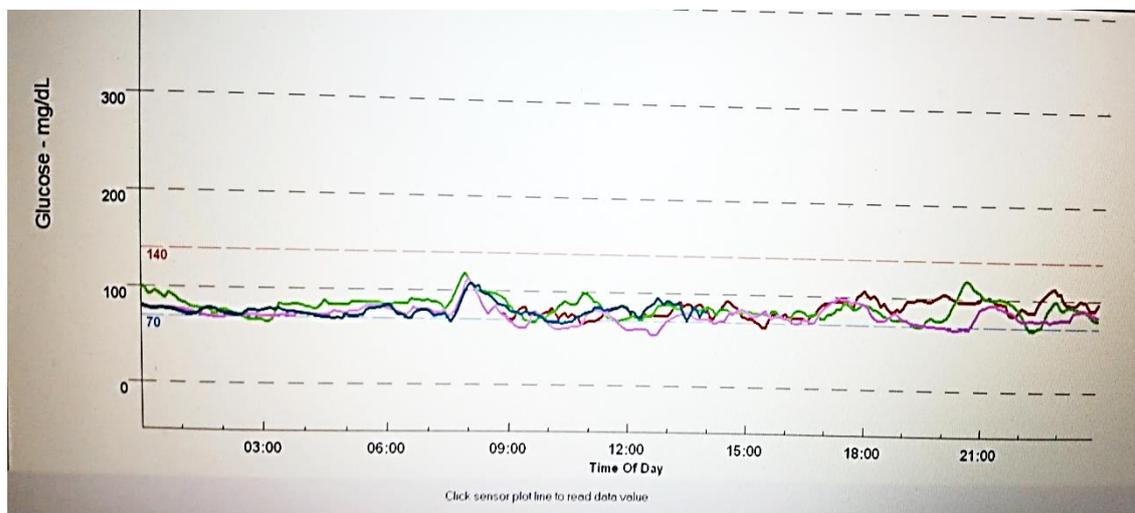


Figura 1 – Traçado do CGMS de uma paciente do grupo NDM. Cada linha representa um dia.

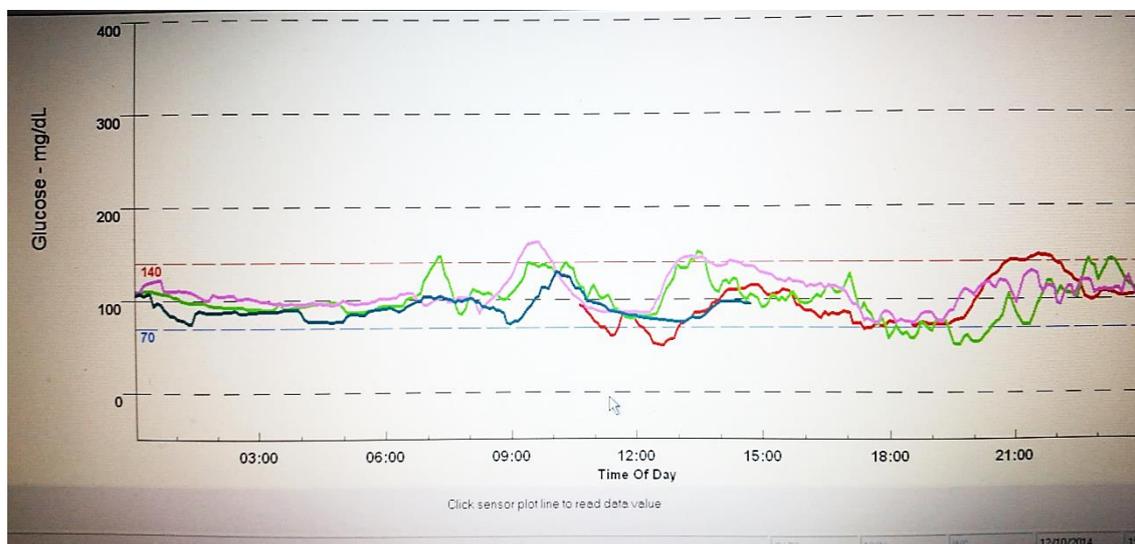


Figura 2 – Traçado do CGMS de paciente do grupo DMG1. Cada linha representa um dia.

A seguir serão apresentados os resultados da monitorização de glicose com descrição e comparação entre os grupos das seguintes características:

- a) *Pool* total das medidas de glicose e comparação da glicose ao longo do tempo entre os grupos.
- b) Exposição à glicose: área sob a curva das medianas de glicose.
- c) Medidas de variabilidade: amplitude, desvio-padrão e intervalo interquartílico.
- d) Percentual de tempo em relação às faixas de glicose pré-estabelecidas (<60mg/dl; 60 – 140mg/dl; >140mg/dl).
- e) Análises pontuais da glicose: em jejum, antes e após as refeições, entre as refeições e durante a noite.

5.2.1 *Pool* total das medidas de glicose e comparação da glicose ao longo do tempo entre os grupos.

Foram avaliadas um total de 28412 medidas de glicose (Tabela 2).

Tabela 2 – Descrição das medidas de glicose por grupo.

Grupos	n	Médi:	D.P	Mediana	IIO
Grupo 1 – DMG1	9497	95,8	20,4	94,0	82,0-107,0
Grupo 2 – DMG2	9426	91,7	16,0	90,0	81,0-100,0
Grupo 3 – NDM	9489	90,7	14,5	89,0	80,0-100,0

n: nº de observações; D.P.: desvio-padrão; IIO: intervalo interquartílico

Com o objetivo de comparar todas as medidas conjuntamente, foram realizados ajustes de modelos de regressão com efeitos aleatórios (medidas repetidas para o mesmo paciente). O grupo DMG1 foi considerado referência. Não houve diferença na comparação global entre os grupos. Quando foram feitas as comparações por hora, só se detectou diferença entre os grupos às 20h30, quando o grupo DMG1 foi maior que o DMG2 ($p < 0,05$).

A Figura 3 ilustra o comportamento da glicose nos três grupos, ao longo das 24h. Não foram representados os desvios para melhor visualização.

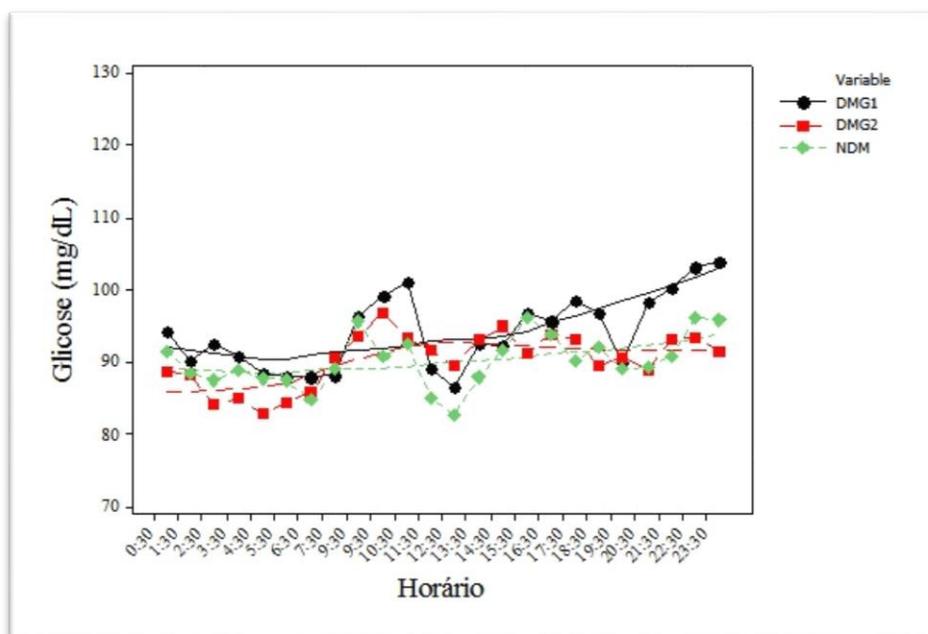


Figura 3 – Medianas de glicose dos três grupos com a sinalização do ponto com diferença significativa (DMG1 > DMG2).

5.2.2 Área sob a curva das medianas de glicose

A exposição à glicose, representada pela área sob a curva das medianas, não foi diferente entre os três grupos (valor-p=0,415), conforme representado na Figura 4.

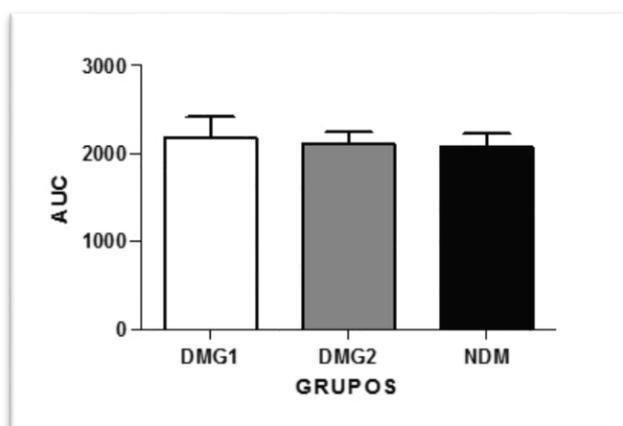


Figura 4 – Área sob a curva (AUC) das medianas de glicose por grupos.

5.2.3 Medidas de variabilidade

A variabilidade foi avaliada por três medidas, a amplitude (média da amplitude das glicemias de cada hora, de cada paciente), sendo as médias e desvios padrão dos grupos DMG1, DMG2 e NMD respectivamente 43,9 (10,08), 36,0 (9,5) e 33,4 (5,9); desvios-padrão (média dos DP das glicemias de cada hora, de cada paciente), sendo as médias e desvios padrão dos grupos DMG1, DMG2 e NMD respectivamente 13,3 (3,2), 10,7 (2,9) e 10,0 (2,3); intervalo interquartil (média da diferença entre o 3° e 1° quartis das glicemias de cada hora, de cada paciente), sendo as médias e desvios padrão dos grupos DMG1, DMG2 e NMD respectivamente 22,6 (5,9), 17,9 (5,4) e 17,1 (5,3). Em todas as comparações o grupo DMG1 foi maior que o NDM ($p < 0,05$).

