

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA & OBSTETRÍCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO – SAÚDE DA MULHER**

Projeto de Dissertação de Mestrado

**IMPORTÂNCIA DA GLICEMIA CAPILAR  
APÓS TESTE DE SOBRECARGA COM  
50g DE GLICOSE NA AVALIAÇÃO DA  
MACROSSOMIA FETAL**

**CLÁUDIA DA SILVA FOLLY**

**Belo Horizonte-MG  
2006**

**CLÁUDIA DA SILVA FOLLY**

**IMPORTÂNCIA DA GLICEMIA CAPILAR  
APÓS TESTE DE SOBRECARGA COM  
50g DE GLICOSE NA AVALIAÇÃO DA  
MACROSSOMIA FETAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Perinatologia.

Orientador: Prof. Dr. César de Alencar Lima Rezende

**Belo Horizonte-MG  
2006**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço porque neste período pude “reconhecer” novos amigos e fortalecer as relações com aqueles que sempre estiveram ao meu lado.

Ao Prof. Dr. Cezar de Alencar Lima Rezende, meu orientador, pela oportunidade e credibilidade que me foram dadas.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, pela segurança e por acreditar em mim.

À Chirlei, pelo incentivo e ajuda. Sem ela nada teria começado.

À Eliséia, pela disponibilidade, orientação e ajuda incondicional.

Ao Samir (Laboratório Santa Mônica), por estar sempre me apoiando e permitindo a realização dos meus projetos.

Ao Luiz Carlos (Roche), por disponibilizar os meios para a realização deste projeto.

A Maria José, pelo companheirismo e amizade; Mariza, Miltinho e Milena, pela amizade e carinho com que me acolheram; Elaine e Elisânea, pela disposição, presteza e bom humor; Fernanda, pela competência, organização e dedicação. Sem a ajuda deles tudo seria mais difícil.

A meu marido, meus familiares e meus amigos, pelo apoio e suporte emocional.

"Se alguma coisa me consome e me envelhece  
é que a roda furiosa da vida não me permite ter  
sempre ao meu lado, morando comigo,  
andando comigo, falando comigo, vivendo  
comigo, todos os meus amigos e,  
principalmente, os que só desconfiam ou talvez  
nunca vão saber que são meus amigos! A  
gente não faz amigos, reconhece-os."

(Vinícius de Moraes)

## RESUMO

**Objetivo:** avaliar a capacidade de predição da macrossomia fetal pela glicemia capilar após teste de sobrecarga com 50g em gestações normoglicêmicas e o efeito dos níveis de glicemia capilar no peso ao nascer. **Métodos:** foram avaliadas 654 gestantes em um estudo prospectivo, com idade gestacional  $\geq 20$  semanas, provenientes do Serviço de Pré-Natal da Policlínica Municipal de Caratinga-MG. Elas foram submetidas ao teste de rastreamento com 50g de glicose anidra, utilizando-se a glicemia capilar, com o ponto de corte adotado de 140mg/dl. As pacientes com rastreamento positivo (glicemia capilar uma hora após 50g  $\geq 140$ mg/dl) foram submetidas ao TOTG com 100g de glicose anidra e o resultado foi considerado positivo para diabetes *mellitus* gestacional se dois ou mais valores da glicemia plasmática fossem  $\geq$  pontos de corte estabelecidos pelo NDDG (105, 190, 165 e 145mg/dl). Estas gestantes com DMG foram excluídas da análise estatística. Analisaram-se alguns itens do protocolo aplicado, que caracterizam a amostra: peso, altura, IMC, idade, idade gestacional (calculada a partir da data da última menstruação), história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau e a história obstétrica prévia da gestante (paridade, diabetes gestacional, feto  $>4$ Kg, natimorto). Após o término das gestações, os resultados neonatais foram avaliados (idade gestacional ao nascimento, sexo, peso - kg, estatura - cm, perímetro cefálico - cm, perímetro torácico - cm, tipo de parto). Macrossomia foi definida como peso ao nascer (g)  $\geq$  percentil 90 para a idade gestacional. Análise de variância e regressão linear e logística múltipla foram usadas para examinar os efeitos da glicemia capilar materna na média do peso ao nascer e o risco para recém-nascidos GIG. Calcularam-se a sensibilidade e a especificidade da glicemia capilar após teste com 50g para predizer recém-nascidos GIG, além da realização da curva ROC (*Receiver Operator Characteristic Curve*) para eleger um ponto de corte para o teste, com esse mesmo objetivo. **Resultados:** houve associação significativa entre o aumento do nível da glicemia materna e a média do peso ao nascer ajustado para co-variáveis ( $p < 0,0001$ ) e o percentual de recém-nascidos GIG ( $p < 0,0001$ ). A cada 10mg/dl de aumento no valor da glicemia capilar a partir do valor de 140mg/dl houve aumento de 87,5g na média do peso ao nascer, após ajuste para co-variáveis ( $p = 0,001$ ), e elevação na *odds* ajustada para GIG (*odds ratio* ajustada [OR] 1,85; IC 95% [IC] 1,30-2,63). O teste de rastreamento com glicemia capilar validado a partir da medida do peso fetal para a idade gestacional teve como ponto de corte mais adequado o valor de 146,5mg/dl, obtendo-se sensibilidade de 36% e especificidade de 88,7%, com área sob a curva ROC=0,620, mostrando que o teste tem pouco poder discriminatório para predizer macrossomia. **Conclusão:** os níveis da glicemia capilar materna têm associação independente com o peso ao nascer. Porém, deve ser considerado o índice de falha do teste de rastreamento com 50g para predizer macrossomia fetal em gestações normoglicêmicas, por apresentar alto índice de falso-negativo (60,5%). Esse teste tem boa acurácia para afastar a ocorrência de recém-nascidos GIG, com índice de falso-positivo de 17%.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* gestacional. Macrossomia fetal. Glicemia capilar.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate if it is possible to predict the fetal macrosomia for the capillary glucose after 50 g glucose challenge test in normoglycemic gestations and the effect of capillary glucose levels in birth weight. **Methods:** This study prospectively evaluated 654 pregnant women with gestational age  $\geq 20$  weeks, proceeding from the Prenatal Service of the Caratinga's Municipal Polyclinic. They were submitted to the screening test with 50 g of glucose, using capillary glucose, with the cut-off point of 140 mg/dl. The patients with positive screening (capillary glucose one hour after 50g  $\geq 140$ mg/dl) were submitted to TOTG with 100g of glucose and the result was considered positive for gestational diabetes mellitus when two or more values of glicemia were  $\geq$  cut-off point established by the NDDG (105, 190, 165 and 145mg/dl). The pregnant women with DMG were excluded from the analysis. The following items from the protocol were analyzed: weight, height, IMC, age, gestational age (calculated from the date of the last menstruation), familiar history of diabetes in relatives of first degree and previous gestational history of the pregnant women (parity, gestational diabetes, newborn  $>4$ Kg, stillborn). In the end of gestations the neonatal results were evaluated (gestational age at birth, sex, weight - kg, stature - cm, cephalic perimeter - cm, thoracic perimeter - cm, type of delivery). Macrosomia was defined as birth weight greater than the 90<sup>th</sup> percentile for gestational age. Analysis of variance, linear regression and multiple logistic regression were used to examine the effect of the capillary glucose on the mean of the birth weight and the risk for GIG newborn. The sensitivity and specificity of the capillary glucose after 50 g glucose challenge test was calculated to predict GIG newborn. Also, the curve ROC (Receiver Operator Characteristic Curve) was calculated to choose a cut-off point for the test. **Results:** A significant relationship was found between the increase of the maternal glucose level and the mean birth weight adjusted for covariates ( $p < 0,0001$ ) and the percentage of newborn GIG ( $p < 0,0001$ ). For each 10mg/dl of increase in the value of the capillary glucose from the value of 140mg/dl there was an increase of 87,5g in the mean of the birth weight, after adjustment for covariates ( $p = 0,001$ ), and increased adjusted odds of GIG (adjusted odds ratio [OR] 1,85; IC 95% [IC] 1,30-2,63). The screening test with capillary glucose validated from the measure of the fetal weight for the gestational age had as the best cut-off point the value of 146,5mg/dl, with the sensitivity of 36% and specificity of 88,7%, and the area under curve ROC=0,620, showing that the test has little discriminatory power to predict macrosomia. **Conclusion:** The levels of the capillary glucose have independent association with the birth weight. However, the limitation of the screening test-50g must be considered to predict fetal macrosomia in normoglycemic gestations, since it can produce a high number of false-negative results (60.5%). This test has good accuracy to keep away the occurrence from GIG newborns, with 17% of false-positives.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus. Fetal Macrosomia. Capillary Glucose.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|               |  |
|---------------|--|
| AAWPDC        | <i>Australian Working Party on Diagnostic Criteria for Diabetes Mellitus</i> |
| a.C.          | Antes de Cristo  |
| ADA           | <i>American Diabetes Association</i>   |
| AIG           | Adequado para a idade gestacional  |
| C             | <i>Celsius</i>   |
| CDA           | <i>Canadian Diabetes Association</i>   |
| COEP          | Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos                                |
| COTG          | Curva oral de tolerância à glicose   |
| d.C.          | Depois de Cristo   |
| DHEG          | Doença hipertensiva específica da gravidez                                   |
| DMG           | Diabetes <i>mellitus</i> gestacional   |
| DP            | Desvio-padrão  |
| F             | Fahrenheit   |
| GIG           | Grande para a idade gestacional  |
| HDL           | <i>High density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)             |
| HPL           | Hormônio lactogênio placentário  |
| IC            | Intervalo de confiança   |
| IG            | Idade gestacional  |
| IGF-1         | <i>Insulin-Like Growth Factor 1</i> (Fator de crescimento tipo insulina 1)   |
| IMC           | Índice de massa corporal   |
| NDDG          | <i>National Diabetes Data Group</i>  |
| OMS           | Organização Mundial de Saúde   |
| OR            | <i>Odds Ratio</i>  |
| PC            | Perímetro cefálico   |
| PIG           | Pequeno para a idade gestacional   |
| PT            | Perímetro torácico   |
| SBD           | Sociedade Brasileira de Diabetes   |
| TOTG          | Teste oral de tolerância à glicose   |
| TNF- $\alpha$ | Fator de crescimento tumoral alfa  |

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| <b>Figuras</b>  |             |
| Figura 1 - Doença fetal e neonatal de gestantes diabéticas.....   | 28          |
| Figura 2 - Dosagem de glicemia capilar em 654 gestantes uma hora após a ingestão de 50g de glutol por via oral.....   | 58          |
| Figura 3 - Composição das tiras de teste.....   | 61          |
| Figura 4 - Princípio do teste para determinação da glicemia capilar no sistema do glicosímetro <i>Accu-check Advantage II</i> .....   | 62          |
| <br><b>Gráficos</b>   |             |
| Gráfico 1 - Comparação entre as médias de idade materna segundo rastreamento das gestantes com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006.....  | 70          |
| Gráfico 2 - Comparação entre as médias de estatura materna segundo rastreamento das gestantes com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006.....   | 70          |
| Gráfico 3 - Comparação entre as médias da glicemia capilar das gestantes com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005–2006.....  | 71          |
| Gráfico 4 - Comparação entre as médias da glicemia capilar das gestantes após teste de rastreamento com 50g de glutol segundo classificação do índice de massa corporal (IMC), Caratinga-MG, 2005-2006..... | 75          |
| Gráfico 5 - Correlação entre a Glicemia capilar e a glicemia venosa após teste de rastreamento com 50g de glutol, em gestantes, Caratinga-MG, 2005-2006.....  | 78          |
| Gráfico 6 - Média de peso ao nascer dos recém-nascidos segundo teste de rastreamento com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006.....  | 80          |
| Gráfico 7 - Distribuição dos recém-nascidos macrossômicos segundo teste de rastreamento com 50 g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006.....  | 88          |
| Gráfico 8 – Curva ROC dos valores de uma hora do teste de rastreamento 50g glutol utilizando-se a glicemia capilar para predizer macrossomia, Caratinga-MG,2005-2006.....                                   | 92          |

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Pág.

### Quadros

|   |    |
|---|----|
| Quadro 1 - Valores máximos para a glicemia após o TOTG com 100g de glicose segundo O'Sullivan e Mahan e o NDDG.....   | 29 |
| Quadro 2 - Critérios do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia para diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> gestacional, utilizando 100g de glicose por via oral..... | 30 |
| Quadro 3 - Definição do diabetes <i>mellitus</i> gestacional* segundo entidades mundiais.....   | 35 |
| Quadro 4 - Especificações do glicosímetro empregado ( <i>Advantage II</i> ).....  | 60 |

### Tabelas

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Comparação entre as características das gestantes dos grupos rastreamento negativo (n= 465) e rastreamento positivo (n= 126), Caratinga-MG, 2005–2006.....                           | 68 |
| Tabela 2 - Características maternas segundo o nível da glicemia capilar uma hora após teste de rastreamento com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006.....                                     | 73 |
| Tabela 3 - Distribuição da glicemia capilar após teste de rastreamento com 50g de glutol de acordo com a classificação do índice de massa corporal (ATALAH, 1997), Caratinga-MG, 2005-2006..... | 74 |
| Tabela 4 - Concentração média da glicemia capilar das gestantes após teste de rastreamento com 50g de glutol por idade, Caratinga-MG, 2005–2006.....  | 76 |
| Tabela 5 - Correlação entre a glicemia capilar e venosa das gestantes após teste de rastreamento com 50g de glutol (n=73), Caratinga-MG, 2005–2006.....   | 77 |
| Tabela 6 - Características dos recém-nascidos: comparação entre os grupos rastreamento negativo (n=465) e rastreamento positivo (n=126), Caratinga-MG, 2005-2006.....                           | 79 |
| Tabela 7 – Peso ao nascimento segundo o nível da glicemia capilar materna uma hora após teste de rastreamento com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006.....                                   | 82 |

|  |    |
|--|----|
| Tabela 8 - Associação da glicemia capilar materna uma hora após teste de rastreamento 50g de glutol e peso ao nascer, Caratinga-MG, 2005-2006.....                 | 84 |
| Tabela 9 - Co-variáveis associadas à média do peso ao nascer pela regressão linear, Caratinga-MG, 2005-2006.....   | 85 |
| Tabela 10 - Associação entre exposição (características maternas) e efeito (macrossomia), Caratinga-MG, 2005-2006.....   | 87 |
| Tabela 11 - Distribuição dos recém-nascidos grandes para a idade gestacional de acordo com o teste de rastreamento com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006..... | 90 |

## SUMÁRIO

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| 1 INTRODUÇÃO.....                                   | 13          |
| 1.1 Justificativa e relevância.....                 | 16          |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA.....                        | 19          |
| 2.1 Diabetes <i>mellitus</i> gestacional.....       | 20          |
| 2.1.1 Conceito.....                                 | 20          |
| 2.1.2 Prevalência.....                              | 22          |
| 2.1.3 Fisiopatologia.....                           | 24          |
| 2.1.4 Diagnóstico.....                              | 29          |
| 2.1.4.1 Glicemia capilar.....                       | 41          |
| 2.1.5 Macrossomia.....                              | 43          |
| 3 OBJETIVOS.....                                    | 51          |
| 3.1 Objetivo geral.....                             | 52          |
| 3.2 Objetivo específico.....                        | 52          |
| 4 PACIENTE E MÉTODOS.....                           | 53          |
| 4.1 Pacientes.....                                  | 54          |
| 4.1.1 Critérios de inclusão.....                    | 54          |
| 4.2 Métodos.....                                    | 55          |
| 4.2.1 Critérios de exclusão.....                    | 56          |
| 4.2.2 Determinação das medidas antropométricas..... | 58          |

|  |     |
|--|-----|
| 4.2.3 Determinação da glicemia capilar.....      | 59  |
| 4.2.3.1 Técnica de glicemia capilar.....         | 59  |
| 4.2.3.2 Princípio do procedimento.....           | 61  |
| 4.2.3.3 Determinação da glicemia plasmática..... | 62  |
| 4.2.4 Método estatístico.....                    | 63  |
| 5 RESULTADOS.....                                | 66  |
| 6 COMENTÁRIOS.....                               | 93  |
| 7 CONCLUSÃO.....                                 | 105 |
| REFERÊNCIAS.....                                 | 107 |
| ANEXO E APÊNDICE.....                            | 117 |

# 1 INTRODUÇÃO

Um célebre filósofo e pensador espanhol do século passado, Donoso Cortés, afirmava que “no passado está a história do futuro” (site [www.rh.com.br](http://www.rh.com.br)).

A história do diabetes remota desde a Antiguidade (1500 a.C.), sendo referida como uma “doença devastadora” nos papiros de Eber, uma coletânea dos conhecimentos médicos do antigo Egito (NATHAN, 2000).

Na Índia, segundo o texto Susrata (5 a.C.) o diabetes foi reconhecido como *Madhumena*, que significava urina de mel (PÓVOA, 2000).

O termo “diabetes” foi usado no século 2 d.C. e significava excessiva emissão de urina, que é um achado freqüente na doença. A palavra *mellitus* provém do latim, traduzindo-se em “adoçado com açúcar”, em referência à presença de glicose na urina dos pacientes (NATHAN, 2000).

Em 219 d.C., o diabetes *mellitus* foi relatado pelo chinês Chang Chung-Ching, ao descrever o quadro de polifagia, polidipsia e sudorese nos membros (PÓVOA, 2000).

Várias grandes etapas marcaram sua história: a descoberta da glicosúria por Willi, em 1674; sua reprodução, por Claude Bernard, em 1846, ao fazer lesão experimental do sistema nervoso central; a descoberta do tecido insular do pâncreas, por Paul Langerhans, em 1869. Em 1889, Von Mering e Minkowski descobriram a importância do pâncreas no diabetes a partir da observação fortuita de um servente, ao notar o acúmulo de moscas na urina dos animais submetidos à pancreatectomia. Laguesse, em 1893, aventou a idéia de que as ilhotas de Langerhans fossem a fonte de secreção endócrina do pâncreas e, finalmente, Frederick Banting e Charles Best, em 1917, isolaram a insulina e conseguiram manter viva a cadela Majorie, diabética por pancreatectomia, rendendo-lhes o Prêmio Nobel de Medicina (PÓVOA, 2000).

O século XX foi um período significativo para a mulher diabética que engravidava. No início do século, as diabéticas sofriam de infertilidade e a rara mulher que engravidava tinha prognóstico sombrio (CUNNINGHAM *et al.*, 2000). A associação do diabetes com a gravidez apresentava resultados catastróficos na mortalidade materna até o início da insulinoterapia, em 1921. Com a disponibilidade da insulina, restabeleceu-se a fertilidade e foi possível estudar a gravidez em mulheres diabéticas, pois além desse evento ser incomum, eram altos os índices de mortalidade materna. Com a instituição dos cuidados pré-natais, a taxa de mortalidade foi drasticamente reduzida de 65 para 5%, alcançando índices próximos daqueles encontrados na população geral (LANDON; GABBE, 1994).

A despeito da redução das complicações na gestante, a morbidade perinatal permaneceu elevada (45%), apesar de seu declínio constante até os dias atuais (CABRAL, 2002).

Para diminuir a mortalidade perinatal, os obstetras concentraram-se cada vez mais no momento e na forma do parto, de modo que, na década de 1930, o conhecimento da macrosomia fetal e das mortes intraparto levou a freqüentes cesarianas. O desenvolvimento da Classificação de Priscilla White, em 1949, pela qual era demonstrado que o risco fetal era proporcional à gravidade do diabetes materno, permitiu determinação individualizada do momento do parto e ajudou a reduzir a mortalidade perinatal. Esses marcos do tratamento aumentaram a sobrevivência perinatal para aproximadamente 85% no final da década de 1950. Nos anos seguintes até hoje, vários aperfeiçoamentos no tratamento de mulheres diabéticas e seus fetos ou lactentes resultaram em taxa de mortalidade próxima da observada em gestações normais. A melhora da supervisão fetal, a

terapia intensiva neonatal e o controle metabólico materno reduziram as perdas perinatais para 2 a 4% (CUNNINGHAM *et al.*, 2000).

Com a redução da mortalidade perinatal, houve importante desvio no foco acerca das conseqüências fetais adversas do diabetes na gravidez. Atualmente, o ponto focal perinatal é evitar-se o parto difícil devido à macrossomia (CUNNINGHAM *et al.*, 2000).