Para ilustrar as comparações entre os grupos apresento nas figuras 5 e 6 os gráficos representando os 3 quartis dos grupos DMG1 e NDM. Não foram representados os desvios para melhor visualização. A distância entre as linhas dos percentis 25 (pretas) e 75 (verdes) é o intervalo interquartil e representa a variabilidade. A área que representa a exposição à glicose é a área abaixo das medianas (linhas vermelhas), não se levando em consideração as medidas acima desta linha.

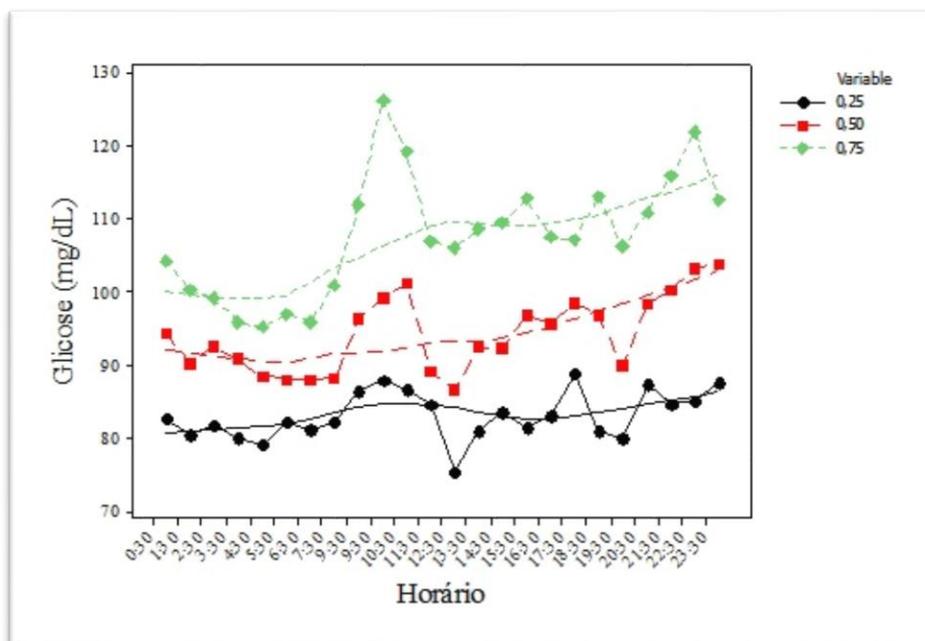


Figura 5 – Gráfico de percentil por tempo – DMG1.

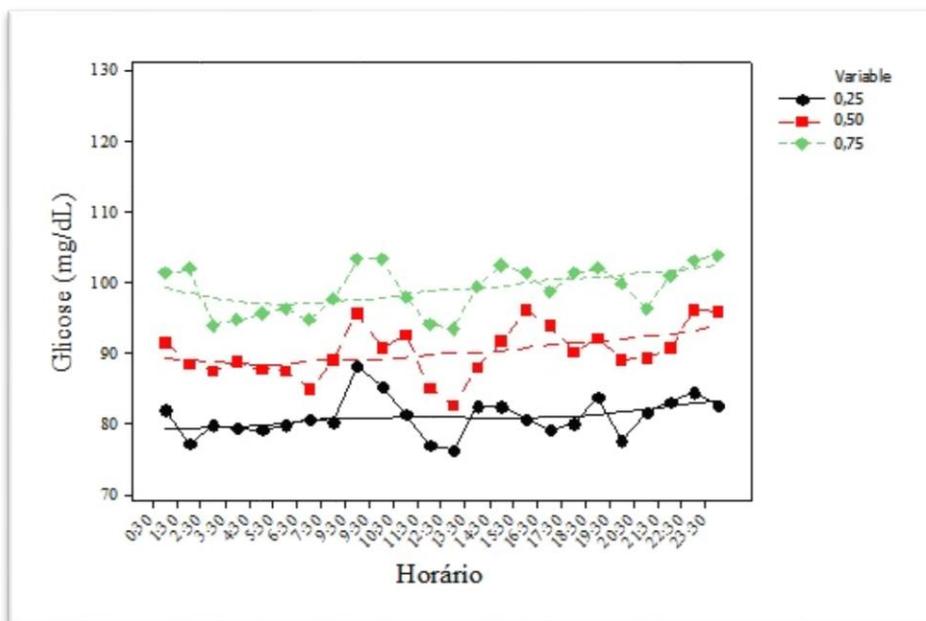


Figura 6 – Gráfico de percentil por tempo – NDM

5.2.4 Percentual de tempo em relação às faixas de glicose

No percentual de tempo com glicose acima de 140mg/dl houve diferença significativa entre os três grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparações do percentual de tempo do exame em relação às faixas estabelecidas.

Glicose (mg/dl)	% tempo por grupo		
	DMG1	DMG2	NDM
< 60	0,00(0,00-0,35)	0,00(0,00-3,70)	0,00(0,00-0,35)
60-140	96,18(91,78-100)	99,31(95,72-100)	99,65(98,84-100)
> 140 *	3,82(0,00-8,22)*	0,00(0,00-1,62)*	0,00(0,00-0,00)

Valores em mediana (IIQ) * Diferenças com significância estatística em relação ao grupo NDM pelo teste de Kruskal-Wallis (p=0,043) seguido de Bonferroni (p<0,02).

O grupo DMG1 teve maior percentual de tempo do exame com glicose > 140mg/dl do que os grupos DMG2 (p=0,012) e NDM (p=0,008).

A figura 7 mostra os Box plot de cada grupo.

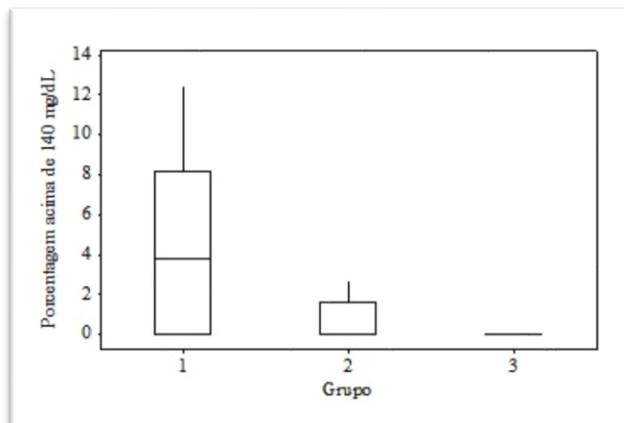


Figura 7 – Box-plot da porcentagem acima de 140 mg/dL por grupos.

5.2.5 Análises pontuais (por períodos do dia) da glicose

Serão apresentados os seguintes resultados das análises para cada refeição: valor de pico da glicose após a refeição, tempo para o pico de glicose após a refeição, glicose 1h e 2h após a refeição, glicose antes da refeição, glicose entre as refeições. Em seguida, serão apresentados os resultados das medidas de jejum e do período da noite.

A análise descritiva detalhada está demonstrada nas tabelas 2 a 10 do Apêndice 8.

As comparações entre os grupos são demonstradas na tabela 4, que é ilustrativa e mostra as médias (desvios padrão) de cada grupo, assinalando as características que diferiram em relação ao grupo NDM pelo teste de verossimilhança seguido do ajuste de modelo de regressão linear com efeitos aleatórios. Ressalto que para as comparações entre os grupos dois a dois foi utilizada a correção de Bonferroni ($p < 0,02$).

Tabela 4 – Características da glicose (mg/dl; tempo para pico em min) por períodos do dia e por grupos.

Características	Grupos		
	DMG1	DMG2	NDM
Café da manhã			
Valor de pico	128,4(27,3)	119,4(19,4)	113,7(13,1)
Tempo para o pico	69,5(27,6)*	55,5(26,8)*	32,9(21,3)
1h após	118,0(27,2)*	108,1(17,4)	100,4(14,1)
2h após	105,3(16,7)*	93,8(20,5)	89,1(13,7)
Pré refeição	89(10,9)	88,4(10,1)	89,2(10,8)
Entre café da manhã e almoço	93,2(9,7)*	94,3(15,5)	85,8(10,5)
Almoço			
Valor de pico	116,6(27,7)	110,0(17,2)	105,3(14,3)
Tempo para o pico	68,7(35,2)	70,2(34,6)	56,7(34,6)
1h após	107,9(24,4)	101,2(17,3)	93,9(14,7)
2h após	103,1(22,9)	96,4(15,8)	92,2(15,9)
Pré refeição	87,6(12,3)	84,7(13,0)	85,3(12,2)
Entre almoço e jantar	96,0(12,9)	92,2(10,0)	91,9(11,3)
Jantar			
Valor de pico	121,9(24,1)*	116,6(17,1)	106,6(15,8)
Tempo para o pico	65,6(32,2)	68,0(27,6)	58,5(35,4)
1h após	109,2(24,6)*	103,6(18,9)	94,2(14,7)
2h após	104,8(21,3)*	95,8(13,5)	92,7(16,2)
Pré refeição	93,0(16,1)	88,4(13,8)	88,1(13,1)
Entre jantar e café da manhã	91,5(11,7)	87,8(8,8)	91,4(11,7)
Glicose noturna	90,7(12,4)	87,4(10,4)	89,3(11,8)
Glicose de jejum	88,1(10,4)	85,9(11,9)	88,9(11,6)

Valores em média (DP). * Diferenças com significância estatística em relação ao grupo NDM pelo teste de verossimilhança ($p < 0,05$) seguido do ajuste de modelo de regressão linear com efeitos aleatórios ($p < 0,02$).

Na avaliação do perfil da glicose no **café da manhã** o tempo para o pico foi menor no grupo de não diabéticas do que nos dois grupos de portadoras de DMG. Os valores de glicose uma e duas horas após a refeição foram maiores no grupo DMG1 do que no NDM.

No **almoço** não foram observadas diferenças entre os grupos.