A avaliação da composição corpórea em recém-nascidos tornou-se importante na previsão da morbidade no período neonatal e na vida subsequente. Recém-nascidos macrossômicos, especialmente aqueles nascidos de mães diabéticas, apresentam excesso de tecido adiposo e possuem alto risco de trauma ao nascimento, obesidade infantil e diabetes tipo 2 no futuro (CATALANO; KIRWAN, 2001), além do risco de resistência à insulina durante a infância (EVAGELIDOU, 2006).

### 1.1 Justificativa e relevância

O crescimento fetal excessivo é freqüentemente um achado avaliado em decorrência de sua facilidade de comprovação e de suas implicações prognósticas de alterações metabólicas na infância e idade adulta. Sabe-se que muitas pacientes que não preenchem os critérios para o diagnóstico de DMG, portanto consideradas “normais”, apresentam fetos com peso excessivo (KIEFFER *et al.*, 1999; KURISCHITA; NAKASHIMA; KOZU, 1994; TALLARIGO *et al.*, 1986).

Diversos são os estudos que mostram relação estatisticamente significativa entre resultados únicos ao estímulo pós-glicose e macrossomia

neonatal, apesar das limitações impostas pela falta de uniformidade na metodologia e na definição do próprio diabetes *mellitus* gestacional (KIEFFER *et al.*, 1999; MOSES *et al.*, 1998; ÖSTLUND; HANSON, 2003; TALLARIGO *et al.*, 1986; VANBERGUE *et al.*, 2000). Vários autores questionam esse conceito dicotomizado do DMG, que pode resultar em eventos adversos para as gestantes que não preenchem os critérios para o diagnóstico e cujos valores limiares da glicemia foram validados pelos seus valores preditivos para o diabetes não gestacional, sem se levarem em conta as morbidades neonatais (MOSES *et al.*, 1998; SACKS *et al.*, 1995; SACKS, 2001; SERMER *et al.*, 1995).

Estudos anteriores (KATZ *et al.*, 2002; SACKS, 2001) questionaram também sobre a arbitrariedade com que os valores de glicose foram selecionados para definir-se anormalidade e que os recém-nascidos de mulheres cujos valores de glicose situam-se abaixo dos limiares estabelecidos para diagnóstico continuam em risco, embora numa frequência mais baixa, para as mesmas morbidades neonatais apresentadas pelos recém-nascidos de mulheres com DMG.

Algumas investigações demonstraram que as mulheres com DMG, por serem assim diagnosticadas e tratadas, apresentam resultados mais favoráveis do que aquelas com intolerância à glicose ou com resultado de um teste único alterado (SACKS, 2001; SERMER *et al.*, 1995).

Por essas razões, acredita-se que a intolerância à glicose na gravidez seja uma entidade metabólica associada a morbidades maternas e perinatais. Essa foi a motivação para a realização deste estudo, buscando-se avaliar o efeito da glicemia capilar no peso ao nascer em gestações normoglicêmicas e verificar

se o teste de rastreamento utilizando-se a glicemia capilar é capaz de predizer a ocorrência de macrossomia nestas gestantes.

Para tanto, lançou-se mão de um método prático, simples, de baixo custo, pensando em atender a todas as gestantes. O procedimento pode ser feito no próprio consultório, evitando-se a desistência de realização do exame, em parte devido às limitações impostas tanto pelo ponto de vista econômico como de mobilização da paciente até os laboratórios - considerando-se que grande parte da população é da área rural - além de permitir o tratamento precoce.

# **2 REVISÃO DA LITERATURA**

## 2.1 Diabetes *mellitus* gestacional

### 2.1.1 Conceito

O conceito de diabetes gestacional existe desde a década de 40, em relatos sobre a associação entre alteração de glicose na mulher adulta e história prévia de macrossomia, óbito fetal e neonatal, datados de 1948 (CARPENTER, 1991).

Na atualidade, define-se diabetes *mellitus* gestacional (DMG) como qualquer grau de intolerância à glicose, com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez. Esse conceito independe da necessidade do uso de insulina no tratamento ou da persistência dessa condição após o término da gravidez (ADA, 2004; WHO, 1999).

Tem sido postulado que o DMG representa meramente uma intolerância à glicose com início antes da gravidez (HARRIS, 1988). Mulheres normais destinadas a apresentar o diabetes gestacional exibiriam diminuída sensibilidade à insulina antes da concepção (CATALANO *et al*, 1993b).

Outro ponto que tem sido abordado diz respeito ao que representa o rótulo do diagnóstico de diabetes para a gestante. Jarret (1993) destacou que a incidência de operação cesariana aumenta quando o médico se conscientiza do diagnóstico e Lucas *et al.* (1993) chamaram a cesariana de “morbidade associada ao diagnóstico”. Questiona-se até mesmo se o DMG chega a ser uma entidade clínica, referindo-se que seu diagnóstico pode estar causando mais malefícios que benefícios (JARRET, 1993).

O questionamento do DMG como diagnóstico válido também é feito por Danilenko-Dixon *et al.* (1999). De forma semelhante, Buchanam e Kjos (1999) comentaram que, se por um lado ignorar a hiperglicemia na gestação poderá acarretar inevitável aumento da freqüência de morbidades associadas, por outro, a detecção e tratamento excessivamente agressivos levarão a supertratamento de algumas pacientes.

Apesar da ausência de uma definição universalmente aceita do DMG, está claro que as mulheres com essa doença apresentam características de uma síndrome metabólica e, portanto, têm aumentado risco de desenvolver diabetes subsequente (O'SULLIVAM; MAHAN, 1964; MOSES *et al.*, 1999).

Kaaja e Greer (2005) realizaram uma revisão sistemática na literatura de 1990 até 2005, relacionando gravidez com o desenvolvimento de doenças crônicas. Verificou-se que a gravidez exagera respostas aterogênicas, como resistência à insulina e dislipidemia, manifestando-se como pré-eclampsia e diabetes gestacional. Essas complicações aumentam o risco de doença cardiovascular pós-parto, com o dobro do risco de doença arterial coronária e derrame. Mulheres que desenvolvem DMG têm taxa de progressão para diabetes *mellitus* de 6 a 92%, dependendo do critério diagnóstico, raça/etnia e duração do acompanhamento, que variou de seis meses a 28 anos nessa pesquisa.

Além dos riscos maternos, os filhos de mães diabéticas apresentam índices aumentados de morbidades perinatais, como macrossomia (SACKS, 1993) e outras que ocorrerão no futuro, como obesidade e diabetes (CATALANO *et al.*, 2003; FREINKEL *et al.*, 1985; PETTIT *et al.*, 1985; 1993).

### 2.1.2 Prevalência

Aproximadamente 7% das gestações são complicadas pelo DMG, totalizando mais de 200.000 casos por ano. Essa prevalência pode variar entre 1 e 14% de todas as gestações, dependendo da população estudada e do critério diagnóstico utilizado (ADA, 2004).

Dabelea *et al.* (2005), em recente estudo envolvendo 36.000 gestantes que deram à luz a filho entre 1994 e 2000, concluíram que a incidência de diabetes gestacional vem aumentando com o tempo e que as mulheres mais jovens têm risco aumentado, provavelmente refletindo maior exposição aos fatores de risco, principalmente obesidade.

Em nosso meio, Bertini e Camano (2001) afirmam que após 20 anos de utilização do programa de rastreamento e diagnóstico detecta-se em torno de 8 a 10% dessa doença na gestação.

Pimenta *et al.* (1987) encontraram valores de 3,76%, próximos daqueles verificados por Sacks *et al.* (1995). Moses, Moses e Knights (1999) relataram em Illawarra, Austrália, prevalência de 7,2%, semelhante à encontrada por Reichelt *et al.* (1998), de 7,6%.

Bezerra (1997), em estudo desenvolvido no setor de pré-natal da Maternidade Escola Januário Cicco, em Natal (RN), observou percentual de 4,4%, em concordância com o apresentado por Atilano *et al.* (1999), com 135.000 casos por ano, o que corresponde a 4,0% de todas as gestações nos Estados Unidos. No Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, a prevalência demonstrada foi de 5% (SANTOS *et al.*, 1997).

Além da influência racial implicando prevalências diferentes, há que se levar em consideração os diferentes métodos e critérios adotados em cada local para o rastreamento e diagnóstico do DMG. As diferentes condutas em relação a quem se vai rastrear também alteram a prevalência da doença (SACKS *et al.*, 1987). Segundo a ADA (2004) e Metzger *et al.* (1998), as mulheres que preenchem os critérios de baixo risco de desenvolvimento de intolerância à glicose durante a gravidez, ou seja, idade < 25 anos, peso corporal normal antes da gravidez, membros de grupos étnicos com baixa prevalência de DMG, sem história de diabetes em parentes de primeiro grau, ausência de história de diabetes gestacional ou passado obstétrico desfavorável não necessitam de rastreamento, devido ao baixo custo-benefício.

Esse posicionamento foi contestado por Moses *et al.* (1998), que avaliaram o impacto da adoção dessa recomendação na população, tendo concluído que os resultados em mulheres consideradas de baixo risco são similares àqueles das mulheres com risco elevado. Além disso, 10% de todos os casos de DMG não teriam sido diagnosticados se essas orientações fossem seguidas. Aproximadamente 50% das gestantes com resultados alterados no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) não apresentavam fatores de risco para o DMG (NEIGER; COUSTAN, 1991).

Muitos autores também encontraram fortes evidências para o rastreamento universal ao mostrarem a relevância clínica do DMG como um dos principais problemas de saúde pública, associado à aumentada morbidade e mortalidade perinatal (COUSTAN, 1991; MILLS *et al.*, 1998). O Grupo de Trabalho Brasileiro em Diabetes e Gravidez recomenda o rastreamento para todas as gestantes, independentemente da presença de fatores de risco, na primeira

consulta e repetição após a 20ª semana de gestação, caso o primeiro rastreamento seja negativo (REICHELDT; OPPERNANN; SCHIMIDT, 2002).

### 2.1.3 Fisiopatologia

Sabe-se que a gravidez é um período em que ocorrem duas adaptações metabólicas relevantes: solicitação contínua de glicose e de aminoácidos essenciais pelo concepto e modificações hormonais, além da presença de certas enzimas placentárias (insulinases) com poder antiinsulínico (BERTINI; CAMANO, 2001).

As mudanças hormonais ocorridas na gravidez visam a criar um estado de conservação energética no organismo materno, dirigindo ao feto mais disponibilidade de glicose, sua principal fonte para o crescimento (CABRAL, 2002). Essa contínua solicitação de glicose obriga o organismo a se valer de mecanismos metabólicos alternativos de produção de energia, como a glicogenólise, a gliconeogênese e a hidrólise de triglicérides no tecido adiposo. Contudo, há uma limitação para a gliconeogênese hepática devido à diminuição dos aminoácidos maternos circulantes que também são transferidos para o feto (BERTINI; CAMANO, 1996; BODEN, 1996; RUDGE *et al.*, 1994). Isso leva à maior utilização das gorduras como substrato energético, gerando produção de ácidos graxos que serão aproveitados, após sua oxidação, para, além de gerar energia, inibir a captação e a utilização periférica da glicose para que esta seja enviada ao sistema nervoso central e ao feto.

Esse mecanismo de mudança do metabolismo de carboidrato para o de gordura caracteriza um estado metabólico acelerado de inanição, que é semelhante ao que ocorre durante o jejum prolongado em pessoas não grávidas. Durante a gravidez, essa mudança metabólica acontece após período de jejum de 14 a 18 horas, enquanto que fora da gravidez necessitaria de dois a três dias para ser desencadeada (BODEN, 1996).

Com o progredir da gestação, ocorre também aumento gradual da resistência à insulina, paralelamente à elevação progressiva do hormônio lactogênio placentário (HPL), possuidor de marcante ação lipolítica e antiinsulina, além do incremento na quantidade de outros hormônios hiperglicemiantes, como cortisol, progesterona e estrógeno. A placenta humana, órgão de ação hiperglicemiante, além do hormônio lactogênio placentário, produz quantidades progressivamente maiores de insulinasas, que reduzem a ação da insulina materna (CABRAL, 2002).

Catalano *et al.* (1993b) mostraram redução acima de 50% na sensibilidade periférica à insulina durante o terceiro trimestre de gravidez em comparação com o primeiro e com mulheres não grávidas. Esses resultados também foram descritos por Buchanan e Kjos (1999), ao mostrarem que a sensibilidade à insulina, no terceiro trimestre de gravidez, estava diminuída para aproximadamente 1/3 do normal, enquanto os níveis séricos da insulina estavam elevados três vezes o valor normal.

Buchanan e Kitzmiller (1994) e Parreti *et al.* (2001) mostraram que a deterioração da tolerância à glicose, resultante da resistência à insulina, ocorre mesmo durante o curso de gestações normais com normoglicemia e que os níveis

médios de glicose tendem a apresentar um ligeiro, mas progressivo, aumento de 28 para 38 semanas.

Recentemente, foi demonstrado que os níveis do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) estavam significativamente mais elevados em gestantes com DMG, sugerindo que essa citocina possa contribuir para o surgimento ou agravamento da resistência insulínica no DMG (COUGHLAN *et al.*, 2001).

Thyfault, Hedberg e Anchan (2005) também observaram redução da concentração sérica de adiponectina, como ocorre em outras condições que cursam com resistência à insulina. Adiponectina é uma proteína produzida pelo adipócito e que tem a capacidade de melhorar a sensibilidade insulínica, possivelmente por aumentar a oxidação dos ácidos graxos livres e inibir a produção hepática de glicose (LIHN; PEDERSEN; RICHELSEN, 2005).

No entanto, a resistência à insulina parece não ser a única causa para o desenvolvimento do DMG porque todas as grávidas tornam-se insulino-resistentes, porém, menos de 10% delas desenvolverão diabetes gestacional, existindo, em adição, um defeito na secreção de insulina (BODEN, 1996). Buchanan *et al.* (1990) mostraram que a primeira fase de secreção de insulina em resposta à glicose endovenosa era significativamente menor em mulheres com DMG, quando comparadas com não diabéticas no terceiro trimestre da gravidez. Isto acarretaria, então, mais necessidade de incrementar a produção de insulina para manter a tolerância materna à glicose, devendo sua quantidade ser duplicada no último trimestre da gravidez (GILMER *et al.*, 1975).

Se a reserva pancreática é deficiente ou se a mulher é obesa, sendo, portanto, insulino-resistente, a produção endógena passa a ser inadequada. Portanto, a maioria das mulheres possui células beta com capacidade para

produzir uma demanda extra de insulina, mas algumas não correspondem a essa necessidade, permitindo o desencadear do diabetes gestacional. Isto ocasionaria um estado de hiperglicemia prolongada pós-refeição, contrabalançando o estado de inanição que ocorre no jejum (LANDON; GABBE, 1994).

A conseqüência das anormalidades metabólicas no DMG é o aumento nas complicações perinatais (LANDON *et al.*, 1989). O sofrimento fetal está relacionado à resposta fetal frente à oferta elevada de glicose pela circulação materna. Essa glicose é transferida para o feto por meio de difusão facilitada, pois o nível glicêmico fetal é de 20 a 30mg/dl, inferior ao materno. Dessa forma, a hiperglicemia materna persistente induz a hiperglicemia fetal que, por sua vez, promove a hiperplasia das células beta-pancreáticas, resultando em hiperinsulinismo fetal. O aumento da concentração sérica de insulina no feto determina um estado de crescimento corporal excessivo (macrossomia), com aumento do depósito de gordura nos ombros e tronco e elevação na quantidade de glicogênio hepático (CABRAL, 2002; CATALANO *et al.*, 2003; LANDON; GABBE, 1994). É a hipótese de Pedersen que valoriza a hiperglicemia como ponto de partida de todos os agravos do feto (BERTINI, 2002).

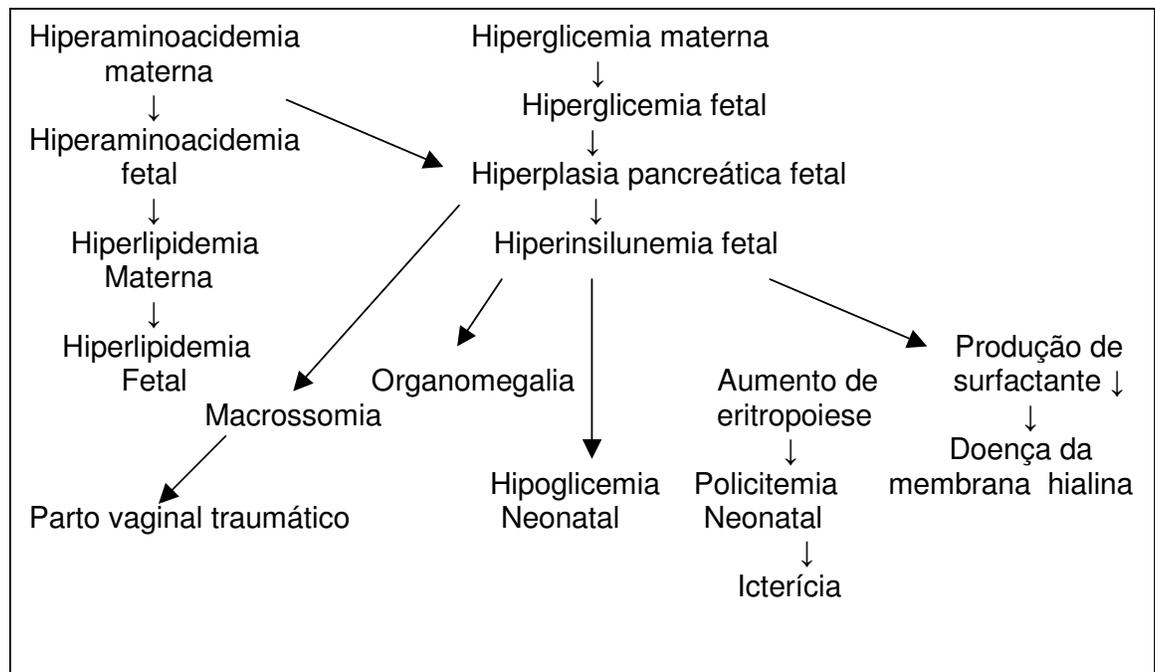


FIGURA 1 – Doença fetal e neonatal de gestantes diabéticas.

Fonte: Bertini (2002) - Modificação ampliada da hipótese de Pedersen.

Essa excessiva passagem de substratos para o feto (glicose, aminoácidos e lípidos) e a hiperinsulinemia fetal responsiva são aceitos como importantes fatores que contribuem para os resultados adversos na gravidez de mulheres diabéticas com mau controle (REECE *et al.*, 1991).

#### 2.1.4 Diagnóstico

Passaram-se 50 anos do estabelecimento do conceito de DMG e até o momento atual não há consenso sobre qual o melhor critério para o seu diagnóstico (JAKOBI *et al.*, 2003).

O primeiro extenso estudo sobre o assunto foi apresentado por O'Sullivan e Mahan (1964), que preconizaram o teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 100g. A glicemia era determinada no sangue venoso total em amostras de sangue obtidas no jejum, com uma, duas e três horas após ingestão da solução de glicose.

#### QUADRO 1

Valores máximos para a glicemia após o TOTG com 100g de glicose segundo O'Sullivan e Mahan e o NDDG

| <b>Momento de Determinação</b> | <b>O'Sullivan e Mahan (1964) - (mg/dL)</b> | <b>NDDG (1979) (mg/dl)</b> |
|--------------------------------|--|----------------------------|
| Jejum                          | 90   | 105                        |
| 1 hora                         | 165  | 190                        |
| 2 horas                        | 145  | 165                        |
| 3 horas                        | 125  | 145                        |

NDDG: *National Diabetes Data Group.*

Nos anos seguintes, houve modificação das técnicas diagnósticas utilizadas e a glicemia deixou de ser medida no sangue total, passando a ser utilizado o plasma venoso. O *National Diabetes Data Group* (NDDG, 1979)

modificou os valores propostos por O'Sullivan e Mahan para compensar essas mudanças, acrescentando 14% em cada valor (QUADRO 1).

Carpenter e Coustan (1982) propuseram nova mudança nos valores sugeridos para avaliação do teste oral de tolerância à glicose, no intuito de adaptar as dosagens às novas técnicas enzimáticas, criando uma curva derivada dos valores originais de O'Sullivan e Mahan.

Não há consenso quanto aos valores limiares de glicose a serem usados para diagnóstico do DMG. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia permite o uso dos valores sugeridos pelo NDDG (1979) e também aqueles de Carpenter e Coustan (1982). O diagnóstico de DMG é feito em qualquer conjunto de critérios, quando os dois valores são alcançados ou ultrapassados (CUNNINGHAN *et al.*, 2000).