Quanto ao **jantar**, o grupo DMG1 apresentou maior valor de pico e maior valor de glicose uma e duas horas após a refeição em comparação ao NDM.

Nas avaliações **entre as refeições**, só houve diferença entre o café da manhã e o almoço, quando a glicose foi maior no grupo DMG1 do que no NDM.

No período da noite (0h-6h) e em jejum, não houve diferença da glicose entre os grupos.

6 Discussão

Pela monitorização contínua, tivemos a oportunidade de conhecer detalhadamente o perfil de glicose de gestantes com e sem DMG, o que é de grande interesse clínico, visto que os alvos terapêuticos atuais não foram definidos por trabalhos com alto grau de evidência científica e ainda ocorrem mais desfechos perinatais desfavoráveis nas gestações complicadas por DM, mesmo atingindo as atuais metas terapêuticas. O conhecimento do comportamento glicêmico das gestantes e a identificação das diferenças entre os grupos com e sem DMG podem mostrar quais deveriam ser os principais focos do tratamento das gestantes com DMG.

Pela análise das características de nossas gestantes com DMG, observamos algumas particularidades do nosso grupo. As médias de IMC por grupo são menores que 30kg/m^2 nos três grupos. Já foi demonstrado por Harmon *et al* que gestantes obesas apresentam glicose mais alta que as não obesas (41). Dessa forma, esse é um subgrupo de portadoras de DMG com tendência a terem níveis de glicose relativamente mais baixos.

Outra característica relevante é que nosso grupo de diabéticas pode ser considerado como portadoras de DMG leve, já que foram excluídas aquelas que necessitaram de insulinoterapia e pelas características de suas glicemias de jejum ao TOTG. O grande estudo de Landon *et al.*, que é o mais citado na literatura como avaliação de tratamento em DMG leve, definiu como portadoras de DMG leve as gestantes com TOTG alterado (critérios de Carpenter Coustan) mas com glicemia de jejum menor que 95mg/dl (7). De nossas 22 gestantes diabéticas, 18 (81,8%) tiveram glicemia de jejum ao TOTG menores que 95mg/dl .

Portanto, nosso grupo de gestantes com DMG pode ser considerado como subgrupo sem tendência a ter hiperglicemias pronunciadas, a despeito de, como demonstrado no HAPO, pelos seus níveis de glicose ao TOTG estarem sujeitas a desfechos fetais desfavoráveis. Esse subgrupo é de grande interesse, visto que a adoção de níveis de glicose mais baixos como critérios diagnósticos de DMG leva a aumento significativo da prevalência, sendo necessária a caracterização do comportamento de glicose desse subgrupo para melhor definição da abordagem racional e custo-efetiva.

Nosso estudo mostrou que as diferenças no comportamento da glicose entre esses grupos estão principalmente nas excursões acima de 140mg/dl e na variabilidade da glicose, enquanto a exposição à glicose foi semelhante entre os grupos. Pela análise do *pool* geral das medidas e da exposição à glicose dada pela área sob a curva das medianas, foi demonstrado que, na maior parte do tempo estudado, as medidas de glicose não foram diferentes entre os grupos. Esse fato pode ser confirmado pela análise do exame da gestante que passou mais tempo com a glicose acima de 140mg/dl, observamos que esse tempo foi de 9h, apenas 12,5% do tempo total do exame. Os gráficos dos percentis das medidas de glicose por tempo, demonstrados na Figura 3, mostram que as curvas das medianas se situam em faixas de glicose semelhantes, por isso, a área sob a curva não é diferente e podemos inferir que a exposição à glicose é semelhante entre os grupos. A curva do percentil 75 retrata as excursões de glicose mais altas no grupo DMG1. Ainda podemos evidenciar naqueles gráficos que a distância entre as linhas do percentil 25 e do percentil 75 é maior no grupo DMG1, refletindo a maior variabilidade. Portanto, demonstramos que a maior diferença entre os grupos não é estado de hiperglicemia crônica com maior exposição à glicose, mas estado de maior variabilidade da glicose, que atinge valores acima de 140mg/dl com mais frequência e por mais tempo no grupo DMG1. Ressaltamos que as características acima não são detectáveis pela monitorização glicêmica convencional por medidas de glicemias capilares, o que poderia explicar, ao menos em parte, o motivo pelo qual gestantes portadoras de DMG com controle glicêmico satisfatório ainda apresentam maior ocorrência de macrossomia do que as não diabéticas. Os atuais focos da monitorização e tratamento do DMG não contemplam essas características que diferenciam o comportamento da glicose das gestantes com e sem DMG.

Em relação à análise por períodos do dia, apesar de detectadas diferenças, evidenciou-se que as médias dos níveis de glicose em todos os grupos, em todas as análises após as refeições, ficaram abaixo das atuais recomendações de metas terapêuticas (32). O fato de que as gestantes sem DM apresentam níveis de glicose bem abaixo das atuais metas terapêuticas está em conformidade com a literatura e tem suscitado questionamentos e propostas de reavaliação dessas metas (11). Metas terapêuticas com níveis de glicose acima daqueles apresentados por gestantes sem DM poderiam ser outra explicação para a persistência de maiores taxas de macrossomia em gestantes consideradas bem controladas pelas metas atuais. Em nosso estudo, mesmo as portadoras de DMG antes das recomendações dietéticas apresentaram médias de glicose abaixo dessas metas, o que

poderia ser explicado pelas particularidades citadas acima, que caracterizam o grupo como não obesas e portadoras de DMG leve, com alterações discretas, talvez iniciais, do metabolismo de glicose.

A comparação entre os grupos por períodos do dia mostrou comportamento semelhante da glicose em períodos sem alimentação, retratados no período noturno e em jejum. Durante o dia, nos períodos entre as refeições, foram detectadas medidas de glicose mais elevadas entre as diabéticas no período entre o café da manhã e o almoço. Esse dado é muito interessante, remete-nos à fisiopatologia do DMG, que cursa com elevada resistência insulínica, mais acentuada nesse período do dia, quando se observa elevação mais pronunciada do cortisol e de outros hormônios contra-insulínicos. A análise do comportamento da glicose após as refeições mostrou que o grupo de diabéticas em dieta livre apresentou níveis mais elevados de glicose, comparando-as às não diabéticas após o café da manhã e após o jantar. Essas diferenças desapareceram após a modificação da dieta, igualando o grupo DMG2 ao controle. O tempo para o pico de glicose após o café da manhã foi menor no grupo controle, achado semelhante ao demonstrado por Minfang *et al.* em estudo com mulheres portadoras de Síndrome de Ovários Policísticos, as quais também se caracterizam por aumento da resistência insulínica (49). A maior resistência insulínica hepática das pacientes com DMG levaria a atraso na supressão da produção de glicose pela refeição, por esse motivo, as gestantes sem diabetes apresentam declínio mais rápido nos níveis de glicose após o café da manhã, o que se traduz no pico mais precoce (50). Como aplicação prática, podemos propor que, em gestantes, a monitorização glicêmica no período da manhã nunca seja omitida, pois pode ser o único horário em que a hiperglicemia ocorra e pode ter impacto negativo nos desfechos fetais se não abordado adequadamente. É interessante observar que, apesar de o almoço ser caracteristicamente a principal refeição em nosso meio, nesse período não ocorreu elevação glicêmica que levasse a diferenciação entre os grupos estudados.

As alterações do metabolismo de glicose devem ser vistas como processo que se agrava ao longo do tempo. Interessante estudo epidemiológico realizado na Europa mostrou que os indivíduos apresentam características fenotípicas comuns anos antes de apresentarem hiperglicemia clínica (51). Estudos com outros grupos de indivíduos com alterações leves ou subclínicas do metabolismo da glicose, como parentes de primeiro grau de portadores de DM2 obesos e portadoras de Síndrome de Ovários Policísticos (SOP), também

demonstram diferenças em relação aos grupos controle apenas na variabilidade da glicose e nas excursões acima de limites pré-definidos (52,49). Isso poderia sinalizar que esses sejam parâmetros indicados para distinguir grupos com alterações leves no metabolismo de glicose. Também poderíamos sugerir que poderiam ser parâmetros indicadores de estado comum a esses grupos, caracterizado por resistência insulínica, que não necessariamente definem hiperglicemias crônicas. Tem sido demonstrado na literatura que a variabilidade glicêmica tem impacto negativo no estresse oxidativo, reações inflamatórias e disfunção endotelial, com importância na patogênese das complicações vasculares do DM, independentemente de hiperglicemia crônica sustentada (53). Sugere-se que condição pró-inflamatória seja componente importante do DMG. Essa suposição é corroborada pelo fato de que as mulheres com passado de DMG apresentam espessamento de íntima de carótida, o que é indicador de processo aterosclerótico que, por sua vez, tem sabidamente a inflamação como componente fisiopatogênico, semelhante a pacientes com síndrome metabólica estabelecida. Isso foi demonstrado em estudo prévio realizado com gestantes deste serviço (54).

Poderíamos supor que a mulher que apresenta DMG faz parte de um grupo de indivíduos que compartilham *background* pró-inflamatório que tende a evoluir ao longo do tempo para síndrome metabólica estabelecida, com suas conhecidas manifestações metabólicas e cardiovasculares. A principal diferença entre as gestantes com e sem DMG seria esse *background* que, durante a gestação, pelas suas alterações hormonais diabetogênicas, aflora como labilidade glicêmica que é detectada ao TOTG. A macrosomia, que como demonstrado no estudo HAPO tem correlação direta com o nível de glicose ao TOTG, seria consequência não apenas das alterações glicêmicas, mas também do desequilíbrio dos mediadores inflamatórios, lípidos e talvez outros fatores ainda não conhecidos. Daí a ineficiência de sua prevenção focada apenas no controle glicêmico, com alvos de glicemia cada vez mais baixos. Sabendo que a obesidade também constitui estado pró-inflamatório e que gestantes obesas, mesmo sem DMG, apresentam alta prevalência de fetos macrossômicos, este poderia ser o *link* entre essas condições.