## QUADRO 2

Critérios do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia para diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional (DMG), utilizando 100g de glicose por via oral

| Momento de determinação | Glicemia Plasmática (mg/dl) |                            |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                         | NDDG (1979)                 | Carpenter e Coustan (1982) |
| Jejum                   | 105                         | 95                         |
| 1 hora                  | 190                         | 180                        |
| 2 horas                 | 165                         | 155                        |
| 3 horas                 | 145                         | 140                        |

Fonte: Cunningham *et al.* (2000).

NDDG: *National Diabetes Data Group*

Apesar de ser um marco no diagnóstico do DMG, o estudo de O'Sullivan e Mahan (1964), ao ser analisado do ponto de vista metodológico, apresenta falhas, principalmente no que diz respeito à derivação das conclusões e da validação do exame como técnica diagnóstica. Uma das questões levantadas é a de que os autores tiveram como objetivo prever o desenvolvimento do diabetes *mellitus* a longo prazo, levando-se em consideração essa característica para selecionar os pontos de corte, e não as complicações neonatais imediatas (KATZ *et al.*, 2002).

É fato que mais da metade das mulheres com diabetes gestacional acaba por desenvolver diabetes clínico nos 20 anos subseqüentes, porém, há acúmulo de evidências de complicações a longo prazo, de seus descendentes, que incluem obesidade, intolerância à glicose e diabetes (BUCHANAN; KITZMILLER, 1994; CATALANO *et al.*, 2003; CUNNINGHAM *et al.*, 2000).

Sacks (2001) questionou os valores limiares para o diagnóstico de DMG e demonstrou que as gestantes as quais atingiam ou ultrapassavam somente um dos limiares da glicemia utilizados para definir o DMG apresentavam risco aumentado de morbidades neonatais, em comparação com as gestantes cujos resultados do TOTG situavam-se abaixo desses valores. Ele concluiu ser necessário um estudo adicional a fim de se selecionarem os limiares da glicose materna validados pelo seu valor preditivo para evoluções adversas neonatais.

Outro ponto questionado é a reprodutibilidade do teste. Catalano *et al.* (1993a) constataram que o TOTG com 100g não poderia ser reproduzido em 24% das mulheres quando repetido uma semana após o teste inicial. Eles atribuíram isso ao aumento da gliconeogênese mediada por noradrenalina devido ao estresse materno no teste inicial. Sacks (2001) e Neiger e Coustan (1991)

relataram que 34% das mulheres testadas entre 24 e 28 semanas de gestação e que atingiram ou ultrapassaram um dos quatro valores do TOTG demonstraram dois ou mais valores elevados quando novamente testadas, em média, 4-6 semanas depois. Sacks (2001) propôs duas justificativas para o fato: a) o aumento normal da intolerância à glicose com a evolução da gestação, o que produziria aumento das concentrações maternas de glicose subseqüentes à sobrecarga de carboidrato, hipótese também partilhada por Neiger e Coustan (1991); b) a insuficiente reprodutibilidade de qualquer teste de estímulo pós-glicose.

Outro ponto que também deve ser levado em consideração é que a dicotomia entre normal/anormal é difícil de ser estabelecida e provavelmente uma estratificação de acordo com os níveis glicêmicos encontrados seria uma forma mais racional de se calcularem os riscos (KATZ *et al.*, 2002). Essa falta de uniformidade nas definições do DMG também é criticada por Moses *et al.* (1998), Sacks *et al.* (1995), Sacks (2001) e Sermer *et al.* (1995). Estes últimos autores mostraram que os critérios são conceitualmente questionáveis na medida em que impõem definição dicotômica e arbitrária entre o normal e o anormal da tolerância à glicose na gestação.

Somente uma minoria de academicistas do NDDG rejeitou essa visão dicotômica da tolerância à glicose materna e propôs uma categoria intermediária, tolerância à glicose prejudicada na gravidez, que foi definida quando o limiar de glicose duas horas após o TOTG com 100g estivesse entre 120 e 165mg/dl (SERMER *et al.*, 1995). Até 1986, essa categoria não teve sua devida importância, até que o estudo feito por Tallarigo *et al.* (1986), acompanhando 249 mulheres com TOTG normais pelos critérios do NDDG, mostrou notável aumento

do risco fetal de macrossomia (9,9% x 27,5%) e risco de pré-eclampsia e/ou cesariana (19,9% x 40%) nas mulheres com resultado de duas horas na faixa entre 120-165mg/dl, quando comparadas com aquelas com resultado < 100mg/dl. Sacks *et al.* (1995) também encontraram relação positiva entre o nível glicêmico de duas horas e o percentil de peso ao nascer.

Vários estudos subseqüentes sugeriram que as pacientes que apresentam um valor alterado e, portanto, não preenchem os critérios para o diagnóstico de DMG, evoluem com mais incidências de efeitos adversos perinatais. (KIEFFER *et al.*, 1999; LANGER *et al.*, 1987 ; LEIKIN *et al.*, 1987; MOSES *et al.*, 1998; ÖSTLUND; HANSON, 2003; SERMER *et al.*, 1995). Essas pacientes chegaram a apresentar taxa de macrossomia quase duas vezes mais alta que aquelas com resultados normais (VANBERGUE *et al.*, 2000).

Pesquisas recentes mostram que o valor da glicose uma hora pós-prandial é o que melhor se correlaciona com hiperinsulinismo e peso ao nascimento (LEGUIZAMÓN; Von STECHER, 2003; PARRETTI *et al.*, 2001). Essas observações confirmam que a glicemia na gravidez pode ser considerada uma variação contínua do metabolismo normal da glicose para o diabetes franco e que as conseqüências da hiperglicemia, em termos de resultados clínicos, podem ser entendidas como exagero do mecanismo que ocorre na gestação normoglicêmica (PARRETTI *et al.*, 2001). Apesar das evidências desse contínuo relacionamento entre glicemia materna durante a gravidez e o risco de macrossomia fetal, nenhum limiar da glicose materna nos testes de sobrecarga foi encontrado para discriminar entre o alto e baixo risco de macrossomia (MELLO *et al.*, 2003).

Os critérios diagnósticos ideais do DMG ainda constituem tema de debate nos dias atuais. Existem recomendações de vários órgãos, associações e estudiosos e cada serviço adota aquela que lhe parece mais adequada (KATZ *et al.*, 2002).

A ADA (2004) preconiza a adoção dos valores de Carpenter e Coustan (1982), que podem ser realizados com 100 ou 75 gramas de glicose e com ou sem o teste de rastreamento prévio.

A WHO (1999) utiliza um teste que não difere daquele aplicado fora da gestação, o TOTG, cujas medidas a serem verificadas são o jejum e duas horas após uma sobrecarga de 75g de glicose. O ponto de corte estabelecido para a glicemia de jejum é de 126mg/dl e o valor de duas horas, que afasta diabetes, é o mesmo utilizado para o diagnóstico de intolerância à glicose fora da gestação, ou seja, 140mg/dl.

Katz *et al.* (2002) avaliaram os resultados maternos e perinatais de pacientes submetidas ao TOTG com 100g, de acordo com os critérios do NDDG e de Carpenter e Coustan (1982), obtendo resultado relevante: ausência de diferença na freqüência de natimortos, macrossômicos e de fetos grandes para a idade gestacional (GIG), bem como entre as médias de peso ao nascer em todos os grupos com diagnóstico de DMG, pelos dois critérios. Já no estudo de Kieffer *et al.* (1999), o percentual de DMG de 5,1% baseado nos pontos de corte estabelecidos pelo NDDG aumentaria para 7,5% se fossem adotados os critérios de Carpenter e Coustan (1982).

O Consenso Brasileiro sobre Diabetes Gestacional (SCHMIDT; REICHELDT, 1999) foi elaborado pelo grupo de trabalho em diabetes e gravidez, tendo adotado o teste da Organização Mundial de Saúde (OMS), com 75g de

glicose. Só que esse grupo recomenda o valor de 110mg/dl para glicemia de jejum (por analogia com o diagnóstico da tolerância alterada à glicose) e 140mg/dl para o de duas horas.

A ausência de valores internacionalmente aceitos para definir o DMG e os diferentes pontos de corte, bem como a antecipação de um teste de rastreamento antes do teste definitivo em alguns protocolos, torna provável que a mesma mulher testada no mesmo dia possa ser diagnosticada como portadora de DMG em um local e apresentando tolerância à glicose em outro (SACKS, 2001).

### QUADRO 3

Definição do diabetes *mellitus* gestacional\* segundo entidades mundiais

| Entidade        | Sobrecarga de glicose (g) | Jejum | 1 h | 2 h | 3 h | Valores para definir o DMG** |
|-----------------|---------------------------|-------|-----|-----|-----|------------------------------|
| ADA (1 etapa)   | 75                        | 95    | 180 | 155 | —   | 2                            |
| ADA (2 etapas)  | 100                       | 95    | 180 | 155 | 140 | 2                            |
| NDDG            | 100                       | 105   | 190 | 165 | 145 | 2                            |
| OMS +<br>AAWPDC | 75                        | 126   | —   | 140 | —   | 1                            |
| CDA             | 75                        | 95    | 190 | 160 | —   | 2                            |

\* Teste realizado somente nas pacientes as quais uma hora após sobrecarga de 50g de glicose apresentaram glicemia plasmática  $\geq$  130 a 140mg/dl.

\*\* Número de valores equivalentes ou que ultrapassaram os da definição do DMG.

AAWPDC – *Australian Working Party on Diagnostic Criteria for Diabetes Mellitus*.

CDA – *Canadian Diabetes Association*.

NDDG- *National Diabetes Data Group*

ADA – *American Diabetes Association*

Fonte: Sacks (2001).

Essa multiplicidade de critérios diagnósticos dificulta a uniformização do tratamento ministrado às gestantes diabéticas e prejudica as pesquisas feitas

sobre o assunto, porque muitas vezes elas não podem ser comparadas (KATZ *et al.*, 2002).

Em relação ao teste de rastreamento, as dúvidas são antigas. Tradicionalmente, os obstetras confiavam em fatores de risco históricos e clínicos para identificar as mulheres mais propensas a desenvolver diabetes gestacional. Mas observou-se que a história, isoladamente, tinha baixa sensibilidade (56%) para o diagnóstico de DMG (METZGER; COUSTAN, 1998).

O primeiro teste de rastreamento para diabetes gestacional sugere a dosagem da glicemia em amostras de sangue obtidas uma hora após sobrecarga de 50g de glicose, tendo sido amplamente usado como teste de rastreamento padrão para o DMG até os dias atuais, apresentando 79% de sensibilidade e 87% de especificidade (O'SULLIVAN *et al.*, 1973).

Em Chicago, 1990, o grupo de trabalho sobre diabetes gestacional recomendou que todas as gestantes fossem rastreadas (rastreamento universal) utilizando-se o teste de sobrecarga com 50g de glicose entre 24 e 28 semanas, sem considerar a hora do dia ou a última refeição e que o valor plasmático em uma hora superior a 140mg/dl fosse usado como limite para realizar-se o teste diagnóstico com 100g (CUNNINGHAM *et al.*, 2000).

A ADA (2004) sugere que as gestantes pertencentes ao grupo de baixo risco (<25 anos; peso corporal normal; sem antecedentes familiares de diabetes; sem antecedentes obstétricos adversos e não pertencentes a grupos étnicos com alta prevalência do diabetes) não devem ser rastreadas. Já as consideradas de alto risco de desenvolver diabetes gestacional ( $\geq$  25 anos de idade ou mais jovens com história familiar de diabetes em parentes de 1º grau, obesas ou que pertençam a grupos étnicos com alta prevalência de diabetes) deverão ser

rastreadas na primeira consulta pré-natal, sempre com a repetição do exame entre 24-28 semanas no caso de negatividade do teste inicial, ou mesmo antes, caso tenham surgido glicosúria, polidrâmnio, feto GIG, doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) ou excesso de peso, > 120% do peso ideal (ADA, 2005; METZGER; COUSTAN, 1998).

Essa conduta foi contestada por Moses *et al.* (1998) ao obterem, em mulheres de baixo risco, resultados similares àqueles das com risco elevado.

Jovanovic e Peterson (1985), em estudo longitudinal com gestantes de baixo-risco entre nove e 20 semanas de gravidez, concluíram que o rastreamento de rotina na fase precoce da gestação não está indicado. Nesse estudo, somente 6% das pacientes tiveram rastreamento positivo e, destas, apenas 0,5% apresentou DMG após TOTG. Sacks *et al.* (1987) também obtiveram baixo percentual de DMG (quatro de 936) em gestantes sem fatores de risco e com idade abaixo de 25 anos, o que justificaria a não realização do rastreamento ou fazê-lo após 24 semanas de gestação.

Além disso, Espinosa de los Monteros *et al.* (1993) mostraram menor reprodutibilidade do teste de rastreamento quando realizado em mulheres com idade gestacional inferior a 24 semanas. A possibilidade de os valores de glicemia acima de qualquer ponto de corte (130, 135 ou 140 mg/dl) serem reproduzidos no dia seguinte foi próxima de 50% na gravidez precoce, ao contrário dos 83% de concordância na gravidez tardia (24-28 semanas).

Não bastassem tantas controvérsias, a WHO (1999) aplica e preconiza outro método de rastreamento: glicemia de jejum realizada no início do pré-natal. Quando > 126 mg/dl em duas ocasiões, é estabelecido o diagnóstico de DMG;

valores entre 110 e 126mg/dl indicam a realização do teste diagnóstico com 75g de glicose.

No Brasil, o consenso sobre diabetes gestacional (SCHMIDT; REICHELT, 1999) determinou o rastreamento precoce, com utilização da glicemia de jejum já na primeira consulta de pré-natal, adotando-se como nível de corte o valor 85mg/dl, com sensibilidade e especificidade de 68% (REICHELT *et al.*, 1998). Glicemia de jejum  $\geq 110$ mg/dl requer confirmação com a repetição do exame. Um segundo valor de 110mg/dl assegura o diagnóstico de DMG. Para as glicemias com valores entre 85 e 109, é indicado o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75g, que poderá ser realizado a partir da 20ª semana, considerando-se DMG quando a glicemia de jejum for  $\geq 110$ mg/dl e a de duas horas  $\geq 140$ mg/dl (SCHMIDT; REICHELT, 1999).

O estudo recente de Sacks *et al.* (2003) mostrou que a glicemia de jejum como teste de rastreamento apresenta pobre especificidade, com 57% de falso-positivos, não sendo, portanto, eficiente.

Existem também controvérsias quanto ao ponto de corte do teste de rastreamento: a ADA (2004) indica o valor de 140mg/dl para o rastreamento uma hora após 50g de glicose, que identifica 79% das mulheres com DMG, com especificidade de 87%.

Outros autores consideram que o teste de rastreamento tem valor diagnóstico, variando apenas o nível de corte, sendo recomendado por alguns o nível de 140mg/dl (JOVANOVIC *et al.*, 1997), enquanto outros utilizam valores entre 186 e 216mg/dl. Esses números dispensariam a realização do TOTG (BOBROWSKI *et al.*, 1996; LANDY; GOMEZ-MARIN; O' SULLIVAN, 1996). Para alguns, se o resultado da glicemia uma hora após a sobrecarga de 50g for >

185mg/dl, a paciente já pode ser considerada portadora de DMG (GALERNEAU; INZUCCHI, 2004; METZGER; COUSTAN, 1998).

Foi demonstrado que, em média, dois terços das mulheres que ultrapassam o limiar de 200mg/dl no teste de rastreamento são portadoras de DMG. No entanto, a aplicação clínica desse dado é limitada, pelo fato de que as mulheres as quais atingem valores do teste de rastreamento tão elevados constituem apenas 16% de todas as que demonstram ser portadoras de DMG (SACKS, 2001).

Da mesma forma que com os testes diagnósticos, as justificativas para esses achados incluem diferenças na prevalência do DMG nas populações de estudo - no período em que a gestante foi testada - e os diferentes resultados do teste de rastreamento - quando a mesma paciente é testada em dois dias consecutivos (SACKS *et al.*, 1987; 1989).

Espinosa de los Monteros *et al.* (1993) estudaram a reprodutibilidade desse teste na mesma mulher em dois dias consecutivos e não verificaram diferença estatisticamente significativa quando o exame foi realizado no período pós-prandial em ambos os dias. Quando foram pareados os dias jejum e pós-prandial, para a mesma mulher, foram encontrados valores inferiores de glicemia quando realizados após a refeição, o que também foi encontrado por Coustan *et al.* (1986a). Espinosa de los Monteros *et al.* (1993) concluíram que o teste de rastreamento é moderadamente reproduzível, de acordo com a prévia avaliação de Sacks *et al.* (1987).

Sacks *et al.* (2003) questionaram alguns tópicos quanto à utilidade clínica do teste de rastreamento com 50g cujos resultados podem variar, dependendo do tempo decorrido da última refeição; o tempo para a coleta da

amostra deve ser exatamente o de uma hora após a ingestão da glicose; o concentrado de glicose pode induzir efeitos desagradáveis (náuseas, vômitos).

Watson (1989) mostrou aumento linear da glicemia pós-sobrecarga com 50 gramas com a evolução da gestação. A média desse aumento foi de  $1,1 \pm 1,9$  mg/dl por semana durante o período de 20 a 34 semanas de gestação. Nesse estudo, 8% das gestantes com rastreamento negativo com 28 semanas tiveram o mesmo teste positivo com 34 semanas de gravidez. O autor sugeriu novo rastreamento com 34 semanas das gestantes que tiveram valores de glicemia pós-sobrecarga com 50g entre 120-139mg/dl com 28 semanas. Porém, a aplicabilidade clínica desse protocolo de rastreamento não é conhecida.

Portanto, para ser clinicamente útil, o teste de rastreamento deve preencher alguns requisitos: simplicidade, custo reduzido, boa tolerância, boa sensibilidade e reprodutibilidade (SACKS, 2001). Acrescenta-se a isso o poder de identificar eventos adversos neonatais, como relatado por Khan *et al.* (1994), que mostraram ser o teste de rastreamento com 50g de glicose capaz de identificar significativamente o risco de ocorrência de macrossomia, mesmo com resultado normal do teste diagnóstico. Essa conclusão foi confirmada por Kieffer *et al.* (1999), que obtiveram relação significativa entre os níveis de glicose no teste de rastreamento com 50g e o peso ao nascimento ajustado para idade gestacional e outras variáveis. Esse estudo, realizado com mulheres hispânicas, exibiu percentual mais alto (25%) de bebês GIG de mulheres com teste de rastreamento  $\geq 135$  mg/dl.

#### 2.1.4.1 Glicemia capilar

A confiabilidade nos aparelhos portáteis que medem a glicose tem recentemente merecido destaque em vários estudos que avaliaram sua utilidade no rastreamento do DMG. Alguns autores têm recomendado que esses medidores portáteis sejam usados no rastreamento do diabetes, por apresentarem coeficiente de variação aceitavelmente baixo (LANDON; CEMBROWSKI; GABBE, 1986; MURPHY *et al.*, 1994; WEINER *et al.*, 1987).

Atualmente, não há dúvida de que esses aparelhos são precisos, poupam tempo e recursos e apresentam melhor custo benefício, sendo facilmente manuseados tanto pelo paciente, no monitoramento de seu tratamento, quanto pelo médico em seu consultório, trazendo-lhes a vantagem do diagnóstico preciso e rápido e, conseqüentemente, um tratamento mais precoce, com reduzido custo (CARR, 1998; DILLON *et al.*, 1997).

Outra vantagem é evitarem-se problemas durante a coleta e o transporte das amostras de sangue, tais como falta de análise imediata ou centrifugação, armazenamento no gelo ou uso de precipitados protéicos. Além disso, as amostras de sangue podem chegar ao laboratório várias horas após a coleta, podendo ficar expostas a temperaturas inadequadas. Esses problemas afetariam significativamente os resultados do laboratório, podendo causar diagnósticos errôneos (BURRIN; ALBERTI, 1990; SCHMIDT *et al.*, 1994; SCHWARTZ; RAY; LUBARSKY, 1999).

Entretanto, dificuldades na operação e manuseio impreciso dos medidores de glicose portáteis (por exemplo, quantidade insuficiente de sangue

colocado na tira reativa) podem contrariamente afetar os resultados. Para eliminar esses desacertos, o manuseio dos aparelhos deve ser realizado por pessoal bem treinado (BUHLING *et al.*, 2003).

Jakobi *et al.* (2003) afirmaram, em seu estudo realizado com medidor de glicose portátil, que mais mulheres foram diagnosticadas com diabetes gestacional e que o resultado perinatal entre os dois grupos foi comparável. Concluíram que as metas para identificação da intolerância à glicose durante a gravidez a fim de prevenir-se a macrosomia e suas complicações perinatais podem ser alcançadas com um medidor de glicose portátil, com pelo menos a mesma eficácia dos métodos laboratoriais atuais. Tal abordagem poupa tempo e recursos e é mais conveniente tanto para a paciente como para os provedores de saúde.

Estudo realizado com o “*Accu-Chek III*” comparando os valores da glicemia capilar com os da glicemia no plasma revelou adequada acurácia e precisão, podendo esse medidor ser considerado uma opção no rastreamento do diabetes gestacional (MURPHY *et al.*, 1994).

Dados semelhantes foram encontrados por Buhling *et al.* (2003) ao avaliarem boa concordância dos resultados de seis medidores de glicose portáteis com os métodos laboratoriais padrão, mostrando evidentes vantagens do primeiro, por permitir diagnóstico imediato e intervenção precoce. Certos erros com o manuseio desses aparelhos, como aventado por outros autores, seriam de fácil prevenção a partir de uma operação correta e armazenamento adequado dos mesmos. Entre esses medidores, a acurácia do “*Accu-Chek*” consolidou-se no rastreamento do diabetes gestacional.

### 2.1.5 Macrossomia

O crescimento fetal é um processo complexo envolvendo a interação mãe, placenta e feto. O crescimento e desenvolvimento do feto dependem de nutrientes como a glicose, lípidos e aminoácidos, assim como de fatores genéticos (LANGER, 2000).

Estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais indicam que o DMG, assim como a obesidade materna ou o excessivo ganho de peso durante a gravidez são significantes fatores de risco de supernutrição e macrossomia (CATALANO *et al.*, 2003; EUCLYDES, 2000; LANGER, 2000).

A hiperglicemia materna leva à hiperglicemia fetal, a qual, por sua vez, estimula as células beta-pancreáticas fetais e causa hiperinsulinemia. Esse estado hiperinsulinêmico intra-uterino resulta em aumento na quantidade de tecido gorduroso, do conteúdo de glicogênio hepático e do tamanho corporal total (CATALANO *et al.*, 2003).

Reece *et al.* (1991) demonstraram o papel-chave da hiperglicemia no crescimento fetal excessivo e afirmaram que a correção da hiperglicemia durante a gravidez, por meio do tratamento intensivo com insulina em mulheres com diabetes tipo 1, estava associada à normalização dos aminoácidos de cadeia ramificada no plasma, alanina e ácidos graxos livres, bem como aos níveis em jejum de colesterol, triglicérides e cetonas. Portanto, o controle glicêmico materno durante a gravidez favorece a manutenção de um estado metabólico fetal em condições adequadas para preservar sua vitalidade.

Já Schwartz *et al.* (1994) não conseguiram encontrar diminuição do percentual de GIG com o rígido controle da doença.

Apesar dos esforços para encontrar-se o controle fisiológico dos níveis glicêmicos maternos durante a gestação, excessivo crescimento fetal acompanha as gestações complicadas pelo diabetes *mellitus* (LANDON; MINTZ; GABBE, 1989; CATALANO *et al.*, 2003; COUSTAN *et al.*, 1986b). Por isso, a macrosomia freqüentemente tem sido o objetivo final avaliado, além de apresentar implicações prognósticas de problemas metabólicos e cardiovasculares na infância e na idade adulta (BONEY *et al.*, 2005; PETTITT *et al.*, 1985; 1993; VOHR; MCGARVEY; COLL, 1995).

McCance *et al.* (1997) avaliaram o peso ao nascimento como um fator de risco futuro de diabetes entre os índios Pima no Arizona e descreveram sua associação com uma curva com aspecto de U: as porcentagens de diabetes entre indivíduos com baixo peso ao nascimento (< 2.500g) e com peso elevado ao nascimento (> 4.500g) foram praticamente duas vezes mais altas do que entre os indivíduos com peso ao nascimento entre 2.500 e 4.500g. Eles concluíram que embora a justificativa para a associação entre baixo peso ao nascer e diabetes não esteja esclarecida, é evidente que a associação entre o elevado peso ao nascimento e o diabetes está relacionada com a supernutrição intra-uterina.

Permanece a questão se essa associação com uma curva com aspecto de U é específica para a população Pima ou se ela poderia ser prevista também em outras amostras. Esse questionamento de Pettitt e Jovanovic (2001) não encontrou suporte em outras publicações até o momento. Os autores mostraram que, conforme as populações se tornam mais ricas, com acesso mais facilitado aos alimentos e melhora da nutrição perinatal, mais mulheres tornam-se obesas

na idade adulta e desenvolvem diabetes antes de finalizarem seus anos procriativos. Esse fato acarreta uma geração de gestações complicadas pelo diabetes, estando os seus descendentes expostos à supernutrição intra-uterina em decorrência da hiperglicemia materna. Eles estariam do lado direito da curva com aspecto de U, isto é, seriam os lactentes de grande peso ao nascimento e apresentariam alto risco de aparecimento de diabetes tipo 2. Os autores concluíram que os transtornos do crescimento fetal são altamente preditores do desenvolvimento da doença em adultos, especificamente do diabetes tipo 2, não estando ainda esclarecido se este fato é influenciado pelo perfil genético dos indivíduos.

Em recente estudo, Boney *et al.* (2005) examinaram o desenvolvimento de síndrome metabólica em população de crianças GIG e adequados para a idade gestacional (AIG) nas idades de seis, sete, nove e 11 anos. Os achados mostraram prevalência significativamente maior, em qualquer idade, de dois ou mais componentes da síndrome metabólica em crianças GIG filhos de mães diabéticas em relação aos de mães não diabéticas (50 e 29%, respectivamente). Os resultados também indicaram que as crianças macrossômicas filhas de mães sem DMG apresentaram níveis significativamente mais altos de HDL-colesterol, quando comparadas com as crianças nascidas AIG, o que sugere que a síntese de gorduras e proteínas pode estar aumentada nesses fetos.

Evangelidou *et al.* (2006), em estudo comparativo entre crianças nascidas GIG e AIG, também referenciaram que mesmo as crianças GIG filhos de mães sem qualquer distúrbio da homeostase glicose-insulina durante a gravidez apresentaram risco aumentado de resistência à insulina durante a infância.

A frequência de macrosomia em recém-nascidos de mães com diabetes varia em toda a literatura. Landon, Mintz e Gabbe (1989) citaram a incidência entre 25 e 42%. Chastang *et al.* (2003) registraram 14% e Cunningham *et al.* (2000) entre 5 e 15%.

Permanece ainda sem consenso a definição de macrosomia. O termo pode ser usado para definir um peso ao nascimento que ultrapassa o peso absoluto (4.000g) ou que ultrapassa o percentil 90 do peso para a idade gestacional em uma curva de crescimento (EUCLYDES, 2000). Cunningham *et al.* (2000) estabeleceram diferentes valores de peso para definir macrosomia, como 4.000g , 4.100g ou 4.500g.

Um dos padrões de crescimento intra-uterino mais utilizados foi desenvolvido por Battaglia e Lubchenco (1967) a partir de dados de 5.635 nascidos vivos de diferentes idades gestacionais. De acordo com esse critério, o recém-nascido é classificado em adequado para a idade gestacional (AIG), pequeno para a idade gestacional (PIG) ou grande para a idade gestacional (GIG). O cálculo para a idade gestacional pode ser baseado na data da última menstruação.

Reece *et al.* (2002) destacaram que a macrosomia pode ser conceituada pelo peso, percentil para a idade gestacional ou crescimento discordante.

Chastang *et al.* (2003), Landon e Gabbe (1994) e Mello *et al.* (2003) adotaram o termo macrosomia como peso ao nascer maior ou igual ao percentil 90 para a idade gestacional. Esses autores questionam a macrosomia definida meramente em termos do peso absoluto ao nascimento, o qual não permitiria distinguir o crescimento fetal excessivo oriundo da exposição intra-útero à

hiperglicemia daquele que é geneticamente determinado. Eles propuseram que a razão perímetro cefálico/perímetro torácico (PC/PT) fosse adotada em adição aos tradicionais critérios, pois é um parâmetro que pode revelar o crescimento dos tecidos sensíveis a insulina.

Cunningham *et al.* (2000) e Sacks *et al.* (1993) verificaram que entre fetos macrossômicos de mulheres diabéticas há maior razão entre a circunferência do ombro e a circunferência da cabeça, tendo como consequência risco mais alto de tocotraumatismos, como, por exemplo, a distocia de ombro. Essa observação também foi feita por Landon, Mintz e Gabbe (1989), indicando que a aumentada deposição de gordura, proteína e glicogênio nos tecidos sensíveis à insulina (tecido adiposo, músculo e fígado) resulta em obesidade característica dos ombros e troncos, podendo predispor o recém-nascido a traumas no parto, asfixia e acidose, quando o mesmo atinge massa corporal insustentável pela função placentária.

O feto macrossômico pode também desenvolver metabolismo anaeróbio com elevação da concentração de ácido lático e acidose, além do aumento do metabolismo, que eleva o consumo de oxigênio, resultando quadro de hipoxemia (CABRAL, 2002).

Portanto, a alteração do peso fetal inclui aumento de adiposidade, de massa muscular e de órgãos como fígado, placenta e coração, tendo sido encontrada em 50% das gestações complicadas por diabetes e em 40% das grávidas com diabetes tipo I. Esses índices são 10 vezes superiores aos encontrados nas gestantes normais (LANDON; GABBE, 1994).

Sabe-se que o crescimento fetal é um processo complexo, mediado por múltiplos fatores e que a glicose materna é um dos mais importantes fatores de

influência (BUCHANAN; KITZMILLER, 1994). Diversos estudos apóiam essa associação ao relacionarem a concentração materna de glicose e o crescimento fetal (COOMBS *et al.*, 1992; JOVANOVIC; PETERSON *et al.*, 1997; LANGER *et al.*, 1989; TALLARIGO *et al.*, 1986).

Tarrico *et al.* (2003) relataram que o aumento do tecido adiposo no feto origina-se do efeito combinado entre o excesso de nutrientes e o meio ambiente com a hiperinsulinemia permissiva e que a correlação da sensibilidade à insulina é inversamente proporcional ao peso ao nascer.

É importante destacar que mesmo em gestações normoglicêmicas, graus limitados de hiperglicemia materna, considerados na faixa normal, podem interferir no peso fetal (TALLARIGO *et al.*, 1986).

Parretti *et al.* (2001) constataram dados de grande acurácia a despeito da normoglicemia durante a gravidez. Seus achados mostraram que mesmo em estados normoglicêmicos, os valores da glicose pós-prandial são os que melhor se correlacionam com hiperinsulinismo e peso ao nascimento. Esse pode ser considerado provavelmente o indicador mais precoce e sensível para o crescimento fetal. Os resultados do seu estudo sugeriram que a circunferência abdominal fetal, que é um parâmetro de crescimento dos tecidos sensíveis à insulina, é influenciada pelos picos de glicose uma hora pós-prandial, mesmo em gestações normais.

Os estudos de Coombs *et al.* (1992) e Moses *et al.* (1998) relacionam o pico de glicose de uma hora pós-prandial como melhor preditor de macrossomia fetal. Esses autores concluíram que as intervenções devem ser direcionadas para manter-se o valor da glicose uma hora pós-prandial em níveis fisiológicos, visando a diminuir a taxa de macrossomia.

Assim como em gestações normoglicêmicas, as gestantes que desenvolvem apenas intolerância aos carboidratos, bem como aquelas diabéticas com bom controle glicêmico, também apresentam esse desfecho (KIEFFER *et al.*, 1999; MOSES *et al.*, 1998; ÖSTLUND; HANSON, 2003; TALLARIGO *et al.*, 1986).

Fraser (2002), em sua revisão, enumerou três fatores como os possíveis causadores da macrossomia no feto de mulheres diabéticas bem controladas e naquelas intolerantes à glicose:

- Elevação dos picos glicêmicos pós-prandiais, que podem não ser registrados nos exames de rotina. Diversos outros estudos apóiam esse achado (COOMBS *et al.*, 1992; MOSES *et al.*, 1998; PARRETTI *et al.*, 2001).
- Variações mínimas da glicemia de jejum poderiam ter efeito desproporcional na insulinização e no crescimento fetal. Fraser (2002) mostrou, acompanhando mulheres não diabéticas, a correlação entre glicose de jejum materna no terceiro trimestre da gravidez e peso ao nascimento.
- Idiosincrasia, que poderia interferir na cinética da glicose transplacentária no binômio materno-fetal, tópico este ainda sob investigação.

Apesar dessas evidências, alguns estudos foram incapazes de confirmar a associação entre hiperglicemia e macrossomia (LEGUIZAMÓN; VON STECHER, 2003).

No diabetes gestacional, ao que tudo indica, o excesso do crescimento fetal parece ser derivado da aumentada disponibilidade de nutrientes maternos

que ocorre devido à diminuição da sensibilidade à insulina com o avançar da gravidez (CATALANO *et al.*, 1993b; CATALANO; KIRWAN, 2001).

Investigações realizadas em humanos mostram que outras substâncias que não a glicose podem estar relacionadas com o crescimento fetal. Tallarigo *et al.* (2003) citaram que o aumento da massa adiposa do feto também está associado a níveis aumentados de leptina. Catalano e Kirwan (2001) também referenciaram que as concentrações de leptina no cordão apresentam correlação significativa com o crescimento fetal, particularmente com o tecido adiposo fetal. Esses autores também pesquisaram os fatores de crescimento do tipo insulina (IGFs) e constataram correlação significativa entre as concentrações de fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-1) no cordão e o peso ao nascimento. Esses peptídeos estariam diminuídos nos recém-nascidos PIG e aumentados nos GIG, quando comparados com os AIG. Eles concluíram que a interação desses fatores de crescimento é complexa, necessitando de mais investigações.

# **3 OBJETIVOS**

### 3.1 Objetivo geral

Avaliar a capacidade de predição da macrosomia fetal pela glicemia capilar realizada após teste de sobrecarga com 50g de glicose, em gestações normoglicêmicas.

### 3.2 Objetivo específico

Verificar o efeito dos níveis da glicemia capilar no peso ao nascer, em gestantes não-diabéticas.

# **4 PACIENTES E MÉTODOS**

#### 4.1 Pacientes

No período de agosto de 2005 a julho de 2006, foi realizado estudo longitudinal, de coorte, com a avaliação da população de gestantes provenientes do Serviço de Pré-Natal da Policlínica Municipal de Caratinga.

Caratinga é um município situado na região leste de Minas Gerais, à distância de 320Km de Belo Horizonte. Possui dois hospitais com 167 leitos, 14 postos de saúde e 37 ambulatórios distribuídos em quatro centros de saúde. A população é de 77.788 habitantes, sendo 53.724 na área urbana e 22.064 na área rural. A população de mulheres é de 39.450 e a de gestantes de 1.330/ano. O número de nascidos vivos registrados no ano 2000 foi de 1.474, sendo 1.108 em hospitais. O número de óbitos fetais nesse período foi de 42 casos e a taxa de mortalidade infantil de 2,95% (IBGE, 2000).

Foram avaliadas 654 pacientes que procuraram o serviço público de acompanhamento pré-natal na Policlínica Municipal de Caratinga.

##### 4.1.1 Critérios de inclusão

- Idade gestacional acima de 20 semanas.
- Especificação correta da data da última menstruação, confirmada posteriormente com ultra-som.
- Sem antecedentes de diabetes pré-gestacional ou desordens hipertensivas (história de hipertensão crônica, pré-eclampsia ou hipertensão na gravidez).

- Concordância em participar do estudo assinando o Termo de Consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

## 4.2 Métodos

Um questionário foi completado, no momento da realização do teste de rastreamento, com o registro de dados antropométricos (peso atual – kg/ altura - m), índice de massa corporal (IMC - calculado como  $\text{kg/m}^2$ ), idade, idade gestacional (IG - calculada a partir da data da última menstruação), história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, história obstétrica prévia da gestante (paridade, diabetes gestacional, feto > 4 kg, natimorto) e tipo de parto.

Todas as gestantes foram submetidas ao teste de sobrecarga com 50g de glicose anidra (glutol) e uma hora depois foi feita a dosagem da glicemia capilar. Simultaneamente à dosagem da glicemia capilar, foi realizada dosagem da glicemia plasmática nas gestantes selecionadas por amostragem probabilística sistemática (10:1). A análise dessa glicemia plasmática foi feita em um único laboratório de análises clínicas do setor privado com certificado ISO-9002, para reduzir a imprecisão pelas diferentes técnicas interlaboratoriais.

As gestantes submetidas ao teste de rastreamento antes de 24 semanas foram retestadas entre 24 e 28 semanas.

De acordo com as recomendações de entidades oficiais (ADA, 2004), o ponto de corte adotado para o teste de rastreamento foi de 140mg/dl, pois esse valor tem maior especificidade (BARBOUR, 2003). As gestantes foram, então, divididas em dois grupos:

- Grupo 1 - paciente com rastreamento negativo (glicemia capilar uma hora após 50g de glutol <140mg/dl).
- Grupo 2 - paciente com rastreamento positivo (glicemia capilar uma hora após 50g de glutol  $\geq$ 140 mg/dl).

Estas últimas foram submetidas ao teste diagnóstico com 100g de glicose anidra (glutol) e o resultado foi considerado positivo para DMG se dois ou mais valores da glicose plasmática fossem maiores ou iguais aos pontos de corte estabelecidos pelo NDDG (1979): 105, 190, 165, e 145mg/dl para os tempos jejum, uma hora, duas horas e três horas, respectivamente.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa em humanos (COEP) da Faculdade de Medicina de Caratinga-MG e pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO A). Todas as gestantes participantes foram informadas sobre os objetivos, a segurança e os tipos de exames propostos para a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Pós-Informado.

Do grupo inicial de 654 grávidas, 63 foram retiradas da análise estatística por preencherem os critérios de exclusão.

#### 4.2.1 Critérios de exclusão

- Diagnóstico de diabetes gestacional após o teste diagnóstico da curva oral de tolerância à glicose (COTG), segundo o NDDG (1979).

- Diagnóstico de diabetes gestacional após o teste de rastreamento com 50g quando a glicemia for  $\geq 185$  mg/dL (GALERNEAU; INZUCCHI, 2004; METZGER; COUSTAN, 1998).
- Diagnóstico de intolerância à glicose após o teste diagnóstico (TOTG) segundo o NDDG (1979).
- Gestações múltiplas.
- Gestações com intercorrências clínicas como pré-eclampsia ou eclampsia.
- Gestantes que desistiram de participar do estudo.
- Gestantes com dados incompletos.
- Gestantes nas quais o parto foi realizado fora dos dois hospitais da cidade.

A amostra para análise estatística foi composta de 591 gestantes. Destas, obtiveram-se os dados relativos aos resultados neonatais: idade gestacional ao nascimento, sexo, peso (kg), estatura (cm), perímetro cefálico (cm), perímetro torácico (cm) dos registros dos dois hospitais da cidade. No recém-nascido, macrossomia foi definida como peso ao nascimento (kg)  $\geq$  percentil 90 para a idade gestacional, baseado na curva de Bataglia e Lubchenco (1967).

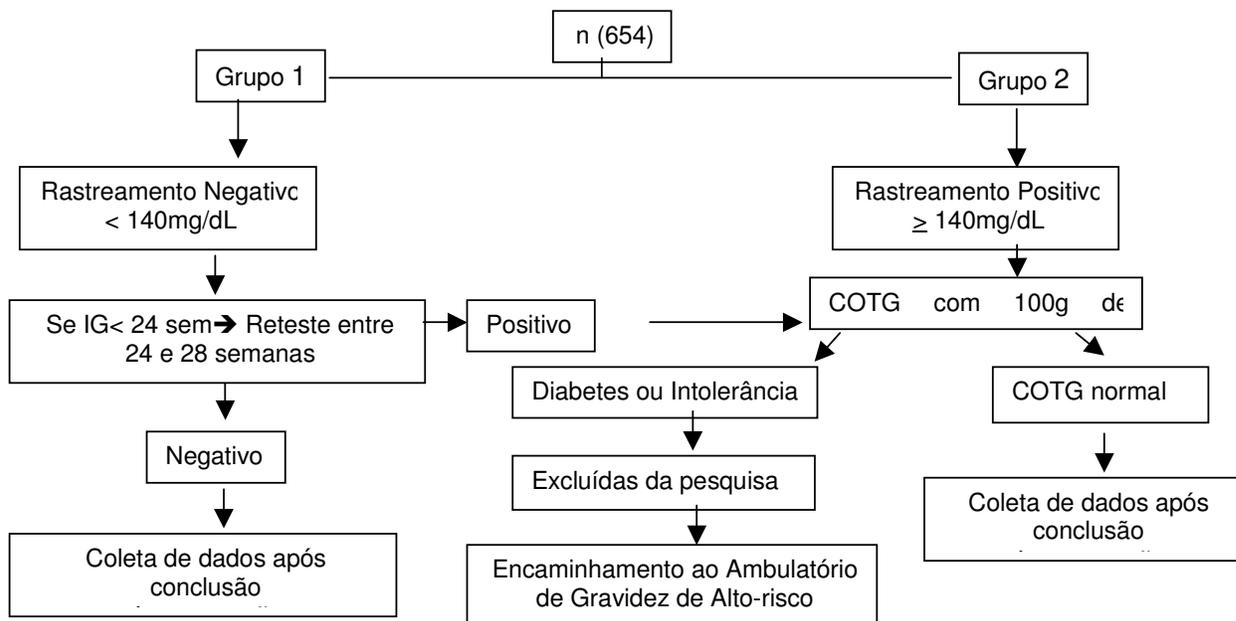


FIGURA 2 – Fluxograma do teste de rastreamento com glicemia capilar em 654 gestantes, uma hora após a ingestão de 50g de glutol por via oral.