Isso explicaria a correlação dessas hiperglicemias leves ao TOTG com desfechos fetais desfavoráveis, apesar de não ser demonstrado que tais gestantes têm maior exposição à glicose e de apresentarem diferenças discretas na glicose pós-prandial, com níveis abaixo das atuais metas de tratamento. A glicose ao TOTG seria um marcador do estado de maior

labilidade glicêmica relacionado ao estado inflamatório e aos mediadores inflamatórios, os quais se correlacionam com a macrosomia.

Após instalado o DM, o processo de deterioração do metabolismo de glicose continua. Um interessante estudo com monitorização contínua da glicose em pacientes com DM2 demonstra que pacientes com menor tempo de DM apresentam alterações inicialmente apenas nas glicemias pós-prandiais; a seguir, surgem alterações no período da manhã e, apenas mais tardiamente, aparecem as alterações nas glicemias de jejum (50). Os achados de nosso estudo estão em conformidade com essa descrição, com diferenças em glicemias pós-prandiais e entre o café da manhã e o almoço, mas não em jejum, como característicos de indivíduos com menos tempo de diabetes, ou com alterações iniciais do metabolismo glicêmico.

As mulheres que desenvolvem DMG seriam, então, parte desse grupo de indivíduos que compartilham alterações fenotípicas que poderiam decorrer de estado pró-inflamatório e que, com as alterações hormonais da gestação, evoluem com exacerbação das alterações do metabolismo de glicose, manifestadas como hiperglicemia ao TOTG e se traduzindo em alterações variáveis no comportamento da glicose, dependendo do grau de deterioração do metabolismo de glicose que elas apresentem. Nosso grupo, em se tratando de gestantes com alterações leves, apresentou comportamento da glicose diferente do grupo controle principalmente na labilidade da glicose (excursões acima de 140mg/dl e variabilidade glicêmica). Também apresentaram diferenças nos níveis de glicose em relação às NDM nas glicemias no período da manhã (entre café da manhã e almoço) e pós-prandiais (café da manhã e jantar). Já as medidas de glicose em jejum foram semelhantes. Esse comportamento está coerente com o sugerido nos estudos citados acima. Podemos supor, então, que ao focar o tratamento do DMG leve nos níveis de glicose pós-prandiais não estaremos contemplando o principal problema e, por isso, a persistência das maiores taxas de macrosomia em gestantes consideradas bem controladas.

Foi curioso observar neste estudo que as medidas de glicose em jejum se diferenciaram entre os grupos ao TOTG, mas essa diferença não foi detectada ao CGMS. Uma possível explicação seria o fato de essas medidas não fornecerem a mesma informação, já que, ao CGMS, as gestantes poderiam ainda estar dormindo no momento da medida (seis valores precedendo as 6h da manhã). Já foi demonstrado que o ciclo vigília-sono influencia o nível da glicose (55). Essa discrepância entre medidas de glicose de

jejum plasmáticas e pelo CGMS também foi encontrada em um estudo de Harmon, porém foi atribuída a possíveis problemas técnicos do CGMS ou diferenças nos horários da última refeição da noite (41).

Finalizando, este estudo tem por mérito o detalhamento pormenorizado do comportamento da glicose em gestantes com e sem DMG. Fizemos a análise de todos os parâmetros considerados relevantes no DMG, até então, pelo nosso conhecimento, nunca aplicados em conjunto no mesmo grupo de gestantes. Foram expostas diferenças não identificáveis pela forma convencional de monitorização glicêmica por medidas de glicemias capilares pontuais ao longo do dia. Nosso grupo foi estudado com IG de 27 a 36 semanas, que é o período da gestação em que a resistência insulínica é mais intensa. O grupo submetido à monitorização contínua com dieta *ad libitum* nos deu a oportunidade de conhecer o comportamento da glicose neste grupo com DMG leve antes de qualquer intervenção. O grupo estudado após orientações dietéticas apresentou comportamento glicêmico intermediário entre os grupos DMG1 e NDM.

Entretanto, sua realização encontrou várias limitações. Por se tratar de exame complexo, cuja confiabilidade depende do manuseio correto do sistema pela paciente, tivemos várias perdas de exames. Também pela complexidade do procedimento, várias gestantes não concordaram em participar do estudo. Outra limitação foi o tamanho reduzido da amostra, fato parcialmente compensado, pois cada participante forneceu grande número de medidas de glicose a serem estudadas (cerca de 800 medidas).

Diante de diferenças tão discretas entre os grupos, podemos sugerir que o foco do tratamento das gestantes seja ampliado. O grande estudo HAPO mostrou correlação de hiperglicemias leves ao TOTG com os desfechos fetais, a literatura mostra que o tratamento de tais gestantes reduz os desfechos, porém, não demonstra claramente que a glicose e seu controle sejam os verdadeiros e únicos responsáveis pela redução dos desfechos. Aliado ao fato de que gestantes diabéticas com controle glicêmico satisfatório, pelas diretrizes atuais, ainda apresentam maior ocorrência de macrosomia e de que a maioria dos RNs macrossômicos não são filhos de mães diabéticas, fazemos as seguintes ponderações:

- ❖ Os atuais alvos terapêuticos de glicose para gestantes com DMG podem estar equivocados, tanto nos níveis de glicemias que são mais altos do que

as glicemias de gestantes sem DM, quanto nos parâmetros monitorizados, incapazes de captar satisfatoriamente a variabilidade glicêmica.

- ❖ Não é a glicose a única responsável pela macrosomia, especialmente nos grupos de DMG leve. A glicose poderia ser apenas um marcador de um estado comum às gestantes, de resistência insulínica, elevação de triglicérides e ácidos graxos livres e pró-inflamação. O estado também é comum às obesas, que são as mães da maioria dos RNs macrossômicos. Dessa forma, sugerimos estudos correlacionando lípides, em especial triglicérides, adipocinas e mediadores inflamatórios com a macrosomia fetal (56, 57). Essa linha de estudos poderia esclarecer os verdadeiros responsáveis pelo ambiente intra-útero desfavorável que se traduz na macrosomia e que traz consequências para toda a vida do indivíduo. O conhecimento dessas correlações ajudaria a traçar estratégias terapêuticas mais eficientes para o DMG.

6.1 Conclusão

As diferenças do comportamento da glicose entre gestantes portadoras de DMG leve e gestantes não diabéticas são principalmente as excursões de glicose acima de 140mg/dl e a variabilidade da glicose. A análise de períodos do dia demonstrou que, no período da manhã, encontram-se as maiores diferenças nos perfis de glicose dessas gestantes. As diferenças demonstradas não seriam completamente detectáveis pela forma convencional de monitorização por glicemias capilares.

Referências

1. Diabetes Care [Internet]. 2014 jan: 37 (1): 14–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357209>
2. Barbour L A. Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: maternal and infant short- and long-term outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2014; aug: 21(4): 257–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937039>
3. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964; 13: 278–85.
4. Metzger BE, Lowe LP. Hyperglycemia and Adverse Prenancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1991–2002. [The HAPO Study Cooperative Research Group].
5. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan T A, Catalano P A, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* [Internet]. 2010; 33 (3): 676–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2827530&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Practice Bulletin No. 137. Gestational diabetes mellitus. Committee on Practice Bulletins Obstetrics Obstet Gynecol. 2013; 122 (2 Pt 1): 406.
7. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 oct: 1; 361(14): 1339–48.
8. Crowther C A, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 jun: 16; 352(24): 2477–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951574>
9. Durnwald CP, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Varner MW, Rouse DJ, et al. Glycemic characteristics and neonatal outcomes of women treated for mild gestational diabetes. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011; 117(4): 819–27.
10. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* [Internet]. 2008 jan: 337-1680. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2563261&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

11. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour L A. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* [Internet]. 2011; 34(7): 1660–68. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3120213&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Oliveira D, Pereira J, Fernandes R. Metabolic alterations in pregnant women: gestational diabetes *J Pediatr Metab.* 2012; 25(9-10): 835-842.
13. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Med.* 2009; 14: 66-7.
14. McIntyre HD, Chang AM, Callaway LK, Cowley DM, Dyer AR, Radaelli T, Farrell KA, Huston-Presley L, Amini SB, Kirwan JP, Catalano PM. Hormonal and Metabolic Factors Associated With Variations in Insulin Sensitivity in Human Pregnancy. *Diabetes Care.* 2010; 33(2): 356-360.
15. Lowe LP, Metzger BE, Lowe WL Jr, Dyer AR, McDade TW, McIntyre HD. Inflammatory Mediators and Glucose in Pregnancy: Results from a Subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(12): 5427-34.
16. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (2): 568-73.
17. Han S, Crowther CA, Middleton P. Interventions for pregnant women with hyperglycaemia not meeting gestational diabetes and type 2 diabetes diagnostic criteria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 jan:1–24.
18. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2013; 36 (1):11-66.
19. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. 2013 aug: 1-63. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html
20. Cowie CC1, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care.* 2010; 33(3): 562.
21. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care.* 2005; 28(3): 579-84.

22. Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(5): 525.
23. Nogueira AI, Santos JSS, Santos LLB, Salomon IMM, Abrantes MM, Aguiar RALP. Diabetes Gestacional: perfil e evolucao de um grupo de pacientes do Hospital das Clinicas da UFMG *Rev Med Minas Gerais*. 2011; 21(1): 32-41.
24. Trujillo J, Vigo A, Reichelt A, Duncan BB, Schmidt MI. Schmidt Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014; 105: 322-26.
25. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JFF. Obstetrics Toward universal criteria for gestational diabetes : The 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 172: 607–14.
26. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013; 98(11): 4227–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24194617>
27. Wells JCK, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2007; 66(3): 423–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17637095>
28. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 989-97.
29. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013; 159(2): 123–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23712381>
30. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, et al. 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 Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2014; 37(9): 2442–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947793>
31. Coustan DR. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the international association of the diabetes and pregnancy study groups criteria. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 feb; 121(2 Pt 1): 377.
32. Metzger BE, Buchanan T A, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2007; 30(2): 251–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596481>

33. Prutsky GJ, Domecq JP, Wang Z, Carranza Leon BG, Elraiyah T, Nabhan M, et al. Glucose targets in pregnant women with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013; 98(11): 4319–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151289>
34. Thorsell A, Gordon M, Jovanovic L. Continuous glucose monitoring: a stepping stone in the journey towards a cure for diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2004; 15: 15-25.
35. Sung JF, Taslimi MM, Faig JC. Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: New Frontiers in Clinical Applications and Research. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2012; 6(6): 1478-85.
36. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes women. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4) :633-38.
37. Kerssen A, De Valk HW, Visser GHA. Validation of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) by the use of two CGMS simultaneously in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2005; 7(5): 699–706; discussion 707–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16241871>
38. Bühling KJ, Winkel T, Wolf C, Kurzidim B, Mahmoudi M, Wohlfarth K, et al. Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population evaluated by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Perinat Med* [Internet]. 2005; 33(2): 125–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843262>
39. Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, Siebert G, Henrich W, Buhling KJ. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2008; 139(1): 46–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262325>
40. Taslimi MM, Navabi K, Acosta R, Helmer A, El-Sayed YY. Concealed maternal blood glucose excursions correlate with birth weight centile. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2008; 2(3): 456–60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2769734&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, Kealey EH, Hernandez TL, Reece MS, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care* [Internet]. 2011; 34(10): 2198–204. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3177740&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Mazze R, Yogev Y, Langer O. Measuring glucose exposure and variability using Continuous glucose monitoring in normal and abnormal glucose metabolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(7): 1171-75.

43. Dalfrà MG, Sartore G, Di Cianni G, Mello G, Lencioni C, Ottanelli S, et al. Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2011; 13(8): 853–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751862>
44. Dalfrà MG, Chilelli NC, Di Cianni G, Mello G, Lencioni C, Biagioni S, et al. Glucose Fluctuations during Gestation: An Additional Tool for Monitoring Pregnancy Complicated by Diabetes. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2013 jan; 2013. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3844274&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. Sivan E, Weisz B, Homko CJ, Reece EA, Schiff E. One or two hours postprandial glucose measurements: Are they the same? *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185(3): 604-7.
46. Hernandez TL, Barbour LA. A standard approach to continuous glucose monitor data in pregnancy for the study of fetal growth and infant outcomes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2013; 15(2): 172–79. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3558676&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. David Rodbard, M.D. New and Improved Methods to Characterize Glycemic Variability Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009; 11(9): 551-565.
48. Senn S. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* [Internet]. 1990; 10; 300: 680. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1662443&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Tao M, Zhou J, Zhu J, Lu W, Jia W. Continuous glucose monitoring reveals abnormal features of postprandial glycemic excursions in women with polycystic ovarian syndrome. *Postgraduate Med*. 2011; 123(2): 185-190.
50. L. Monnier, C. Colette, G. J. Dunseath, D. R. Owens, “The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting With Worsening Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 2, pp. 263-269, 2007.
51. Ferrannini E, Natali A., Muscelli E, Nilsson PM, Golay a., Laakso M, et al. Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: the RISC Study. *Diabetologia* [Internet]. 2011 Mar 22 [cited 2015 Oct 1];54(6):1507–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-011-2112-x>.
52. Madhu SV, Muduli SK, Avasthi R. Abnormal Glycemic Profiles by CGMS in Obese First-Degree Relatives of Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15(6): 461-65.
53. Cavalot F. Do data in the literature indicate that glycemic variability is a clinical problem? Glycemic variability and vascular complications of diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(2): 3-8.

54. Freire CM, Barbosa FB, Almeida MCC de, Miranda PA, Barbosa M, Nogueira A, et al. Previous gestational diabetes is independently associated with increased carotid intima-media thickness, similarly to metabolic syndrome – a case control study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 [cited 2015 Oct 1];11(1):59. Available from: <http://www.cardiab.com/content/11/1/59>.
55. L. Cousins, L. Rigg, D. Hollingsworth, G. Bink, J. Aurand, S.S.C. Yen. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980 feb; 15: 483-488.
56. Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstetrica et Gynecologica.* 2010; 89: 700-704
57. Whyte K, Kelly H, O'Dwyer V, Gibbs M, O'Higgins A, Turner MJ. Offspring birth weight and maternal fasting lipids in women screened for gestational diabetes mellitus (GDM). *Euro Journal of Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 170: 67-70.

Apêndice 1 – Sistema de Monitorização Glicêmica Contínua (CGMS)

O CGMS é um sistema destinado ao registro contínuo dos níveis intersticiais de glicose dentro de uma variação de 40 – 400 mg/dl. A leitura dos valores de glicose é feita através de um sensor inserido no tecido subcutâneo. Ocorre uma reação eletroquímica da enzima glicose oxidase presente nesse sensor com a glicose presente no fluido intersticial do paciente. A enzima glicose oxidase é usada para converter a glicose na superfície do sensor em sinais eletrônicos. O sensor envia continuamente esses sinais através de um cabo para o monitor. O monitor capta os sinais a cada 10 segundos e registra médias a cada 5 minutos, fornecendo 288 leituras de glicose por dia (período de 24 horas). A durabilidade do sensor é de 72 horas. Os sinais eletrônicos emitidos pelo sensor ficam armazenados na memória do monitor, que tem capacidade para reter informações de até 14 dias. Também ficam armazenadas as medidas de glicose capilar inseridas no monitor. Existe a opção de gravar no monitor eventos que possam influenciar a glicemia: refeições, uso de insulina, exercícios, doença aguda, “outros”. Todos esses dados são posteriormente transferidos para um computador pessoal utilizando uma base de transmissão de dados, denominada “Medtronic MiniMed’s Com-Station”. Ao ser feito o *download*, os valores de medidas de glicose capilar inseridos no monitor são usados para gerar as constantes de calibração necessárias para a conversão dos sinais do sensor em valores de glicose. O *software* de *download* dos dados faz a correção do intervalo de tempo entre a glicose plasmática e intersticial, que é em torno de 5 a 10min. Após a transferência dos registros, as informações ficam disponíveis para análise e interpretação através de gráficos, relatórios estatísticos e tabelas. Essas informações possibilitam a identificação de padrões e tendências dos valores de glicose e sua relação com as refeições inseridas no sistema.

Calibração do sistema: ao implantar o sensor é necessário inserir um valor de medida de glicose capilar no monitor para assegurar que este esteja apto a converter os sinais eletrônicos gerados pelo sensor em valores de glicose. O valor da calibração inicial, bem como os valores inseridos subsequentemente, são usados para o cálculo de um índice (*Calibration Sensitivity Check*: valor de glicose inserido dividido pelas leituras mais recentes do sensor). Se o resultado deste cálculo for menor ou igual a 1,5 ou maior ou igual a 15, haverá um alarme indicando erro de calibração (por erro na medida da glicemia, atraso para inserir a glicemia ou inadequação do sensor). É recomendado que sejam feitas 3 calibrações ao dia, em períodos de maior estabilidade glicêmica.

Apêndice 2 – Cartilha de orientações para o manuseio do CGMS

CGMS – Glicemia de 72h

Obrigada por aceitar participar de nosso estudo. Esta cartilha informará a senhora como manter o funcionamento correto do aparelho e como realizar alguns procedimentos do exame.

Entretanto, se a cartilha não for suficiente para resolver as dúvidas que aparecerem, entre em contato conosco. Pergunte SEMPRE que julgar necessário, não será incômodo ajudar.

Telefone para contato: _____

Verifique se recebeu todos os itens necessários ao exame:

- CGMS e fio
- 1 estojo para glicemia capilar, contendo: 1 glicosímetro (medidor de glicose sanguínea), 1 lancetador com agulha (caneta para furar o dedo), tiras para o teste
- 1 Shower Pack (saco plástico a ser utilizado no banho)
- Termo de consentimento assinado
- Contato para eventuais dúvidas

Cuidados para não desconectar o aparelho

- Evitar esticar totalmente o fio
- Manter o curativo bem aderido à pele
- Evitar movimentações abdominais muito bruscas
- Recolher o aparelho e parte do fio de sobra no bolso da calça, preferencialmente o dianteiro, para evitar formação de alça do fio e possíveis acidentes em maçanetas.
- Não usar cintos ou elásticos sobre o curativo

Como manter o curativo

- Reforçar o curativo com micropore ou esparadrapo quando necessário
- O curativo pode molhar ao banho, porém, deve-se evitar esfregá-lo
- Após o banho, esperar o mesmo secar espontaneamente

Como tomar banho com o Shower Pack

- Destaque a alça do Shower Pack
- Descole e abra a parte inferior
- Coloque o aparelho dentro do espaço adaptado do Shower Pack e lacre-o
- Pendure o Shower Pack com o aparelho no pescoço durante o banho
- Após o banho retire o aparelho do Shower Pack e deixe secar espontaneamente para o uso seguinte.

Em caso de perda ou dano do Shower Pack

- Coloque o aparelho dentro de um saco plástico e amarre-o até isolá-lo para não molhar

- Coloque-o em outro saco plástico e pendure onde achar conveniente durante o banho.

Como realizar a Glicemia Capilar

A glicemia capilar é um teste realizado no sangue de um dos dedos, utilizado para a calibração do aparelho. Ela deve ser realizada quatro vezes durante o dia, de preferência antes de se alimentar ou pelo menos 2h depois de se alimentar. Não é necessário respeitar horários fixos. Por exemplo, ela pode ser feita ao acordar, antes do almoço, 2horas depois do almoço e antes do jantar em um dia e ao acordar, 2horas depois do café da manhã, antes de lanche e antes de dormir em outro dia.

Para a obtenção da glicemia capilar o sistema contém três objetos diferentes: medidor de glicose sanguínea, tiras de teste e lancetador com agulha inclusa (caneta).

Lavar e secar adequadamente as mãos.

PASSO 1 Lancetador

Comece armando a lanceta. Aperte a extremidade e deslize a ejeção até que ouça um “click”. Assim, que estiver preparada, o botãzinho lateral ficará na cor amarela.