#### 4.2.2 Determinação das medidas antropométricas

As medidas de peso e estatura foram obtidas de acordo com a técnica proposta por Jelliffe (1968), com a gestante sem sapatos e com roupas leves, utilizando-se a balança plataforma da marca Filizola, modelo 31, série 3.134, número 81.719, com capacidade para 150Kg e sensibilidade de 50 gramas e, para obtenção da estatura, estadiômetro acoplado à balança.

A avaliação do estado nutricional das mulheres durante a gestação foi feita com o auxílio da curva de IMC para a idade gestacional (IG) proposta por Atalah (1997).

Os dados antropométricos dos recém-nascidos foram obtidos dos registros hospitalares, tendo sido aferidos de acordo com o protocolo-padrão dos dois hospitais.

#### 4.2.3 Determinação da glicemia capilar

O aparelho utilizado para a determinação da glicemia capilar foi o glicosímetro modelo *Accu-Chek Advantage II*® (*Roche diagnostics*), com tiras de teste *Advantage II*, lancetador *Accu-Chek Softclix Pro*, lancetas *Accu-Chek Softclix Pro*, monitor *Advantage*, tira de checagem, solução controle *Advantage II*. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador bem treinado, para conseguir-se qualidade consistente de operação e minimizar a variabilidade interoperador.

##### 4.2.3.1 Técnica de glicemia capilar

A glicemia capilar foi realizada em todas as 654 gestantes, sendo sua dosagem feita uma hora após a ingestão de 50g de glicose anidra (glutol®) dissolvidos em 200ml de água, por via oral, não se ultrapassando o tempo máximo de cinco minutos para ingestão e com a paciente em repouso e sem fumar no intervalo entre a ingestão e a coleta, de acordo com os critérios da ADA (2004). A realização do teste foi independente do horário da última refeição.

Com o auxílio do lancetador Softclix Pro, uma gota de sangue foi obtida através da perfuração da região lateral da polpa digital de uma das mãos, com lancetas estéreis. Essa amostra de sangue foi aplicada na curva de conforto na lateral da tira-teste, que foi introduzida previamente no monitor *Accu-Chek Advantage II*, sendo a medição finalizada em 26 segundos. O resultado da glicemia apareceu no visor em mg/dl.

#### QUADRO 4

Especificações do glicosímetro empregado (*Advantage II*)

| <b>Princípio de medição</b> | <b>Glicose desidrogenase, indicada a partir de meios amperimétricos</b>                           |
|-----------------------------|---|
| Faixa de medição            | 10 – 600 mg/dl (0,56 – 33,3 mmol/L )  |
| Tempo de medição            | 26 segundos   |
| Temperatura ambiente        | + 14º C (57º F) até + 40º (104º F)  |
| Calibração                  | <i>Chip</i> de código específico para o lote de tiras incluído em cada frasco das tiras de teste. |
| Volume das amostras         | 4 µl  |
| Material das amostras       | Sangue capilar, neonatal, venoso ou arterial  |

O sistema *Accu-Chek Advantage* é usado para a determinação quantitativa de glicose na amostra de sangue capilar, utilizando-se as tiras de teste *Advantage II* projetadas para essa finalidade e composto de dois eletrodos de paládio, montados ao longo de uma tira de suporte, revestidos de película reativa na área de aplicação do sangue. Essa película azul delimita a área de dosagem e uma janela de proteção cobre a composição química de glicose

desidrogenase. O sangue é coletado para a tira através de ação capilar (*Roche Diagnostics*).

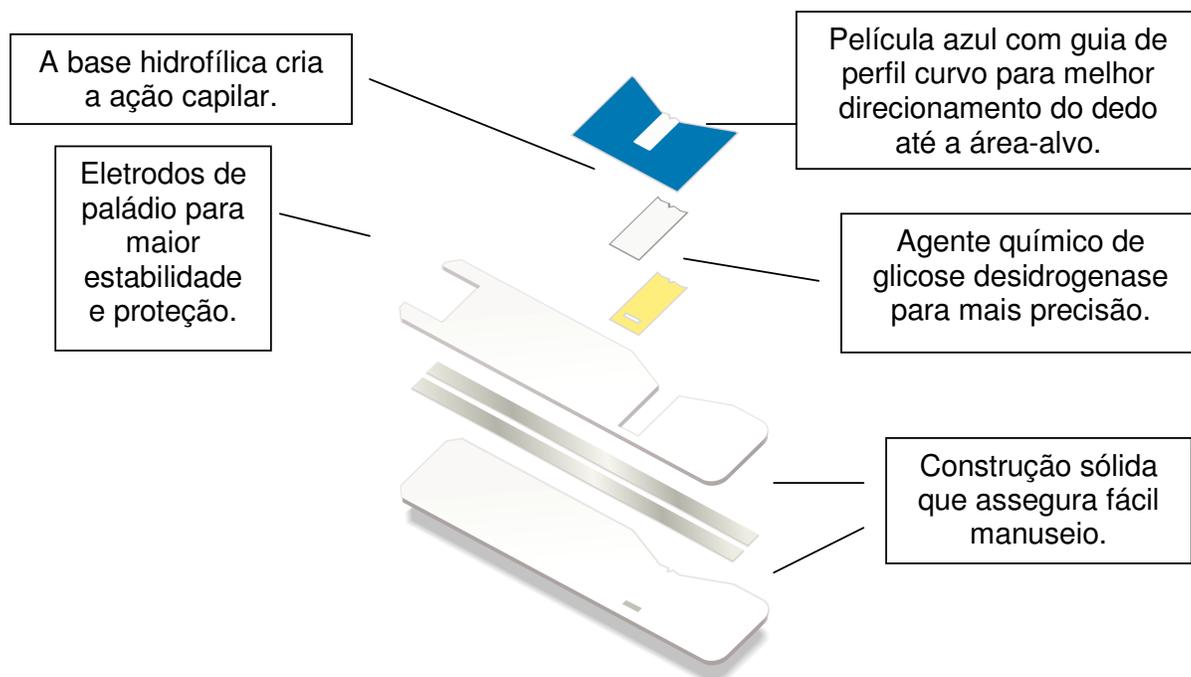


FIGURA 3 – Composição das tiras de teste.

#### 4.2.3.2 Princípio do procedimento

A concentração de glicose na amostra de sangue capilar é determinada a partir de meios amperimétricos: a glicose é oxidada na área de reação da tira de teste pela glicose desidrogenase (corante de glicose óxido-redutase), durante a qual se efetua a redução de hexacianoferrato (III) para hexa (II). O hexacianoferrato (II) produzido pela reação é reoxidado por um dos eletrodos contendo paládio. O fluxo de elétrons liberado é proporcional à concentração de glicose da amostra, sendo medido pelo monitor *Advantage*.

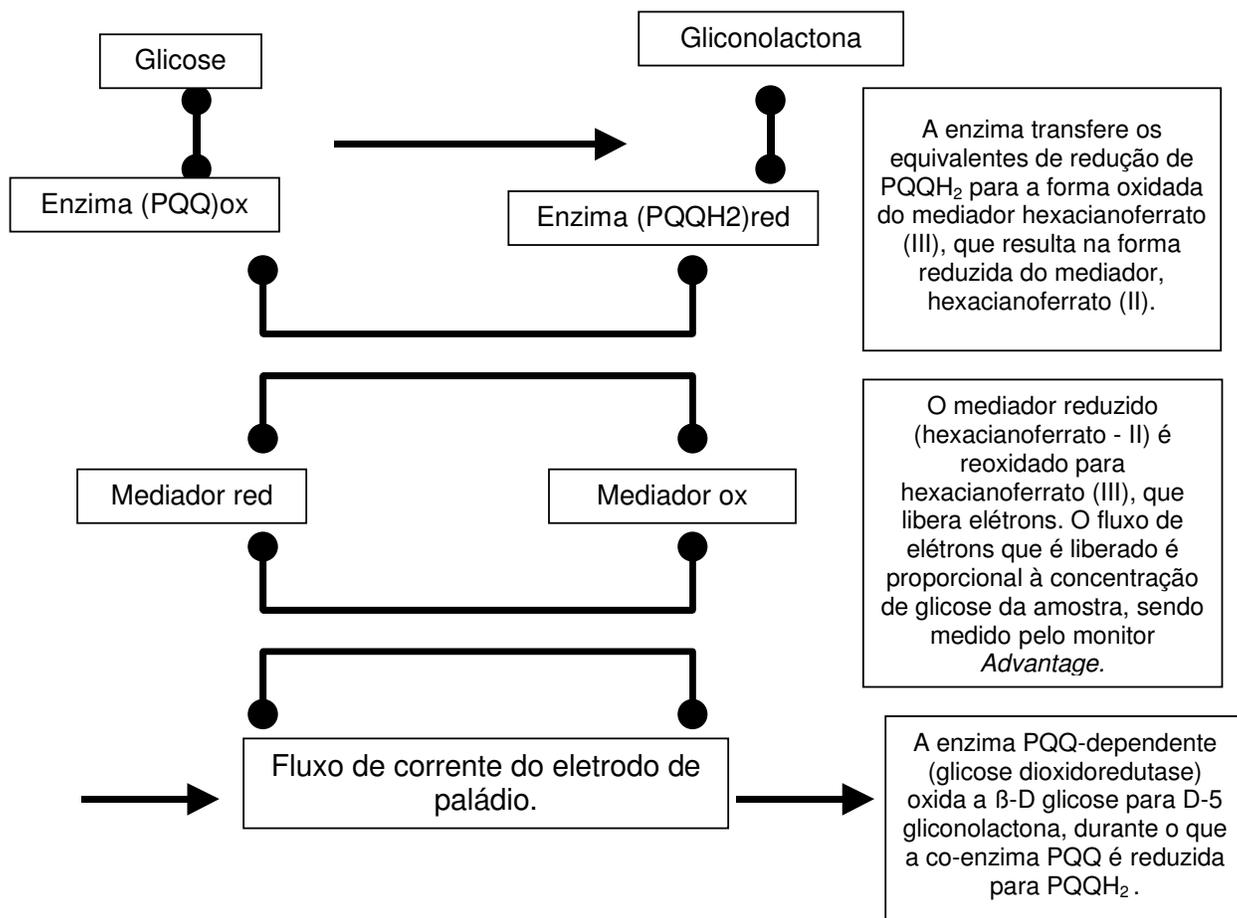


FIGURA 4 – Princípio do teste para determinação da glicemia capilar no sistema do glicosímetro *Accu-check Advantage II*.

#### 4.2.3.3 Determinação da glicemia plasmática

Concomitantemente à glicemia capilar, em uma amostra probabilística sistemática foram colhidos 5ml de sangue venoso periférico utilizando-se o sistema a vácuo (vacutainer BD ®), com tubo contendo fluoreto de sódio 7,5mg e EDTA 15mg, resfriado e posteriormente encaminhado a um laboratório de

análises clínicas do setor privado com certificado ISO – 9002, para separação do plasma e dosagem da glicemia por método colorimétrico enzimático - química seca (*Merck diagnostics*), utilizando-se o equipamento Vitros 250 Johnson.

#### a) Princípio do procedimento

Adicionou-se uma gota da amostra de sangue do paciente em uma lâmina constituída por um elemento analítico de múltiplas camadas e envolvido num suporte transparente de poliéster. A amostra foi uniformemente distribuída pela camada de difusão para as camadas subjacentes.

A oxidação da glicose da amostra é catalisada pela glicose oxidase para formar o peróxido de hidrogênio e gluconato. Essa reação é seguida por um acoplamento oxidativo e catalisada pela peroxidase na presença de precursores de corante para produzir um corante. A intensidade do corante é medida pela luz refletida.

Reagente utilizado: reativo seco GLU Johnson CAT 1707801.

#### 4.2.4 Método estatístico

O cálculo amostral empregado foi realizado com o auxílio do programa Epi-info 6.04 (DEAN *et al.*, 1996), levando-se em consideração o intervalo de confiança 95% e poder de 20%, sendo a razão não-exposto/exposto 5:1, a freqüência da macrossomia, no grupo não exposto, de 5% e o percentual

da macrosomia entre expostos de 15% (CUNNINGHAM *et al.*, 2000). Foram encontradas 498 pacientes.

Para as análises estatísticas, adotou-se a glicose como uma variável contínua, dividindo-se os resultados obtidos para os valores de uma hora do teste de rastreamento com 50g em três intervalos  $<100$  a  $\geq 140$ mg/dl, a exemplo de Kieffer *et al.* (1999). Essas categorias propiciaram o meio conveniente para exibirem-se os resultados e facilitar comparações das características maternas e resultados neonatais segundo a distribuição dos valores da glicemia capilar. As gestantes foram apresentadas nas seguintes categorias:  $< 100$ mg/dl,  $100-139$ mg/dl,  $\geq 140$ mg/dl e foram comparadas para várias características.

Para comparação entre os grupos rastreamento negativo e positivo, foram utilizados os testes t de Student com o teste de Levine para igualdade das variâncias, para a comparação das médias das variáveis numéricas, e o qui-quadrado de Pearson para comparação das proporções das variáveis categóricas.

Para análise da associação das características maternas e resultados neonatais segundo o nível da glicemia capilar de cada categoria, foi usada a análise de variância para avaliação das diferenças significantes entre as médias das variáveis numéricas, complementada pelo teste de Tukey com ajuste do nível alfa para múltiplas comparações. Análise de co-variância foi empregada para comparar as médias entre as categorias da glicemia capilar após ajuste para co-variáveis. O teste de tendência de Cochran-Armitage avaliou as diferenças significantes entre as proporções das variáveis categóricas.

A regressão linear múltipla determinou se havia relação linear significativa entre os valores da glicemia capilar materna, usada como uma variável contínua, e o peso ao nascer dos recém-nascidos após ajuste para outros preditores.

Para avaliar a associação entre os valores da glicemia materna e a incidência de GIG e AIG, após ajuste para os mesmos preditores do modelo linear, empregou-se a análise de regressão logística múltipla.

Adotou-se, ainda, o teste do qui-quadrado para avaliar a existência de associação entre os grupos rastreamento positivo e negativo e a presença de GIG e AIG (duas variáveis categóricas). Quando a frequência esperada em uma das caselas da tabela 2 x 2 foi inferior a cinco, utilizou-se o teste exato de Fisher.

O nível de significância aceitável em todos os testes foi  $p < 0,05$ .

O banco de dados e a análise estatística foram feitos com o auxílio do programa SSPS 10.0.

# **5 RESULTADOS**

Durante todo o estudo, foram avaliadas 654 grávidas. Destas, 63 foram excluídas da análise estatística: 22 preencheram os critérios para o diagnóstico de diabetes gestacional (NDDG, 1979); oito apresentaram rastreamento com glicemia capilar  $\geq 185\text{mg/dL}$  (GALERNEAU; INZUCCHI, 2004; METZGER; COUSTAN, 1998), totalizando prevalência de DMG neste estudo de 4,58%; 14 foram diagnosticadas como intolerantes à glicose (NDDG, 1979); 12 possuíam dados incompletos; duas desistiram e não esperaram o tempo de uma hora para a realização da glicemia capilar; três tiveram diagnóstico de pré-eclâmpsia e duas exibiam gravidez gemelar. A amostra para análise estatística foi composta de 591 gestantes.

As gestantes com rastreamento positivo apresentaram média de idade significativamente mais avançada, glicemia capilar média mais elevada e média de estatura baixa (TAB. 1).

TABELA 1

Comparação entre as características das gestantes dos grupos de rastreamento negativo (n= 465) e rastreamento positivo (n= 126), Caratinga-MG, 2005–2006

|                                  | <b>Rastreamento Negativo</b> | <b>Rastreamento Positivo</b> | <b>P**</b> |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------|
| Idade (anos)                     | 24,63 (± 5,69)               | 27,52 (± 5,94)               | <0,0001    |
| Peso (Kg)                        | 65,62 (± 11,24)              | 65,99 (± 11,75)              | NS         |
| Estatura (cm)                    | 158 (± 6,30)                 | 156 (± 6,45)                 | 0,02       |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )         | 26,19 (± 4,11)               | 26,78 (± 4,09)               | NS         |
| IG rastreamento (semanas)        | 30,32 (± 4,71)               | 30,67 (± 4,21)               | NS         |
| Glicemia capilar (mg/dL)         | 111,51 (± 15,19)             | 156,05 (± 12,57)             | <0,0001    |
| Paridade (%)                     |                              |                              |            |
| 0                                | 52,25                        | 44,44                        |            |
| 1                                | 28,17                        | 27,77                        |            |
| > 1                              | 19,56                        | 27,77                        | NS         |
| Macrossômicos anteriores (%) *   | 3,87                         | 6,34                         | NS         |
| Natimortos anteriores (%)        | 4,30                         | 0,80                         | NS         |
| Antecedentes diabetes família(%) | 38,50                        | 45,23                        | NS         |
| DMG prévio (%)                   | 1,07                         | 1,58                         | NS         |
| Tipo de parto (%)                |                              |                              |            |
| Cesáreo                          | 52,26                        | 56,35                        |            |
| Vaginal                          | 47,74                        | 43,65                        | NS         |

Dados são (%) ou média ± desvio-padrão (DP).

Rastreamento negativo: glicemia capilar uma hora após 50g de glútol <140mg/dl.

Rastreamento positivo: glicemia capilar uma hora após 50g de glútol ≥ 140mg/dl.

\* Macrossomia anterior definida como peso ao nascimento ≥ 4.000g.

\*\* Para rastreamento negativo *versus* positivo: variáveis numéricas - teste t (teste de Levene para igualdade de variâncias).

Variáveis nominais: qui-quadrado de Pearson.

A média de idade (anos) foi acentuadamente mais alta no grupo do rastreamento positivo ( $p < 0,0001$ ) - (GRÁF. 1). Em relação à média da estatura, esta se apresentou mais alta no grupo do rastreamento negativo ( $p=0,02$ ) (GRÁF. 2). A variância de idade e estatura para cada grupo foi equivalente ( $p=0,24$  e  $p=0,59$ , respectivamente). Para as demais variáveis, não houve diferença estatisticamente significativa, mostrando que os dois grupos são homogêneos para a maioria das características.

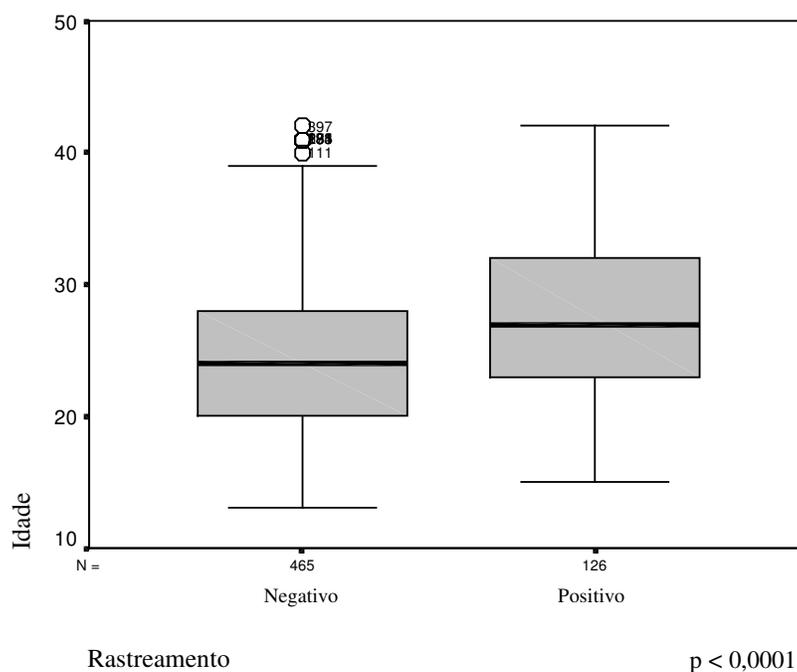


GRÁFICO 1 - Comparação entre as médias de idade materna segundo teste de rastreamento das gestantes com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006.