PASSO 2 Inserindo a Tira

Coloque a tira de teste a começar com o medidor desligado. Quando colocada adequadamente o visor irá ligar automaticamente. Será então iniciado e o display mostrará a seguinte sequência:

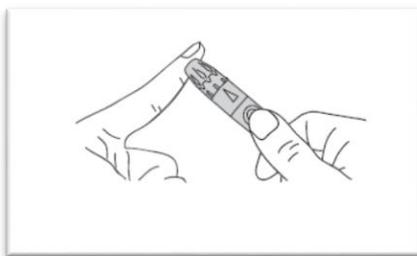
Número do Código () na parte inferior e data e hora na parte superior.

Desenho da tira e  piscando com a data e hora.

PASSO 3 Conseguindo a Gota de Sangue

Escolha o dedo a ser puncionado, dê preferência aos dedos anular e médio. Aperte a extremidade do mesmo até que a região fique vermelha. Faça a punção na lateral do dedo.

Posicionar o lancetador firmemente no local a ser puncionado. Pressionar o botão de disparo. Você ouvirá um clique, indicando que a punção foi feita.



PASSO 4 Aplicando o Sangue na tira de teste

Quando o símbolo “” estiver piscando na tela, aplique seu sangue na extremidade da tira, no final do amarelo, até que a janela de confirmação esteja totalmente completa com sangue. O medidor começará a contar automaticamente.

ATENÇÃO
<ul style="list-style-type: none">■ Não pressione seu dedo contra a tira de teste.■ Se você não transferir a amostra de sangue dentro de 3 minutos para a tira de teste, o medidor desligará automaticamente. Você precisa remover e re-inserir a tira de teste no medidor para recomenciar o procedimento.

Programação do resultado da glicemia CGMS

- 1) A tela estará ligada com a visualização da hora.
- 2) Aperte a tecla “SEL” aparecerá a função “METER”, aperte “ACT” para selecionar esta função.
- 3) Pressione a seta superior até aparecer o valor equivalente ao resultado do teste da glicemia capilar. Quando isso acontecer aperte “ACT”, finalizando a programação.
- 4) O visor mostrará a tela inicial novamente.

Se qualquer passo for realizado de maneira errada, espere alguns segundos sem apertar nada que o aparelho retorna a tela inicial.

Este procedimento deverá ser realizado imediatamente após a medida da glicose.

Para inserir as refeições: café da manhã, almoço e jantar

Para que a leitura do exame seja feita, necessitamos que a senhora marque as refeições e atividade física no aparelho. **Marque sempre no início do evento.**

A tela estará ligada com a visualização da hora.

- 1) Aperte a tecla SEL duas vezes.

- 2) Se já existir algum evento salvo no aparelho ele aparecerá; se não, a palavra “EVENT” vai aparecer. Aperte ACT.
- 3) Use as setas para escolher o evento: colocar “FOOD” para as refeições (café da manhã, almoço e jantar). Para atividade física colocar “EXERCISE”. Aperte ACT.
- 4) O visor mostrará a tela inicial novamente.

Para um melhor controle, pedimos que anote nos impressos próprios todos os dados: medidas de glicose, todas as refeições com o horário de início, exercícios e outros que julgar importante.

Barulhos e Alarmes:

O aparelho possui alguns sinais sonoros que devem ser notados:

- 1) Sinal simples – O “bip” simples do aparelho indica confirmação da informação oferecida e não é preocupante.
- 2) Alarme contínuo pós-glicemia capilar – Se o aparelho começar a emitir um barulho depois da colocação do resultado da glicemia capilar, ocorreu um erro na leitura.

Para resolver:

- a) Aperte ACT, depois SEL e em seguida ACT.
- b) Espere 5 minutos e realize nova medição de glicemia.

Caso o erro se repita:

- c) Desligue o aparelho, aperte a tecla , aperte a seta superior para que apareça a palavra YES, aperte a tecla ACT.

Espere 30 minutos e religue o aparelho, apertando a tecla 

- a) Repita o procedimento de glicemia capilar.

Caso ainda assim o erro continue, contate o pesquisador que ele a orientará como desligar o aparelho e realizar a retirada do sensor.

- 3) Alarme devido à desconexão do fio ou retirada acidental do sensor.

Infelizmente não há como reaver o exame nessas situações. Desligue o aparelho e guarde-o.

Procedimento de retirada do aparelho.

Para a retirada do aparelho é aconselhável a presença de um profissional de saúde (médico, enfermeira...) que possa auxiliá-lo.

- 1) Faça contato com o pesquisador de plantão.
- 2) Desligue o aparelho, aperte a tecla , aperte a seta superior para que apareça a palavra YES, aperte a tecla ACT.
- 3) Retire todo o curativo, camada por camada, com cuidado, para evitar dores.
- 4) Puxe, cuidadosamente, a parte branca do sensor afixada à pele, de cima para baixo, firmemente.
- 5) Confira os materiais da caixa e encaminhe para a devolução.

Apêndice 3 – Registro de glicemias de ponta de dedo

REGISTRO DE GLICEMIAS DE PONTA DE DEDO

NOME: _____ N^o _____

Escolha 4 horários por dia para fazer as medidas : antes das refeições ou esperar pelo menos 2 horas depois de se alimentar.

Anotar o valor da glicose e o horário.

Lançar o valor no aparelho logo após a medida.

Data: _____

Medida 1: valor: _____ horário: _____

Medida 2: valor: _____ horário: _____

Medida 3: valor: _____ horário: _____

Medida 4: valor: _____ horário: _____

Data: _____

Medida 1: valor: _____ horário: _____

Medida 2: valor: _____ horário: _____

Medida 3: valor: _____ horário: _____

Medida 4: valor: _____ horário: _____

Data: _____

Medida 1: valor: _____ horário: _____

Medida 2: valor: _____ horário: _____

Medida 3: valor: _____ horário: _____

Medida 4: valor: _____ horário: _____

Data: _____

Medida 1: valor: _____ horário: _____

Medida 2: valor: _____ horário: _____

Medida 3: valor: _____ horário: _____

Apêndice 4 – Resultados dos testes de acurácia dos glicosímetros

Valores de glicemias plasmática realizadas em Laboratórios, de glicemias capilares realizadas com os glicosímetros utilizados no estudo e percentual de diferença entre elas:

DATA	GLICEMIA PLASMÁTICA (mg/dl)	GLICEMIA CAPILAR (mg/dl)	DIFERENÇA
10/05/2012	86	81	5,8%
01/11/2012	81	85; 80	4,9 e 1,1%
29/06/2013	85	91; 92	7% e 8,2%

Apêndice 5 – Recordatório alimentar de 24h (r 24h)

Elaborado pelas alunas de Nutrição Isadora F. Torrent e Jéssica A.G. Tosatti.

Professora Responsável: Tatiani Maioli – Universidade Federal de Minas Gerais

1) O R24 horas se refere a qual dia da semana? _____

REFEIÇÃO	LOCAL	ALIMENTO	QUANTIDADE	OBS
Café da Manhã				
Lanche da Manhã				
Almoço				
Lanche da Tarde				
Jantar				
Lanche da Noite				

Apêndice 6 – Planos Alimentares

Plano Alimentar – 1800 kcal

Café da manhã

0,5 Unidade média	Pão francês	25g/14 ch
2 Pontas de faca	Margarina	5g
1 Fatã fina	Queijo, minas fresco	20g
1 Copo de requeijão	Café com leite desnatado s/açúcar	200g/12

Lanche da manhã

1 copo de requeijão	logurte natural desnatado	185g/12
1 Colher de sobremesa	Aveia, farelo (Quaker)	7g/4

Almoço

1 Porção	Vegetais do grupo A	100g
1 Porção	Vegetais do grupo B	100g/12
1 Colher de sopa	Azeite extra-virgem	14g
3 Colheres de sopa	Arroz branco	60g/15
4 Colheres de sopa	Feijão Cozido	68g/16
1 Bife médio	Bife bovino	100g
1,5 Colher de sopa	Óleo de soja (preparo)	12g

Lanche da tarde

1 Unidade	Pão Francês sem miolo	30g/14
1 Fatã média	Queijo, minas fresco	30g
1 Copo americano	Leite desnatado	150g/10
1 Unidade	Fruta do grupo A	100g/10

Jantar

1 Porção	Vegetais do grupo A	100g
1 Porção	Vegetais do grupo B	100g/12
1 Colher de sobremesa	Azeite extra-virgem	5g
3 Colheres de sopa	Arroz branco	60g/15
3 Colheres de sopa	Feijão Cozido	51g/12
1 Filé médio	Frango, peito, grelhado	85g
1 Porção	Fruta do grupo A	100g

Ceia

1 copo de requeijão	logurte natural desnatado	200g/12
1 Colher de sopa	Aveia, farelo	12g/5

VCT – 1830 kcal

40,4% Carboidratos (CHO)

26,8% Proteínas (P)

Plano Alimentar : 2000 kcal**Café da manhã**

0,5 Unidade média	Pão francês	25g/14
2 Pontas de faca	Margarina	5g
1 Fatã rã di a	Queijo, minas fresco	30g
1 Copo de requeijão	Café com leite desnatado s/açúcar	200g/12

Lanche da manhã

1 copo de requeijão	logurte natural desnatado	200g/14
1 Colher de sobremesa	Aveia, farelo	7g/4

Almoço

1 Porção	Vegetais do grupo A	100g
1 Porção	Vegetais do grupo B	100g/12
1 Colher de sopa	Azeite extra-virgem	14g
4 Colheres de sopa	Arroz branco	80g/20
5 Colheres de sopa	Feijão Cozido	85g/20
1 Bife médio	Bife bovino	100g
1,5 Colher de sopa	Óleo de soja (preparo)	12g
1 Unidade	Fruta do grupo A	100g/10

Lanche da tarde

1 Unidade	Pão Francês sem miolo	30g/28
1 Fatã rã di a	Queijo, minas fresco	30g
1 copo de requeijão	Leite desnatado	200g/12
1 Unidade	Fruta do grupo A	100g/10