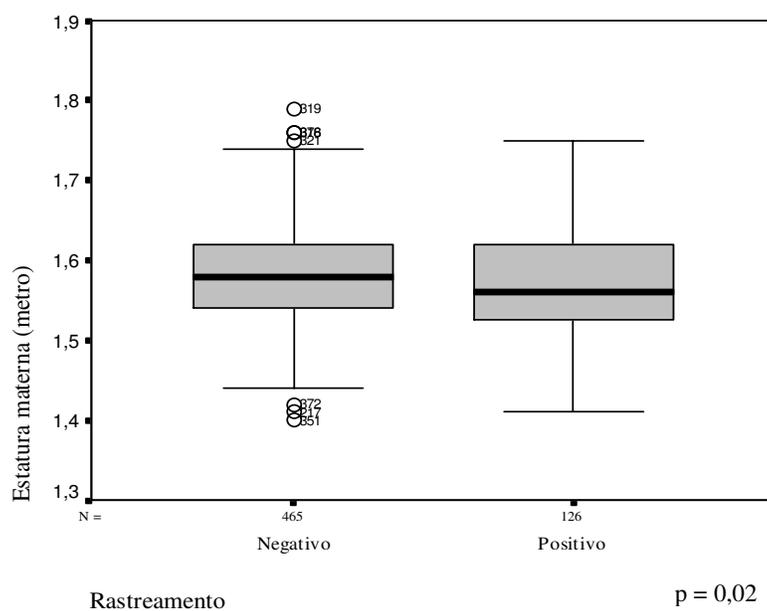


GRÁFICO 2 - Comparação entre as médias de estatura materna segundo teste de rastreamento das gestantes com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006.

A média da glicemia capilar (mg/dl) foi significativamente mais alta no grupo do rastreamento positivo em relação ao grupo do rastreamento negativo ( $p < 0,0001$ ). A variância da glicemia capilar para cada grupo também foi estatisticamente diferente ( $p = 0,02$ ), ou seja, a glicemia capilar diferencia os grupos rastreamento negativo e positivo (GRÁF. 3).

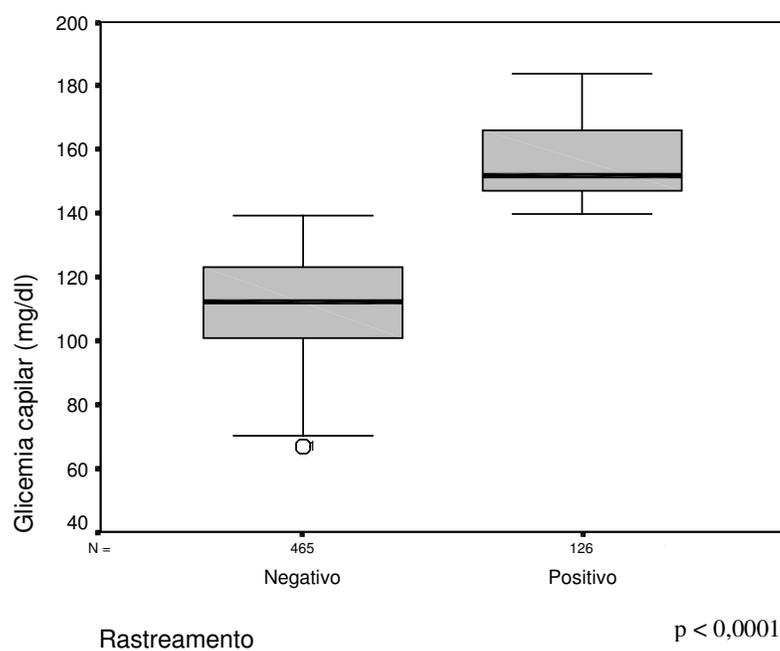


GRÁFICO 3 – Comparação entre as médias da glicemia capilar segundo teste de rastreamento das gestantes com 50g de glutol, Caratinga-MG , 2005–2006.

A distribuição dos valores da glicemia capilar na amostra foi 17,0% para a categoria < 100mg/dl, 61,5% para 100-139mg/dl e 21,3% para no mínimo 140mg/dl. As gestantes com níveis de glicose  $\geq$  140mg/dl tiveram média de estatura significativamente menor em relação às outras categorias. A idade materna aumentou expressivamente em cada categoria sucessiva dos valores glicêmicos. Não houve marcante associação entre história familiar de diabetes e níveis glicêmicos, apesar do percentual aumentar sucessivamente em cada categoria. O aumento do nível da glicemia capilar foi associado a maior percentual de múltiparas (TAB. 2).

TABELA 2

Características maternas segundo o nível da glicemia capilar uma hora após teste de rastreamento com 50g de glútol, Caratinga-MG, 2005-2006

| Características              | Glicemia Capilar (mg/dl) |                       |                   | P            |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|--------------|
|                              | < 100<br>(n= 101)        | 100 – 139<br>(n= 364) | ≥ 140<br>(n= 126) |              |
| Valor da glicose (mg/dl)     | 90,24 (± 1,07)           | 117,41 (± 0,56)       | 156,05 (± 0,96)   | < 0,0001 *   |
| Peso (Kg)                    | 66,84 (± 1,13)           | 65,28 (± 0,59)        | 65,99 (± 1,01)    | NS           |
| Estatura (cm)                | 159 (± 0,60)             | 157 (± 0,30)          | 156 (± 0,60)      | 0,01 **      |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )     | 26,30 (± 0,40)           | 26,17 (± 0,21)        | 26,78 (± 0,36)    | NS           |
| Idade (anos)                 | 23,70 (± 0,57)           | 24,89 (± 0,30)        | 27,52 (± 0,51)    | < 0,0001 *** |
| IG ao rastreamento (semanas) | 38,90 (± 0,18)           | 38,94 (± 0,97)        | 38,87 (± 0,16)    | NS           |
| Antec.diabetes fam(%)        | 34,7                     | 39,6                  | 45,2              | NS           |
| Multiparidade (%)            | 17,9                     | 20,0                  | 27,8              | 0,04         |
| Macrossomia (%)              | 3,0                      | 4,1                   | 6,3               | NS           |
| Natimorto (%)                | 5,0                      | 4,1                   | 0,8               | NS           |
| DMG (%)                      | -                        | 1,4                   | 1,6               | NS           |
| Cesariana (%)                | 46,5                     | 53,8                  | 56,3              | NS           |

Dados são (%) ou média ± DP.

Para variáveis numéricas: análise de variância; teste de Tukey para múltiplas comparações (p<0,05).

Para variáveis categóricas: Cochran-Armitage teste.

\* Todas as médias são significativamente diferentes de todas as outras categorias.

\*\* As médias são significativamente diferentes entre as categorias < 100 e ≥ 140.

\*\*\* As médias das categorias < 100 e 100-139 são significativamente diferentes daquelas da categoria ≥ 140.

A glicemia capilar como variável numérica ou contínua não sofreu variação com o IMC das gestantes, porém, quando se avaliou o estado nutricional das gestantes com auxílio da curva de IMC para idade gestacional, notou-se diferença significativa da concentração média da glicemia capilar entre as categorias do IMC (TAB. 3), sendo essa média mais alta nas gestantes com sobrepeso em relação à categoria baixo peso ( $p=0,02$ ). A variância da glicemia capilar foi equivalente nos quatro grupos ( $p= 0,75$ ) - (GRÁF. 4).

TABELA 3

Distribuição da glicemia capilar após teste de rastreamento com 50g de glútol de acordo com a classificação do índice de massa corporal (ATALAH, 1997),

Caratinga-MG, 2005-2006

|            | <b>Glicemia capilar<br/>(mg/dl)</b> | <b><i>p</i><sup>*</sup></b> |
|------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Baixo peso | 115,97 ( $\pm 1,93$ )               |                             |
| Eutrófico  | 122,28 ( $\pm 1,41$ )               | 0,02 **                     |
| Sobrepeso  | 123,59 ( $\pm 2,10$ )               |                             |
| Obesidade  | 122,30 ( $\pm 3,29$ )               |                             |

Dados são média  $\pm$  DP.

\* Análise de variância; teste de Tukey para múltiplas comparações ( $p < 0,05$ ).

\*\* A média da glicemia capilar da categoria baixo peso é estatisticamente diferente das categorias eutrófico e sobrepeso.

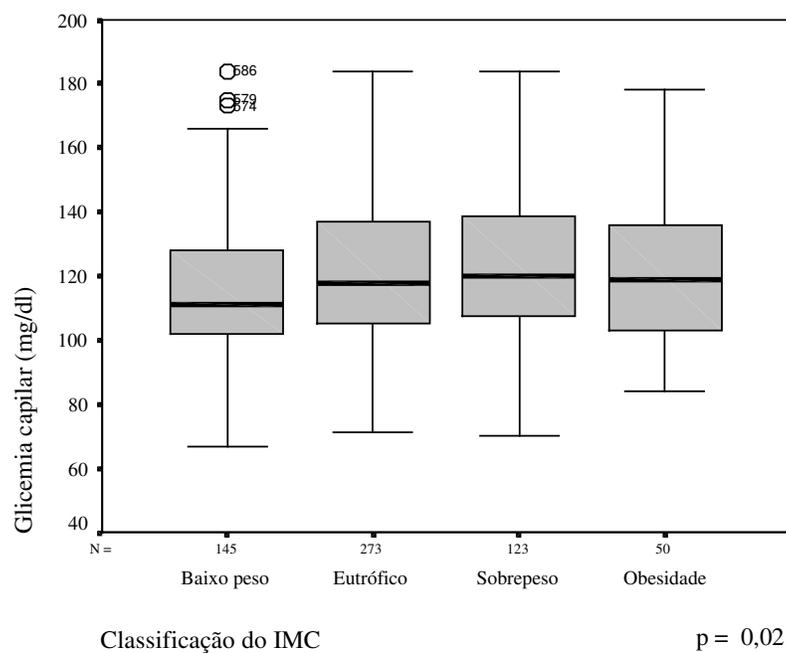


GRÁFICO 4 - Comparação entre as médias da glicemia capilar das gestantes após teste de rastreamento com 50g de glutol segundo classificação do índice de massa corporal (IMC), Caratinga-MG, 2005-2006.

Quando se avaliou a prevalência de fatores de risco para diabetes gestacional, somente a idade diferiu entre os grupos, sendo maior o número de gestantes do rastreamento positivo com idade  $\geq 25$  anos (62,4 *versus* 46,4% do rastreamento negativo), diferença estatisticamente significativa (*test t*;  $p=0,001$ ).

Ao se correlacionar a média da glicemia capilar com a idade das gestantes, houve significância estatística, mostrando média de glicose mais alta nas gestantes com idade  $\geq 25$  anos (TAB. 4).

TABELA 4

Concentração média da glicemia capilar das gestantes após teste de rastreamento com 50g de glutol por idade, Caratinga-MG, 2005–2006

| <b>Idade (anos)</b> | <b>Glicemia (mg/dl)</b> | <b>P*</b> |
|---------------------|-------------------------|-----------|
| < 25 anos           | 116,68 ( $\pm$ 22,34)   | 0,0002    |
| $\geq 25$ anos      | 125,08 ( $\pm$ 23,68)   |           |

Dados são média  $\pm$  DP.

\* Teste t.

Para avaliação da concordância dos resultados da glicemia capilar com a glicemia venosa, utilizou-se a correlação bivariada de Pearson. A média dos valores da glicemia capilar foi significativamente mais alta do que a da glicemia plasmática ( $p < 0,0001$ ). O coeficiente de correlação entre plasma e capilar (0,939) mostrou correlação muito marcante (TAB. 5), também evidenciada no GRÁF. 5. O valor de 140 mg/dl da glicemia plasmática corresponde a 156 mg/dl da glicemia capilar.

TABELA 5

Correlação entre a glicemia capilar e venosa das gestantes após teste de rastreamento com 50g de glutol (n=73), Caratinga-MG, 2005–2006

| Glicemia (mg/dl) | Média  | DP    | $p$      | Coefficiente |
|------------------|--------|-------|----------|--------------|
| Capilar          | 123,38 | 23,02 | < 0,0001 | 0,939        |
| Venosa           | 110,05 | 25,10 |          |              |

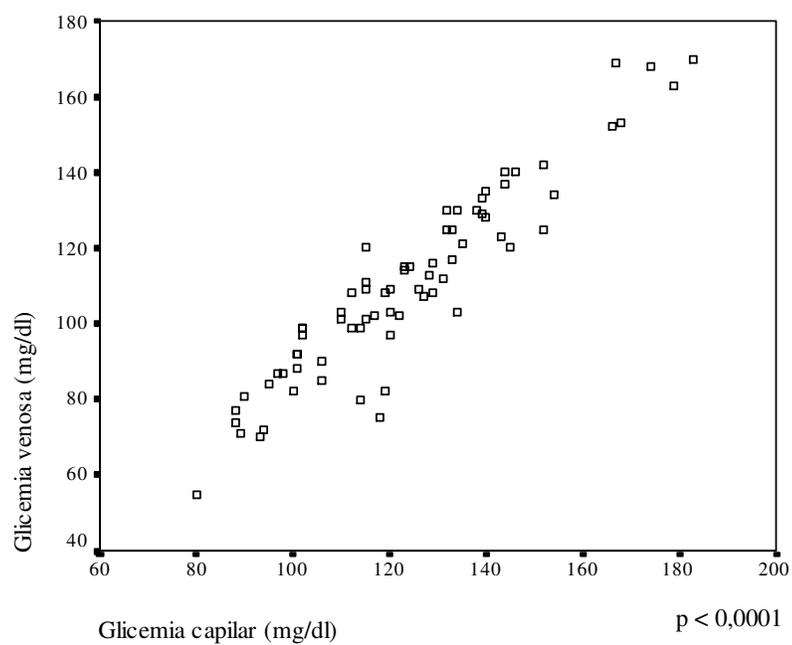


GRÁFICO 5 – Correlação entre a Glicemia capilar e a glicemia venosa após teste de rastreamento com 50g de glutol, em gestantes, Caratinga-MG, 2005-2006.

A média do peso (g) dos recém-nascidos foi significativamente mais alta no grupo do rastreamento positivo em relação ao grupo com rastreamento negativo (TAB. 6).

TABELA 6

Características dos recém-nascidos: comparação entre os grupos de rastreamento negativo (n=465) e rastreamento positivo (n=126), Caratinga-MG, 2005-2006

|                         | <b>Rastreamento negativo</b> | <b>Rastreamento positivo</b> | <b>p*</b> |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|
| Peso (g)                | 3190,9 ( $\pm$ 446,0)        | 3368,0 ( $\pm$ 424,7)        | < 0,0001  |
| Estatura (cm)           | 50,05 ( $\pm$ 2,19)          | 50,29 ( $\pm$ 1,93)          | NS        |
| Sexo (n/%)              |                              |                              |           |
| Feminino                | 240 (51,6)                   | 66 (52,4)                    | NS        |
| Masculino               | 225 (48,4)                   | 60 (47,6)                    |           |
| Perímetro cefálico (cm) | 34,34 ( $\pm$ 1,72)          | 34,44 ( $\pm$ 1,62)          | NS        |
| Perímetro torácico(cm)  | 33,22 ( $\pm$ 1,82)          | 33,44 ( $\pm$ 1,71)          | NS        |

Dados são n (%), ou média  $\pm$  DP.

Rastreamento negativo: glicemia capilar uma hora após 50g de glutol <140mg/dl.

Rastreamento positivo: glicemia capilar uma hora após 50g de glutol  $\geq$  140mg/dl.

\* Para rastreamento negativo vs positivo: variáveis numéricas - teste t (teste de Levene para igualdade de variâncias).

Variáveis nominais: qui-quadrado de Pearson

O GRÁF. 6 mostra que a média do peso dos recém-nascidos foi maior no grupo do rastreamento positivo ( $p < 0,0001$ ), porém a variância do peso para cada grupo é equivalente ( $p = 0,97$ ).

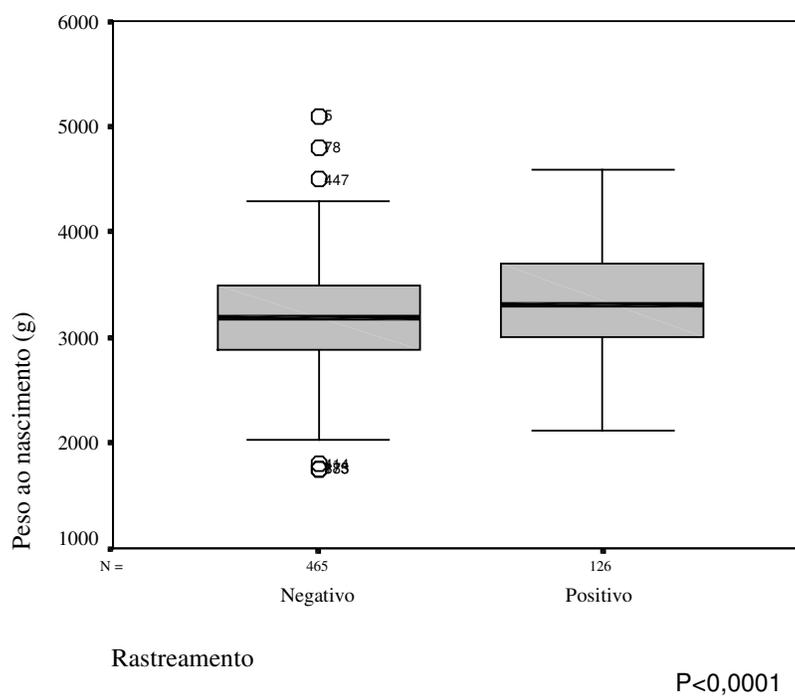


GRÁFICO 6 – Média de peso ao nascer dos recém-nascidos segundo teste de rastreamento com 50g de glútol, Caratinga-MG, 2005-2006.

Houve acentuada relação entre os valores da glicemia capilar materna e a média do peso ao nascimento, ambos antes e após ajustes para idade gestacional e outras potenciais co-variáveis do crescimento fetal (TAB. 7).

O efeito do ajuste para a idade gestacional foi o aumento da média do peso ao nascer em todas as categorias. O efeito do ajuste do peso para outras co-variáveis foi a redução do peso ao nascer somente na categoria  $> 140\text{mg/dl}$ , com a permanência da significância estatística. Houve marcante tendência a aumento do percentual de GIG com a elevação do nível da glicemia capilar.

TABELA 7

Peso ao nascimento segundo o nível da glicemia capilar materna uma hora após teste de rastreamento com 50g de glutol, Caratinga-MG, 2005-2006

| Peso ao nascimento                  | Glicemia capilar (mg/dl) |                       |                   | p          |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|------------|
|                                     | < 100<br>(n= 101)        | 100 – 139<br>(n= 364) | ≥ 140<br>(n= 126) |            |
| Peso (g) ao nascer não ajustado     | 3180,8 (± 43,9)          | 3193,7 (± 23,1)       | 3368,0 (± 39,3)   | < 0,0001** |
| Peso (g) ajustado para a IG         | 3182,3 (± 41,6)          | 3195,0 (± 21,9)       | 3371,7 (± 37,2)   | < 0,0001** |
| Peso (g) ajustado para covariáveis* | 3184,3 (± 40,5)          | 3196,0 (± 21,2)       | 3358,7 (± 36,7)   | < 0,0001** |
| GIG (%)                             | 16,8                     | 14,3                  | 35,7              | < 0,0001   |
| AIG (%)                             | 83,2                     | 85,7                  | 64,3              | 0,001      |

Dados são (%) ou média ± DP.

Para variáveis numéricas: análise de variância (variâncias para cada categoria são equivalentes).

Teste de Tukey para múltiplas comparações (p < 0,05).

Para variáveis categóricas: teste de tendência de Cochran-Armitage

Para ajuste das variáveis: análise de co-variância; variâncias para cada categoria são constantes; 0,90 < p < 0,97.

\*Peso ajustado para idade gestacional, IMC, idade materna, história familiar de diabetes, paridade, antecedentes de macrosomia, natimorto e DMG.

\*\*A média do peso ao nascer da categoria ≥ 140 mg/dl é significativamente diferente daquelas das categorias < 100 e 100-139mg/dl.

O nível de glicemia capilar materna foi significativamente associado à média do peso ao nascer e à probabilidade de se ter um recém-nascido GIG ou AIG, antes e após ajuste para os efeitos da idade materna, IMC, multiparidade, antecedentes de macrossomia, natimorto e DMG (TAB. 8). Cada 10mg/dl de aumento no valor da glicemia capilar, a partir do valor de 140mg/dl, resulta em aumento de 87,58g na média do peso ao nascer, após ajuste para co-variáveis. Cada 10mg de aumento no valor da glicose, a partir de 140 mg/dl, também foi associado ao aumento de 85% na *odds ratio* (OR) ajustada para se ter um recém-nascido GIG e diminuição de 47% na *odds ratio* ajustada para se ter um recém-nascido AIG.

TABELA 8

Associação da glicemia capilar materna uma hora após teste de rastreamento  
com 50g de glutol e peso ao nascer, Caratinga-MG, 2005-2006

| Resultados                           | Regressão Linear |             |          | Regressão Logística |             |
|--------------------------------------|------------------|-------------|----------|---------------------|-------------|
|                                      | Coefficiente B   | erro-padrão | p        | OD                  | IC 95%      |
| Peso (g) ao nascer não ajustado      | 95,73            | 29,45       | 0,001    | -                   | -           |
| Peso (g) ao nascer ajustado para IG  | 97,76            | 27,89       | < 0,0001 | -                   | -           |
| Peso (g) ajustado para covariáveis * | 87,58            | 26,96       | 0,001    | -                   | -           |
| GIG não ajustado                     | -                | -           | < 0,0001 | 1,95                | 1,38 – 2,75 |
| GIG ajustado para co-variáveis **    | -                | -           | 0,001    | 1,85                | 1,30 – 2,63 |
| AIG não ajustado                     | -                | -           | < 0,0001 | 0,51                | 0,36 – 0,72 |
| AIG ajustado para co-variáveis **    | -                | -           | 0,001    | 0,53                | 0,38 – 0,74 |

Coefficiente B é relatado para cada 10mg/dl de aumento na glicemia capilar.

Odds Ratio é para cada 10mg/dl de aumento na glicemia capilar.

\* Co-variáveis incluem idade materna, paridade, IMC materno, história familiar de diabetes, antecedentes de macrossomia, natimorto e DMG, idade gestacional ao nascimento.

\*\* Co-variáveis incluem todas estas, exceto idade gestacional ao nascimento.

IC – intervalo de confiança

A idade gestacional ao nascimento contribuiu tanto quanto os valores da glicemia capilar para a variação na média do peso ao nascer ( $p < 0,0001$ ). O IMC materno e os antecedentes obstétricos de macrosomia foram também significativamente associados à média do peso ao nascer (TAB. 9).

TABELA 9

Co-variáveis associadas à média do peso ao nascer pela regressão linear,  
Caratinga-MG, 2005-2006

|                      | <b>Coefficiente B</b> | <b>Erro-padrão</b> | <b><i>p</i></b> |
|----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|
| IMC                  | 22,25                 | 4,08               | < 0,0001        |
| Macrossomia anterior | 280,4                 | 82,0               | 0,001           |
| IG nascimento        | 77,46                 | 9,05               | < 0,0001        |

A  $OR=1,08$  é a medida de associação entre IMC materno e macrossomia, já ajustada para valores da glicemia capilar e paridade;  $OR=1,25$  é a medida de associação entre paridade e macrossomia, já ajustada para IMC materno e valores da glicemia capilar;  $OR=1,85$  é a medida de associação entre valores da glicemia capilar e macrossomia, já ajustada para IMC materno e paridade (TAB. 10).

As chances de uma gestante com glicemia  $\geq 140\text{mg/dl}$  ter um recém-nascido GIG (macrossômico) é 1,85 vez a chance de uma gestante com glicemia  $< 140\text{mg/dl}$ , se ambas apresentarem o mesmo IMC e paridade, ou seja, o IMC materno, a paridade e valores da glicemia capilar são preditores independentes de macrossomia (TAB. 10).

TABELA 10

Associação entre exposição (características maternas) e efeito (macrossomia),  
Caratinga-MG, 2005-2006

| <b>Associação entre macrossomia e</b> | <b>Já ajustada para</b>                  | <b>OR</b> | <b>IC 95%</b> | <b>p*</b> |
|---------------------------------------|--|-----------|---------------|-----------|
| IMC materno                           | Paridade, valores da glicemia capilar    | 1,08      | 1,03 – 1,13   | 0,002     |
| Paridade                              | IMC materno, valores da glicemia capilar | 1,25      | 1,03 – 1,51   | 0,024     |
| Valores da glicemia capilar           | IMC materno, paridade                    | 1,85      | 1,30 – 2,63   | 0,001     |

\* Regressão Logística Múltipla

A macrossomia foi diagnosticada em 114 recém-nascidos (19,3%), com mais prevalência no grupo do rastreamento positivo, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Esses resultados estão apresentados no GRÁF. 7.

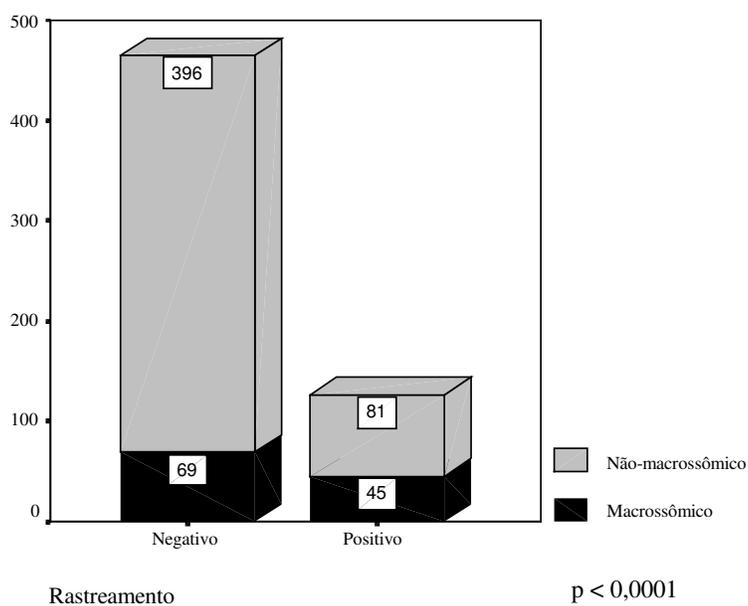


GRÁFICO 7 - Distribuição dos recém-nascidos macrossômicos segundo teste de rastreamento com 50 g de glútol, Caratinga-MG, 2005-2006.

Para avaliação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do teste de rastreamento 50g de glutol utilizando-se a glicemia capilar para predizer a ocorrência de fetos grandes para a idade gestacional, utilizou-se uma tabela 2x2 (TAB. 11 ).

As chances de uma gestante ter um recém-nascido macrossômico quando apresentar rastreamento positivo é 3,18 vezes a das gestantes com rastreamento negativo (OR=3,18). Quando se ajusta a OR para co-variáveis potenciais para o crescimento fetal (IMC, história familiar de diabetes, paridade) usando-se a regressão logística, mantém-se a mesma associação entre rastreamento e peso do recém-nascido conforme idade gestacional ( $p < 0,0001$ ). O risco das gestantes com rastreamento positivo terem um recém-nascido macrossômico é 2,41 vezes o daquelas com rastreamento negativo (RR= 2,41).

TABELA 11

Distribuição dos recém-nascidos grandes para a idade gestacional  
de acordo com o teste de rastreamento com 50g de glicose,  
Caratinga-MG, 2005-2006

|                       | GIG       |           | Total      | p*     |
|-----------------------|-----------|-----------|------------|--------|
|                       | Sim       | Não       |            |        |
| Rastreamento negativo | 69 (60,5) | 396 (83)  | 465 (78,7) | 0,0001 |
| Rastreamento positivo | 45 (39,5) | 81 (17,0) | 126 (21,3) |        |
| Total                 | 114 (100) | 477 (100) | 591 (100)  |        |

Dados são n (%)

\* Teste exato de Fisher

Sensibilidade: 39,5%; Especificidade: 83%; Valor preditivo positivo (VPP): 36%; Valor preditivo negativo (VPN): 85%; Falso-positivos: 17%; Falso-negativos: 60,5%.

*odds ratio* bruta = 3,18 (IC 95%= 1,99 – 5,10).

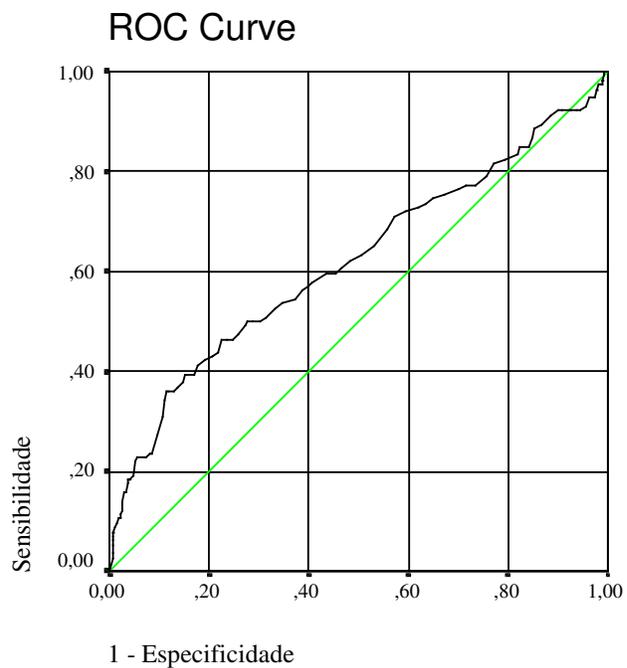
*odds ratio* ajustada para co-variáveis = 2,95 (IC 95%= 1,87 – 4,67).

Risco Relativo = 2,41 (IC 95%= 1,74 – 3,31).

Para avaliação do melhor ponto de corte da glicemia capilar para prever recém-nascidos GIG, empregou-se a curva ROC dos valores da glicemia capilar após sobrecarga com 50g de glicose. Ao observar a curva ROC deste estudo (GRÁF.8), verificou-se que ela tem poder discriminatório pouco significativo, pois está relativamente próxima da diagonal, não se encontrando claramente o ponto mais próximo do canto superior esquerdo do gráfico.

A área sob a curva ROC = 0,620 mostra certo comprometimento da acurácia do teste de rastreamento, pois esse valor é muito próximo de 0,5, ou seja, o teste de rastreamento com 50g tem pouco poder discriminatório para prever a ocorrência de macrossomia (GRÁF. 8).

O ponto de corte mais adequado para esse teste foi 146,5mg/dl, mostrando sensibilidade de 36% e especificidade de 88,7%. O VPP foi de 42% e o VPN de 85%.



Área sob a curva ROC= 0,620. Intervalo de confiança 95% = 0,556 – 0,683.  $p < 0,0001$ .

GRÁFICO 8 – Curva ROC dos valores de uma hora do teste de rastreamento com 50g de glutol utilizando-se a glicemia capilar para predizer macrossomia, Caratinga-MG, 2005-2006.

# **6 COMENTÁRIOS**

Dissertar sobre um tema tão amplo como diabetes, suas repercussões sobre o feto e a possibilidade de se identificar uma dessas repercussões por meio de um método diagnóstico prático e de fácil acesso para as gestantes leva a refletir sobre a grande evolução da Medicina nos últimos anos. Vale assinalar que o século XX foi significativo para a mulher diabética, pois houve melhora na sua fertilidade, redução do número de abortamentos e dos óbitos maternos e fetais, evolução somente possível com o advento da insulino-terapia em 1921 (LANDON; GABBE, 1994). Desde então, os esforços continuaram com o intuito de se fazer um diagnóstico precoce e iniciar-se controle metabólico materno adequado, minimizando, assim, os agravos maternos e perinatais (CUNNINGHAM *et al.*, 2000).

Neste estudo, avaliou-se uma população carente, em sua grande maioria moradora da região rural, que possui acesso restrito a programas de saúde devido a limitações tanto do ponto de vista econômico como de mobilização até os laboratórios. Considerando-se essa característica, utilizou-se o teste de rastreamento com 50g de glicose (O'SULLIVAN *et al.*, 1973), adotando-se a metodologia da glicemia capilar, por ser um método econômico, simples e conveniente, já que pode ser realizado no próprio consultório (JAKOBI, 2003).

Vários estudos mostram a boa concordância entre os resultados da glicemia capilar e aqueles realizados pela metodologia convencional de laboratório, sendo o mesmo aceito para o monitoramento da glicemia no tratamento do DMG (CARR, 1998; CARR *et al.*, 1989; CATALANO *et al.*, 1993a; DILLON *et al.*, 1997; JAKOBI, 2003).

Neste estudo (TAB. 5), também se pôde constatar excelente correlação entre os resultados do método capilar com aquele realizado pelo laboratório

(coeficiente correlação = 0,939), semelhantemente ao descrito por Jakobi (2003) ao comparar os resultados da glicemia capilar com dados obtidos pelo método oxidase (coeficiente correlação = 0,930).

A prevalência de DMG encontrada no total da amostra foi de 4,58%, muito semelhante à apresentada por outros pesquisadores brasileiros: Bezerra (1997), com percentual de 4,4%, e Santos *et al.* (1997), com 5,0%.

Não se tinha como objetivo avaliar as gestantes com diagnóstico de DMG, pois a finalidade foi a associação do aumento do peso fetal em pacientes normoglicêmicas, observação esta já amplamente demonstrada na literatura (KIEFFER *et al.*, 1999; LANGER *et al.*, 1987; LEIKIN *et al.*, 1987; MOSES *et al.*, 1998; ÖSTLUND; HANSON, 2003; SERMER *et al.*, 1995). Para tanto, avaliaram-se gestantes com rastreamento negativo (grupo-controle) e com rastreamento positivo e teste diagnóstico negativo. A prevalência de rastreamento positivo e teste diagnóstico negativo neste estudo foi de 21,3%, compatível com a literatura, que referencia aproximadamente 21,5% (KIEFFER *et al.*, 1999).

Após análise estatística, observou-se semelhança entre os grupos quanto a maioria das características antropométricas maternas e antecedentes obstétricos, o que não era esperado (TAB.1). As gestantes com rastreamento positivo apresentaram média de idade significativamente mais avançada, concentração média da glicemia capilar mais elevada e média de estatura inferior ao grupo-controle. A frequência de antecedentes familiares de diabetes, história pregressa de natimortos ou macrossômicos e DMG prévio não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Esses achados diferem de diversos outros estudos, que mostram mais prevalência de fatores de risco como obesidade, história familiar de diabetes

*mellitus*, antecedentes de DMG, macrossômicos e natimortos em gestantes com alteração do metabolismo de carboidratos (DANILENKO-DIXON *et al.*, 1999).

Os dados desta pesquisa são interessantes, pois mostram que 76,4% das gestantes do rastreamento negativo apresentavam um ou mais fatores de risco de DMG, semelhante ao percentual do rastreamento positivo (78,9%), diferindo dos dados da literatura (SACKS *et al.* 1987). Quando se avaliou a prevalência desses fatores de risco, somente a idade foi diferente entre os grupos, sendo maior o número de gestantes do rastreamento positivo com idade  $\geq$  25 anos (62,4%) *versus* 46,4% do rastreamento negativo ( $p=0,001$ ), o que se assemelha a vários trabalhos (KATZ *et al.*, 2002; KIEFFER *et al.*, 1999; ÖSTLUND; HANSON, 2003).

Quando se correlacionou a idade com a média da glicemia capilar (TAB. 4), verificaram-se níveis glicêmicos médios mais elevados nas pacientes com idade  $\geq$  25 anos ( $p=0,0002$ ). Na verdade, diversos autores mostram aumento da incidência de intolerância aos carboidratos com a idade (DANILENKO-DIXON *et al.*, 1999, KIEFFER *et al.*, 1999).

Para as análises, o nível da glicemia capilar uma hora após teste de rastreamento com 50g foi usado como uma variável contínua, dividido em intervalos de  $< 100$  a  $\geq 140$ mg/dl (TAB. 2), a exemplo de Kieffer *et al.* (1999).

As gestantes com níveis de glicose  $\geq 140$ mg/dl tiveram média de estatura acentuadamente menor em relação às outras categorias ( $p=0,01$ ). Esse dado também foi encontrado pelo Grupo de Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (BRANCHTEIN *et al.*, 2000), sendo a baixa estatura considerada fator de risco de DMG (SBD, 2006).

A média da idade materna aumentou significativamente em cada categoria sucessiva dos valores glicêmicos ( $p < 0,0001$ ), fato também constatado por Kieffer *et al.* (1999).

O aumento do nível da glicemia capilar média foi associado ao maior percentual de multíparas ( $p = 0,04$ ), como confirmam outros trabalhos (CORNETTA, 2003; ÖSTLUND; HANSON, 2003). Diferentemente, Neiger e Coustan (1991) não registraram aumento da paridade nas gestantes com intolerância aos carboidratos.

A glicemia capilar apresentada como variável numérica ou categórica não sofreu variação com o IMC das gestantes. Esses dados diferem um pouco dos encontrados na literatura, que destaca o papel relevante da obesidade materna entre os fatores de risco de DMG, sendo freqüente entre as mulheres que desenvolvem intolerância aos carboidratos durante a gravidez (DANILENKO-DIXON *et al.*, 1999; LANDON; GABBE, 1994; ÖSTLUND; HANSON, 2003).

Quando se avaliou o estado nutricional das gestantes com auxílio da curva de IMC para idade gestacional (ATALAH, 1997), notou-se diferença significativa da concentração média da glicemia capilar entre as categorias do IMC (TAB. 3), sendo essa média significativamente mais alta nas gestantes com sobrepeso em relação à categoria de baixo peso ( $p = 0,02$ ). Esses dados assemelham-se aos de Östlund e Hanson (2003), que relataram percentual mais alto de sobrepeso em mulheres com intolerância à glicose, diferentemente daquelas com DMG, onde o percentual mais alto foi de obesas.

Entre as características neonatais analisadas (TAB. 6), somente a média do peso ao nascer diferiu estatisticamente entre os grupos, sendo mais alta no grupo do rastreamento positivo, o que condiz com vários trabalhos que

mostram associação do peso ao nascer com a glicemia materna (COOMBS *et al.*, 1992; PETTITT; JOVANOVIĆ, 2001; KIEFFER *et al.*, 1999; LANGER *et al.*, 1989; MELLO *et al.*, 2003; PETTITT *et al.*, 1985; SACKS *et al.*, 1995; SERMER *et al.*, 1998; TALLARIGO *et al.*, 1986). Os autores têm demonstrado os significantes riscos de macrossomia com a presença tanto de DMG como de leves graus de intolerância aos carboidratos. Este estudo confirma esses achados, mostrando que o nível da glicemia capilar uma hora após teste de rastreamento com 50g foi independentemente associado à média do peso ao nascer e o risco de recém-nascidos GIG. Essa relação persistiu mesmo após ajustes para idade gestacional e outras potenciais co-variáveis do crescimento fetal (TAB. 7).

Entre os recém-nascidos das gestantes não diabéticas estudadas, a média do peso ao nascimento e a probabilidade de GIG aumentaram e de AIG diminuíram, à medida que as categorias da glicemia materna se elevaram. Khan *et al.* (1994), Kieffer *et al.* (1999) e Langer (2000) também demonstraram relação positiva entre os percentis de peso fetal ao nascer e o aumento progressivo da glicemia materna. Kurishita, Nakashima e Kozu (1994) relataram que mesmo em gestantes não diabéticas com normoglicemia, episódios de hiperglicemia indetectável durante a gravidez influenciam o estado metabólico neonatal. Assim, um limitado grau de hiperglicemia materna, mesmo considerado na faixa normal, pode afetar o crescimento fetal (TALLARIGO *et al.*, 1986).

Nas gestantes não diabéticas deste estudo, a relação entre os valores da glicemia capilar como uma variável contínua e as medidas do crescimento fetal foi linear após ajuste para potenciais variáveis, incluindo-se idade gestacional ao nascimento, IMC materno e antecedentes obstétricos de macrossomia (TAB. 8 e 9). Langer (2000) e Catalano *et al.* (2003) também afirmaram que DMG,

multiparidade materna, obesidade ou o excessivo ganho de peso durante a gravidez são fatores de risco significantes de macrossomia e afetam o metabolismo do recém-nascido.