Jantar

1 Porção	Vegetais do grupo A	100g
1 Porção	Vegetais do grupo B	100g/12
1 Colher de sobremesa	Azeite extra-virgem	5g
4 Colheres de sopa	Arroz branco	80g/20
5 Colheres de sopa	Feijão Cozido	85g/20
1 Filé grande	Frango, peito, grelhado	100g
1 Unidade	Fruta do grupo A	100g/10

Ceia

1 copo de requeijão	logurte natural desnatado	200g/14
1 Colher de sobremesa	Aveia, farelo (Quaker)	7g/4

VCT – 2023 kcal**42,4% CHO****27% P****30,7% L**

Plano Alimentar : 2200 kcal**Café da manhã**

0,5 Unidade média	Pão francês	25g
2 Ponta de faca	Margarina	5g
1 Fatia grande	Queijo, minas fresco	50g
1 Copo de requeijão	Café com leite desnatado s/açúcar	200g

Lanche da manhã

1 copo de requeijão	Iogurte natural desnatado	200g
1 Colher de sopa	Aveia, farelo (Quaker)	12g

Almoço

1 Porção	Vegetais do grupo A	100g
1 Porção	Vegetais do grupo B	100g
1 Colher de sopa	Azeite extra-virgem	14g
4 Colheres de sopa	Arroz branco	80g
6 Colheres de sopa	Feijão Cozido	102g
1 Bife médio	Bife bovino	100g
1,5 Colher de sopa	Óleo de soja (preparo)	12g
1 Unidade	Fruta do grupo A	100g

Lanche da tarde

1 Unidade média	Pão francês	50g
1 Fatia grande	Queijo, minas fresco	50g
1 copo de requeijão	Leite desnatado	200g
1 Unidade	Fruta do grupo A	100g

Jantar

1 Porção	Vegetais do grupo A	100g
1 Porção	Vegetais do grupo B	100g
1,5 Colher de sobremesa	Azeite extra-virgem	7,5g
3 Colheres de sopa	Arroz branco	60g
4 Colheres de sopa	Feijão Cozido	68g
1 Filé grande	Frango, peito, grelhado	100g
1 Unidade	Fruta do grupo A	100g

Ceia

1 copo de requeijão	Iogurte natural desnatado	200g
1 Colher de sopa	Aveia, farelo (Quaker)	12g

VCT - 2216 kcal**40,7% CHO****26,3% P****33% L**

Apêndice 7 – Folha de registro alimentar

Elaborado pelas alunas de Nutrição Isadora F. Torrent e Jéssica A.G. Tosatti.

Professora Responsável: Tatiani Maioli – Universidade Federal de Minas Gerais.

Nome: _____

REFEIÇÃO Horário	ALIMENTO	QUANTIDADE

Apêndice 8 – Tabelas descritivas

TABELA 1 – Comparação dos valores de glicose (mg/dl) por hora entre os grupos

Horário	Grupo 1 – DMG1			Grupo 2 – DMG2			Grupo 3 – NDM			Valor-p
	Média	D.P	Mediana	Média	D.P	Mediana	Média	D.P	Mediana	
00:30	95,3	12,5	97,5	89,6	11,5	88,0	90,4	10,0	89,0	0,461 ¹
01:30	90,6	10,1	90,0	89,0	10,9	87,0	89,4	11,3	85,5	0,930 ¹
02:30	92,1	10,1	92,0	86,9	9,2	83,0	88,5	10,5	85,0	0,482 ²
03:30	87,1	6,9	84,0	85,8	9,3	85,5	87,9	11,5	82,5	0,878 ¹
04:30	86,5	9,5	84,0	83,2	7,6	83,0	88,9	11,1	88,0	0,382 ¹
05:30	87,1	9,0	88,0	84,5	9,7	84,0	88,6	12,4	88,0	0,652 ¹
06:30	86,7	9,2	87,0	86,1	6,5	84,0	88,6	8,8	85,0	0,748 ¹
07:30	91,1	10,0	90,5	90,4	10,4	91,5	88,6	9,4	88,5	0,837 ¹
08:30	97,8	16,0	95,5	94,1	15,6	93,5	95,4	8,3	98,5	0,814 ¹
09:30	104,7	22,3	101,0	94,2	12,9	92,0	93,7	9,2	92,0	0,198 ¹
10:30	100,1	16,2	97,0	99,2	15,7	93,0	90,6	8,6	92,0	0,223 ¹
11:30	95,2	16,3	91,0	92,0	7,8	93,0	88,0	12,7	82,0	0,267 ²
12:30	91,9	12,6	90,0	90,6	11,1	87,5	84,8	8,7	85,5	0,286 ¹
13:30	99,6	24,2	92,5	95,7	10,1	95,5	88,5	10,9	86,0	0,292 ¹
14:30	94,6	16,9	94,5	98,6	14,5	94,5	92,9	9,2	91,0	0,588 ²
15:30	93,8	18,0	92,0	94,4	11,7	90,0	92,9	11,1	95,0	0,997 ²
16:30	93,6	14,0	100,0	93,8	9,4	93,5	89,9	9,9	94,0	0,566 ²
17:30	97,1	11,1	97,5	96,1	8,4	93,0	89,7	9,7	89,5	0,182 ¹
18:30	100,8	14,3	108,5	92,7	6,8	91,5	92,7	6,2	93,5	0,112 ²
19:30	93,4	11,8	96,5	90,5	8,9	86,5	88,1	9,2	88,5	0,473 ¹
20:30	98,1	12,2	96,0	88,5	7,6	90,0	89,4	6,7	91,0	0,036¹
21:30	97,1	14,2	95,0	93,7	10,8	91,5	93,4	10,6	95,5	
22:30	102,2	18,1	99,0	97,6	14,6	96,0	94,5	10,1	96,0	0,474 ¹
23:30	101,5	13,3	102,5	93,3	15,1	95,0	96,0	10,8	94,5	0,344 ¹

TABELA 2- Descrição do valor de pico de glicose (mg/dl) após as refeições

Pico	n	n*	Média	D.P	Mínimo	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máximo
Café da manhã									
Grupo 1 – DMG1	30	3	128,4	27,3	90,0	106,5	128,5	140,2	212,0
Grupo 2 – DMG2	32	1	119,4	19,4	77,0	104,0	121,5	132,7	159,0
Grupo 3 – NDM	32	1	113,7	13,1	89,0	103,5	112,5	124,7	138,0
Almoço									
Grupo 1 – DMG1	32	1	116,6	27,7	72,0	93,7	116,0	128,5	199,0
Grupo 2 – DMG2	32	1	111,0	17,2	80,0	95,5	110,5	122,7	146,0
Grupo 3 – NDM	32	1	105,3	14,3	81,0	93,2	104	117,7	129,0
Jantar									
Grupo 1 – DMG1	33	0	121,9	24,1	80,0	104,0	116,0	143,0	190,0
Grupo 2 – DMG2	33	0	111,6	17,1	89,0	99,5	107,0	122,0	167,0
Grupo 3 – NDM	33	0	106,2	15,6	71,0	97,5	108,0	112,5	146,0

n: n° de observações; n*: sem informação; D.P.: desvio-padrão; 1º Q: 1º Quartil; 3º Q: 3º Quartil

TABELA 3- Descrição do tempo para o pico de glicose após refeições (min)

Tempo p/ pico de glicose após refeições	n	n*	Média	D.P	Mínimo	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máximo
Café da manhã									
Grupo 1 – DMG1	30	3	69,5	27,6	25,0	45,0	67,5	87,5	120,0
Grupo 2 – DMG2	32	1	55,5	26,8	0,0	40,0	55,0	70,0	120,0
Grupo 3 – NDM	32	1	32,9	21,3	0,0	21,2	30,0	43,7	90,0
Almoço									
Grupo 1 – DMG1	32	1	68,7	35,2	0,0	55,0	70,0	97,5	120,0
Grupo 2 – DMG2	32	1	70,2	34,6	5,0	40,0	67,5	103,7	120,0
Grupo 3 – NDM	32	1	56,7	34,6	0,0	26,2	50,0	80,0	120,0
Jantar									
Grupo 1 – DMG1	33	0	65,6	32,2	15,0	35,0	60,0	95,5	120,0
Grupo 2 – DMG2	33	0	68,0	27,6	5,0	50,0	65,0	87,5	120,0
Grupo 3 – NDM	33	0	54,7	36,0	0,0	32,5	45,0	87,5	120,0

n: n° de observações; n*: sem informação; D.P.: desvio-padrão; 1º Q: 1º quartil; 3º Q: 3º quartil

TABELA 4- Descrição da glicose (mg/dl) 1 hora após refeições

Glicose 1 hora após	n	n*	Média	D.P	Mínimo	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máximo
Café da manhã									
Grupo 1 – DMG1	33	0	118,0	27,2	77,7	96,5	110,3	136,7	203,7
Grupo 2 – DMG2	31	2	108,1	17,4	71,7	94,0	105,3	122,7	147,0
Grupo 3 – NDM	32	1	100,4	14,1	81,7	88,0	98,0	112,5	127,3
Almoço									
Grupo 1 – DMG1	32	1	107,9	24,4	67,0	90,7	107,0	126,2	156,3
Grupo 2 – DMG2	32	1	101,2	17,3	69,7	89,1	95,1	115,7	131,3
Grupo 3 – NDM	32	1	93,9	14,7	60,7	82,8	91,3	104,8	123,7
Jantar									
Grupo 1 – DMG1	33	0	109,2	24,6	70,7	90,3	107,3	130,6	163,7
Grupo 2 – DMG2	33	0	103,6	18,9	66,3	94,5	100,7	115,7	155,7
Grupo 3 – NDM	33	0	93,8	14,2	56,7	82,8	95,3	101,1	120,3

n: n° de observações; n*: sem informação; D.P.: desvio-padrão; 1º Q: 1º quartil; 3º Q: 3º quartil

TABELA 5- Descrição da glicose (mg/dl) 2 horas após refeições

Glicose 2 horas após	n	n*	Média	D.P	Mínimo	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máximo
Café da manhã									
Grupo 1 – DMG1	30	3	105,3	16,7	75,7	91,9	105,8	119,7	141,0
Grupo 2 – DMG2	31	2	93,8	20,5	69,3	82,3	88,0	96,7	160,3
Grupo 3 – NDM	30	3	89,1	13,7	67,7	79,8	87,0	96,8	134,7
Almoço									
Grupo 1 – DMG1	32	1	103,1	22,9	65,0	83,2	108,0	117,8	139,7
Grupo 2 – DMG2	32	1	96,4	15,8	74,0	82,6	94,1	106,1	138,0
Grupo 3 – NDM	32	1	92,2	15,9	55,7	81,1	92,6	103,8	118,7
Jantar									
Grupo 1 – DMG1	33	0	104,8	21,3	72,0	88,0	103,7	118,7	146,7
Grupo 2 – DMG2	33	0	95,8	13,5	68,3	85,1	95,7	104,5	125,7
Grupo 3 – NDM	33	0	92,0	15,0	56,0	81,3	94,7	101,3	126,7

n: n° de observações; n*: sem informação; D.P.: desvio-padrão; 1º Q: 1º quartil; 3º Q: 3º quartil

TABELA 6- Descrição da glicose (mg/dl) pré-refeições

Glicose pré-refeições	n	n*	Média	D.P	Mínimo	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máximo
Café da manhã									
Grupo 1 – DMG1	30	3	89,0	10,9	70,7	79,6	91,1	98,1	108,7
Grupo 2 – DMG2	31	2	88,4	10,1	71,0	81,7	87,7	92,3	125,7
Grupo 3 – NDM	32	1	89,2	10,5	71,0	83,8	87,0	95,3	118,7
Almoço									
Grupo 1 – DMG1	32	1	87,6	12,3	60,3	80,4	85,1	93,3	121,7
Grupo 2 – DMG2	32	1	84,7	13,0	54,3	79,1	81,3	88,5	129,3
Grupo 3 – NDM	32	1	85,3	12,2	61,3	74,8	84,7	92,2	114,0
Jantar									
Grupo 1 – DMG1	33	0	93,0	16,1	64,0	81,6	91,7	107,0	126,0
Grupo 2 – DMG2	33	0	88,4	13,8	66,3	77,1	87,0	95,0	123,7
Grupo 3 – NDM	33	0	88,0	12,3	63,7	78,8	87,0	96,0	115,0

n: n° de observações; n*: sem informação; D.P.: desvio-padrão; 1º Q: 1º quartil; 3º Q: 3º quartil

TABELA 7- Descrição da glicose (mg/dl) entre as refeições

Glicose entre as refeições	n	n*	Média	D.P	Mínimo	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máximo
Café da manhã									
Grupo 1 – DMG1	22	0	93,2	9,7	77,9	86,7	92,9	98,1	116,9
Grupo 2 – DMG2	22	0	94,3	15,5	74,4	85,7	90,4	96,4	141,9
Grupo 3 – NDM	24	0	85,3	9,3	67,8	78,0	84,0	89,5	105,9
Almoço									
Grupo 1 – DMG1	32	1	96,0	12,9	65,4	87,8	98,9	105,8	119,6
Grupo 2 – DMG2	32	1	92,2	10,0	73,4	83,3	91,5	102,0	110,1
Grupo 2 – NDM	30	3	91,9	11,3	71,3	83,2	92,8	97,9	120,6
Jantar									
Grupo 1 – DMG1	33	0	91,5	11,7	68,6	80,1	92,8	97,7	123,5
Grupo 2 – DMG2	32	1	87,8	8,8	74,0	81,5	87,4	93,6	114,2
Grupo 3 – NDM	33	0	90,0	11,2	66,3	82,0	87,7	96,6	118,7

n: n° de observações; n*: sem informação; D.P.: desvio-padrão; 1º Q: 1º quartil; 3º Q: 3º quartil

TABELA 8- Descrição da glicose noturna (mg/dl)

Glicose noturna	n	n*	Média	D.P	Mínimo	1°Q	Mediana	3°Q	Máximo
Grupo 1 – DMG1	33	0	90,7	12,4	67,0	80,7	91,7	98,7	121,4
Grupo 2 – DMG2	33	0	87,4	10,4	71,4	79,7	85,0	97,3	121,6
Grupo 3 – NDM	33	0	89,3	11,8	64,4	81,4	87,8	97,3	115,4

n: n° de observações; n*: sem informação; D.P.: desvio-padrão; 1° Q: 1° quartil; 3° Q: 3° quartil

TABELA 9- Descrição da glicose de jejum (mg/dl)

Glicose em jejum	n	n*	Média	D.P	Mínimo	1°Q	Mediana	3°Q	Máximo
Grupo 1 – DMG1	33	0	88,1	10,4	69,7	81,5	88,2	95,9	107,7
Grupo 2- DMG2	33	0	85,9	11,9	63,2	76,5	86,2	94,3	120,0
Grupo 3 – NDM	33	0	88,9	11,6	61,0	80,8	86,0	95,8	112,3

n: n° de observações; n*: sem informação; D.P.: desvio-padrão; 1° Q: 1° quartil; 3° Q: 3° quartil

TABELA 10- Descrição da porcentagem do tempo total da monitorização abaixo de 60 mg/dL, entre 60 e 140 mg/dL e acima de 140 mg/dL

Características	n	n*	Média	D.P	Mínimo	1°Q	Mediana	3°Q	Máximo
Porcentagem do tempo abaixo de 60									
DMG1	11	0	0,25	0,62	0,00	0,00	0,00	0,35	2,08
DMG2	11	0	1,52	1,83	0,00	0,00	0,00	3,70	4,28
NDM	11	0	0,68	1,46	0,00	0,00	0,00	0,35	4,86
Porcentagem do tempo entre 60 e 140 mg/dL									
DMG1	11	0	95,65	4,56	87,15	91,78	96,18	100,00	100,00
DMG2	11	0	97,76	2,57	93,63	95,72	99,31	100,00	100,00
NDM	11	0	99,20	1,45	95,14	98,84	99,65	100,00	100,00
Porcentagem do tempo acima de									
DMG1	11	0	4,10	4,45	0,00	0,00	3,82	8,22	12,50
DMG2	11	0	0,71	0,94	0,00	0,00	0,00	1,62	2,66
NDM	11	0	0,12	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	1,16

n: n° de observações; n*: sem informação; D.P.: desvio-padrão; 1° Q: 1° quartil; 3° Q: 3° quartil

Anexo 1 – Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 0590.0.203.000-11

**Interessado(a): Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 10 de janeiro de 2012, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação do perfil glicêmico de gestantes com e sem diabetes gestacional na segunda metade da gestação por monitorização glicêmica contínua**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo 2 – Ata do exame de qualificação



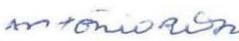
ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DA ALUNA MARINA PIMENTA CARREIRO

Realizou-se, no dia 24 de setembro de 2014, às 08:00 horas, Sala 340, 3º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a apresentação do exame de qualificação da aluna **MARINA PIMENTA CARREIRO**, número de registro 2012753749, intitulado **PERFIL GLICÊMICO DE MULHERES NA SEGUNDA METADE DA GESTAÇÃO, COM E SEM DIABETES, COM DIETA LIVRE E APÓS ORIENTAÇÃO ALIMENTAR**, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores doutores: Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior - Orientador (UFMG), Márcio Weissheimer Lauria (UFMG), Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz (UFMG), Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar (UFMG), Paulo Augusto Carvalho Miranda (IEP-SCBH). Terminada a apresentação, foi considerado:

() aprovado () reprovado

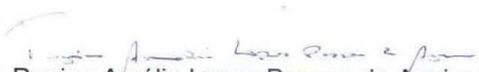
e, para constar, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 24 de setembro de 2014.


Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior (Doutora)

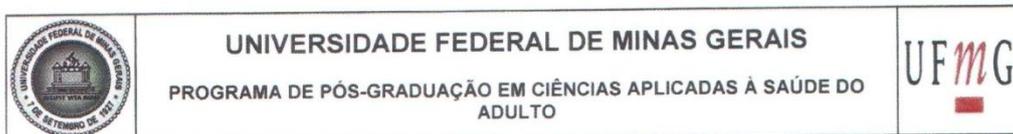

Prof. Márcio Weissheimer Lauria (Doutor)


Profª. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz (Doutora)


Profª. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar (Doutora)


Prof. Paulo Augusto Carvalho Miranda (Doutor)

Anexo 3 – Ata da defesa da dissertação



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA MARINA PIMENTA CARREIRO

Realizou-se, no dia 19 de novembro de 2014, às 08:00 horas, Sala 828, 8º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **PERFIL DE GLICOSE POR MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE MULHERES PORTADORAS DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL COMPARADO AO DE GESTANTES NÃO DIABÉTICAS**, apresentada por **MARINA PIMENTA CARREIRO**, número de registro 2012753749, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior - Orientador (UFMG), Profª. Anelise Impelizeri Nogueira - Coorientadora (UFMG), Profª. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz (UFMG), Profª. Adriana Aparecida Bosco (IEP-SCBH), Prof. Marcio Weissheimer Lauria (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 19 de novembro de 2014.

Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior
Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior (Doutor)

Anelise Impelizeri Nogueira
Profª. Anelise Impelizeri Nogueira (Doutora)

Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz
Profª. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz (Doutora)

Adriana Aparecida Bosco
Profª. Adriana Aparecida Bosco (Doutora)

Marcio Weissheimer Lauria
Prof. Marcio Weissheimer Lauria (Doutor)


CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Anexo 4 – Folha de aprovação

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO</p>	
---	--	---

FOLHA DE APROVAÇÃO

PERFIL DE GLICOSE POR MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE MULHERES PORTADORAS DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL COMPARADO AO DE GESTANTES NÃO DIABÉTICAS

MARINA PIMENTA CARREIRO

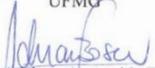
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 19 de novembro de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior - Orientador
UFMG


Prof. Anelise Impelizeri Nogueira - Coorientadora
UFMG


Prof. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz
UFMG


Prof. Adriana Aparecida Bosco
IEP-SCBH


Prof. Marcio Weissheimer Lauria
UFMG

Belo Horizonte, 19 de novembro de 2014.