Neste estudo, a idade gestacional também contribuiu para a variação da média do peso ao nascer ( $p < 0,0001$ ), resultado semelhante ao de Catalano e Kirwan (2001). Esses autores avaliaram a inter-relação entre peso ao nascimento, massa magra e massa gorda neonatal e os fatores demográficos e antropométricos de 183 mulheres e seus lactentes. Nesse modelo, o preditor mais forte do peso ao nascimento foi a idade gestacional, seguido pelo aumento do peso materno. A pesquisa estabeleceu a hipótese de que o ambiente materno contribui significativamente para o crescimento fetal, particularmente para o acréscimo de tecido adiposo fetal.

As chances de uma gestante da amostra estudada, com glicemia  $\geq 140\text{mg/dl}$ , ter um recém-nascido GIG foi 1,85 vez a chance de uma gestante com glicemia  $< 140\text{mg/dl}$ , se ambas apresentarem mesmos IMC e paridade (OR = 1,85 para GIG ajustado para co-variáveis;  $p = 0,001$ ) - (TAB. 10). Isso sugere a grande contribuição independente da tolerância à glicose materna com o peso ao nascimento. Na literatura, resultados semelhantes foram encontrados por Cornetta (2003), Evagelidou *et al.* (2006), Kieffer *et al.* (1999) e Mello *et al.* (2003). Evagelidou *et al.* (2006) demonstraram que a macrossomia pode ter impacto no metabolismo da glicose dessas crianças posteriormente. Em seu estudo, eles mostraram que mesmo os recém-nascidos GIG de mães sem distúrbio da homeostase glicose-insulina durante a gravidez podem correr risco de resistência à insulina durante a infância.

Assim como o nível da glicemia materna, o IMC materno (OR=1,08; p=0,002) e a paridade (OR=1,25; p=0,024) também se revelaram preditores independentes de macrossomia (TAB. 10). Esses dados confirmam as conclusões de Catalano e Kirwan (2001), que relataram correlação positiva significativa entre o aumento do peso materno e o peso ao nascimento, embora essa relação não tenha sido tão intensa em mulheres com tolerância normal à glicose. Já Seidman *et al.* (1988) observaram que após ajuste para variáveis associadas, tais como a estatura e o peso materno pré-gravidez, o peso ao nascimento aumentou progressivamente com a paridade.

Na presente pesquisa, 35,7% das crianças nascidas de mães cuja glicemia capilar era no mínimo de 140mg/dl eram GIG (TAB. 11). Esse valor é superior ao percentual encontrado por Cornetta (2003), de 25% de macrossomia em recém-nascidos de mães com resultado positivo do teste de rastreamento para diabetes, não confirmado pelo exame diagnóstico. Concordou-se com Khan *et al.* (1994), que explicam a alta incidência de GIG em gestantes com teste de rastreamento positivo e teste diagnóstico negativo pela pobre reprodutibilidade do teste de tolerância à glicose - de acordo com Sacks *et al.* (1995) e Sacks (2001) - ou mesmo pela incapacidade do teste em prever o nascimento de recém-nascidos GIG.

Catalano *et al.* (1993a) constataram que o TOTG não poderia ser reproduzido em 24% das mulheres quando repetido uma semana após o teste inicial. Sacks (2001) e Neiger e Coustan (1991) informaram que 34% das mulheres testadas entre 24 e 28 semanas de gestação e que atingiram ou ultrapassaram um dos quatro valores do TOTG tiveram dois ou mais valores elevados quando novamente testadas, em média, quatro a seis semanas depois.

Haveria duas justificativas para o fato: aumento normal da intolerância à glicose com a evolução da gestação e a insuficiente reprodutibilidade de qualquer teste de estímulo pós-glicose (SACKS, 2001).

Devido ao maior percentual de GIG entre os resultados da associação da intolerância à glicose com gravidez e à possibilidade dessa condição afetar o perfil metabólico dessas crianças durante a vida, esse agravo freqüentemente tem sido utilizado para validarem-se os testes diagnósticos (CHASTANG *et al.*, 2003; MELLO *et al.*, 2003), pois os exames existentes têm recebido críticas dos estudiosos por não terem sido criados especificamente para a população de gestantes, como o teste oral de tolerância a glicose com 75g recomendado pela OMS (WHO, 1999), ou por terem sido validado visando apenas aos agravos maternos, como é o teste proposto por O'Sullivan e Mahan (1964).

De acordo com este estudo, o teste de rastreamento feito com glicemia capilar, validado a partir da medida do peso ao nascer para a idade gestacional, diagnosticou macrossomia em 114 recém-nascidos da amostra total (19,3%), com maior prevalência no grupo do rastreamento positivo (39,4%) em relação ao negativo ( $p < 0,0001$ ) - (TAB. 11). Esse percentual de macrossomia em recém-nascidos de mães com rastreamento positivo é bem superior ao encontrado na literatura: Chastang *et al.* (2003) referenciaram percentual de 14% de macrossomia e Cunningham *et al.* (2000) 5 a 15%.

Para o ponto de corte de 140mg/dl, a proporção de macrossômicos verdadeiros entre os macrossômicos foi de 39,5% (sensibilidade) e de não macrossômicos verdadeiros entre os não macrossômicos foi de 83% (especificidade). A probabilidade de existir macrossomia se o teste de rastreamento for positivo é de 36% (valor preditivo positivo) e a probabilidade de

não ocorrer macrossomia se o teste de rastreamento for negativo é de 85% (valor preditivo negativo). Esses dados informam que uma gestante com teste de rastreamento positivo tem 36% de probabilidade de ter um filho GIG. Ao mesmo tempo, baseando-se na proporção de falso-positivos (17%), que é o complementar da especificidade (83%), essa mesma gestante pode ser rotulada como intolerante à glicose, mas ter 64% de chance de ter um filho com peso normal para a idade gestacional. Portanto, se o resultado do teste de rastreamento for negativo, essa gestante tem a probabilidade de ter um filho GIG somente em 15% das vezes, já que o VPN é de 85% (TAB. 11).

As chances de uma gestante ter um recém-nascido macrossômico quando apresentar rastreamento positivo são 3,18 vezes a das gestantes terem um recém-nascido macrossômico quando seu rastreamento for negativo (OR bruta = 3,18). Quando se ajusta a OR para co-variáveis potenciais do crescimento fetal, a associação entre rastreamento e peso ao nascer conforme idade gestacional se mantém (OR=2,95) (TAB. 11). Esses dados confirmam os relatos de Östlund e Hanson (2003), cuja *odds ratio* ajustada para GIG em mulheres com intolerância à glicose foi de 7,3.

O risco das gestantes com rastreamento positivo terem um recém-nascido macrossômico é 2,41 vezes o daquelas com rastreamento negativo, em gestações normoglicêmicas. Este risco relativo em gestantes não-diabéticas mostra que variações mínimas na glicemia de jejum podem ter um efeito desproporcional na insulinização e no crescimento fetal, de acordo com Fraser (2002).

Ao se analisar a curva ROC dos dados deste estudo (GRÁF. 8), verificou-se que o teste tem pouco poder discriminatório, pois, para que o mesmo

tenha perfeita discriminação, deve possuir uma curva ROC que passe pelo canto superior esquerdo. A curva teórica para um teste diagnóstico sem discriminação (distribuições idênticas dos resultados para as duas categorias) é a linha diagonal (que forma um ângulo de  $45^\circ$  com os eixos  $x$  e  $y$ ), que vai do canto inferior esquerdo ao canto superior direito. Qualitativamente, quanto mais próxima a curva está do canto superior esquerdo, maior a exatidão geral do teste diagnóstico.

A curva ROC deste estudo (GRÁF. 8) está relativamente próxima da diagonal, não se encontrando claramente o ponto que seja mais próximo do canto superior esquerdo do gráfico. De acordo com os resultados deste ensaio, o teste de rastreamento com 50g de glútol utilizando-se a glicemia capilar e validado pela medida do peso ao nascer conforme a idade gestacional tem como ponto de corte mais adequado o valor de 146,5mg/dl, pois fornece maior soma entre sensibilidade e especificidade, ou seja, para todas as gestantes com glicose superior a 146,5mg/dl, o modelo prediz corretamente que 36% dos recém-nascidos serão macrossômicos e prediz erroneamente o percentual de 11,3% das vezes.

A área sob a curva ROC é uma medida para quantificar a precisão do teste. É uma expressão quantitativa de quão próxima a curva ROC está de uma curva perfeita (área=1). A curva ROC desta investigação tem área sob a curva = 0,620, mostrando certo comprometimento da acurácia do teste de rastreamento, pois esse valor é muito próximo de 0,5, ou seja, o teste de rastreamento com 50g tem pouco poder discriminatório para predizer a ocorrência de macrossomia em gestantes normoglicêmicas. Esses dados diferem dos de Khan *et al.* (1994), que sugeriram ser o teste de rastreamento com 50g de glicose capaz de identificar

significativamente o risco de ocorrência de GIG, mesmo com resultado normal do teste oral de tolerância a glicose (TOTG).

# **7 CONCLUSÃO**

Os achados deste estudo mostram que os níveis da glicemia capilar materna têm uma associação independente com o peso ao nascer em gestações normoglicêmicas.

Deve ser considerado, porém, que o teste de rastreamento com 50g de glutol utilizando-se a glicemia capilar tem baixa capacidade para predizer a ocorrência de macrosomia fetal em gestantes normoglicêmicas. Este teste é um método de boa acurácia para afastar a ocorrência de recém-nascidos GIG, com índice de falso-positivo de 17%, mas de pouca utilidade para predizer essa ocorrência por apresentar alto índice de falso-negativo (60,5%).

# **REFERÊNCIAS**

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Gestacional diabetes *mellitus* (position statement). **Diabetes Care**, New York, v.27 (Suppl 1): S88-90, 2004.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes (position statement). **Diabetes Care**, New York, v.28 (Suppl 1): S4-S36, 2005.

ATALAH, E. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. **Rev Med Chile**, Santiago, v.125, n.12, p.1429-36, 1997.

ATILANO, L.C. *et al.* Alternative methods of diagnosing gestational diabetes *mellitus*. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.181,n.5:p.1158-1161, 1999.

BARBOUR, L.A. New concepts in insulin resistance of pregnancy and gestational diabetes: long-term implications for mother and offspring. **J Obstet Gynaecol**, New Zeland, v.23:p.545-9, 2003.

BATTAGLIA, F.C. LUBCHENCO, L.O. A practical classification of new born infants by weight and gestational age. **J Pediatr**, Colorado, v.71:p.159-63, 1967.

BERTINI, A.M.; CAMANO, L. Diabete *mellitus* e gravidez, um desafio para o futuro. **Femina**, Rio de Janeiro, v.24:p.311-24, 1996.

BERTINI, A.M.; CAMANO, L. Diabetes *mellitus* e gravidez. *In: Atualização Terapêutica: Manual Prático de diagnóstico e tratamento.* 20ed São Paulo: Liv. Ed. Artes Médicas, p. 1005-9, 2001.

BERTINI, A.M. Diabetes *mellitus* e gravidez. *In: REZENDE J. Obstetrícia.* 9ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan S.A., p 413 – 22, 2002.

BEZERRA, P.C.F.M. **Rastreamento de diabetes gestacional na Maternidade Escola Januário Cicco** (tese de doutorado). Natal. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 1997.

BOBROWSKI, T.A. *et al.* Is the 50-gram glucose screening test ever diagnostic ? **J Matern Fetal Med**, New York, v.5:p.317-320, 1996.

BODEN, G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. **Obstet Gynecol Clin North Am**, New York, v.23:p.1-10, 1996.

BONEY, C.M. *et al.* Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. **Pediatrics**, Evanston, v.115:p.290-296, 2005.

BRANCHTEIN, L. *et al.* Short stature and Gestacional diabetes in Brazil. Brazilian Gestacional Diabetes Study Group. **Diabetologia**, Berlin, v.43:p.848-851, 2000.

BUCHANAN, T.A. *et al.* Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.162, p.1008-14. 1990.

BUCHANAN, T.A.; KITZMILLER, J.H. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. **Annu Rev Med**, Palo-Alto, v.45:p.245-60, 1994.

BUCHANAN, T.A.; KJOS, S.L. Gestational diabetes: risk or myth? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84:p.1854-7, 1999.

BUHLING, K.J. *et al.* Comparison of point-of-care-testing glucose meters with standard laboratory measurement of the 50g-glucose-challenge test (GCT) during pregnancy. **Clin Biochem**, Toronto, v.36:p.333-337, 2003.

BURRIN, J.M.; ALBERTI, K.G.M.M. What is blood glucose: can it be measured? **Diabetic Med**, New York, v.7:p.199,1990.

CABRAL, A.C.V. *Obstetrícia*. 2 ed. Rio de Janeiro: **Revinter**, p.296-303, 2002.

CARPENTER, M.W.; COUSTAN, D.R. Criteria for screening test for gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.144:p.768-773, 1982.

CARPENTER, M.W. Rationale and performance of tests for gestacional diabetes. **Clin Obster Gynecol**, Philadelphia, v.34,n.3:p.544-57, 1991.

CARR, S.R. *et al.* Precision of reflectance meters in screening for gestational diabetes. **Obstet Gynecol**, London, v.73:p.727-31, 1989.

CARR, S.R. Screening for gestational diabetes *mellitus*: a perspective in 1998. **Diabetes Care**, New York, v.21 (suppl 2):p.B14- B17, 1998.

CATALANO, P.M. *et al.* Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestacional diabetes. **Am J Physcol**, Galveston, v.264:p.E60 – E67, 1993a.

CATALANO, P.M. *et al.* Reproducibility of the oral glucose tolerance test en pregnant women. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.169,n.4:p.874-881, 1993b.

CATALANO, P.M.; KIRWAN, J.P. Fatores maternos que determinam o tamanho e a gordura corporal neonatais. **Cur Diabetes Reports Brasil**, Chichester, v.1:p.97-105, 2001.

CATALANO, P.M. *et al.* Gestacional diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. **J Nutr**, Bethesda, v.133:p.1674-1683, 2003.

CHASTANG, N. *et al.* Comparison of two diagnostic tests for gestational diabetes in predicting macrosomia. **Diabetes Metab**, Chichester, v.29:p.139-44, 2003.

COMBS, C.A. *et al.* Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. **Diabetes Care**, New York, v.15:p.1251-1257, 1992.

CORNETTA, M.C.M. **Valor da glicemia de duas horas do teste oral de tolerância à glicose-75g no diagnóstico do diabetes para prever a ocorrência de fetos grandes para a idade gestacional em mulheres com rastreamento positivo** [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina, 2003.

COUGHLAN, M.T. *et al.* Glucose-induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in Gestacional diabetes mellitus. **Diabetes Med**, Chichester, v.18:p.921-927, 2001.

COUSTAN, D.R. *et al.* A randomized clinical trial of insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. **JAMA**, Chicago, v.255:p.631-636, 1986a.

COUSTAN, D.R. *et al.* Should the fifty gram, one hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state? **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.154:p.1031-1035, 1986b.

COUSTAN, D.R. Management of gestational diabetes. **Clin Obstet Gynecol**, London, v.34:p.558-64, 1991.

CUNNINGHAM, F.G. *et al.* **Williams Obstetrícia**. 20ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A, cap.37, p.751-55, 2000.

DABELEA, D. *et al.* Increasing prevalence of Gestacional diabetes *mellitus* (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser permanente of Colorado GDM screening program. **Diabetes Care**, New York, v.28:p.579-584, 2005.

DANILENKO-DIXON, D.R. *et al.* Universal *versus* selective gestational diabetes screening application of 1997 American Diabetes Association recommendations. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.181:p.798-802, 1999.

DEAN, A.G. *et al.* Epi Info, and version 6.01: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. **Center for Disease Control**, Georgia, 1996. 367p.

DILLON, A.E. *et al.* Glucometer analysis of one-hour glucose challenge samples. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.177:p.1120, 1997.

ESPINOSA de los MONTEROS, A. *et al.* The reproducibility of the 50-gram, 1 hour glucose screen for diabetes in pregnancy. **Obstet Gynecol**, London, v.82:p.515-518, 1993.

EUCLYDES, M.P. Crescimento e desenvolvimento do lactente. *In: Nutrição do lactente: base científica para uma alimentação adequada*. 2ed. Viçosa: Suprema Gráfica e Editora, p.6-24, 2000.

EVAGELIDOU, E.N. *et al.* Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure and obesity-anthropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. **Diabetes Care**, New York, v.29:p.1197–1201, 2006.

FRANÇA, J.L. *et al.* **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 7ed, 2004, 341p.

FRASER, R. Third trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in non-diabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth: a response to Parretti *et al.* and Jovanovic. **Diabetes Care**, New York, v.25:p.1104, 2002.

FREINKEL, N. *et al.* Gestational diabetes mellitus: heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. **Diabetes**, Amsterdam, v.34 (suppl 2):p.1–7, 1985.

GALERNEAU, F.; INZUCCHI, S.E. Diabetes *mellitus* in pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am**, New York, v.31:p.907-33, 2004.

GILMER, M.D.G. *et al.* Carbohydrate Metabolism in pregnancy. Part II. Relation between maternal glucose tolerance and glucose metabolism in the newborn. **Br Med J**, London, v.3:p.402, 1975.

HARRIS, M.I. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. **Diabetes Care**, New York, v.11:p.402–11, 1988.

IBGE: [www.ibge.gov.br/cidadesat](http://www.ibge.gov.br/cidadesat). **Resultados da amostra do censo demográfico 2000**. [www.rh.com.br/frases.php-55k](http://www.rh.com.br/frases.php-55k).

JAKOBI, P. *et al.* Perinatal significance of diagnosing glucose intolerance during pregnancy with portable glucose meter. **J Perinat Med**, Berlin, v.31:p.140-145, 2003.

JARRETT, R.J. Gestational diabetes: a non-entity. **BMJ**, London, v.306:p.37–8, 1993.

JELLIFFE, D.B. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad. Ginebra, **OMS**, v.53. 1968. Serie de Monografías.

JOVANOVIĆ, L.; PETERSON, C.M. Screening for gestational diabetes: optimum timing and criteria for retesting. **Diabetes**, Amsterdam, v.34 (suppl 2): 21-23, 1985.

JOVANOVIĆ, L. *et al.* The Santa Bárbara County Health Care Services program: birth weight change concomitant with screening for and treatment of glucose-intolerance of pregnancy: a potential cost-effective intervention? **Am J Perinatol**, Taipei, v.14:p.221-228, 1997.

KAAJA, R.J.; GREER, I.A. Manifestation of chronic disease during pregnancy. **JAMA**, Chicago, v. 294:p. 2751-2757.

KATZ, L. *et al.* Análise comparativa e testes diagnósticos para diabetes gestacional. **Rev Bras Ginec Obstet**, Rio de Janeiro, v.24:p.527-533, 2002.

KHAN, K.S. *et al.* Relationship of macrosomia to a 75g glucose challenge test in nondiabetic women. **Aust NZJ Obstet Gynecol**, New Zeland, v.34:p.24-27, 1994.

KIEFFER, C. *et al.* Glucose tolerance during pregnancy and birth Weight in a hispanic population. **Obstet Gynecol**, London, v.94:p.741-46, 1999.

KURISHITA, M.; NAKASHIMA, K.; KOZU, H. A retrospective study of glucose metabolism in mothers of large babies. **Diabetes Care**, New York, v.17:p.649-652, 1994.

LANDON, M.B.; CEMBROWSKI, G.S.; GABBE, S.G. Capillary blood glucose screening for gestational diabetes: a preliminary investigation. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.155:p.717-21, 1986.

LANDON, M.B.; MINTZ, M.C.; GABBE, S.G. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.160:p.115–21, 1989.

LANDON, M.B.; GABBE, S.G. Diabetes *mellitus* In. JAMES, C.K. *et al.* **High risk pregnancy**. London: W.B. Saunders Company Ltda., p.277–97, 1994.

LANDY, H.J.; GOMEZ-MARIN, O.; O' SULLIVAN, M.J. Diagnosing gestational diabetes *mellitus*. Use of a glucose screen without administering the glucose tolerance test. **Obstet Ginecol**, London, v. 87:p.359–400, 1996.

LANGER, O. *et al.* The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.157:p.758-63, 1987.

LANGER, O. *et al.* Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.161:p.593-599, 1989.

LANGER, O. Fetal macrosomia: etiologic factors. **Clin Obstet Gynecol**, London, v.43:p.283-297, 2000.

LEGUIZAMÓN, G.; Von STECHER, F. Third trimester glycemic profiles and fetal growth. **Cur Diab Rep**, Chichester, v.3:p.323-26, 2003.

LEIKIN, E.L. *et al.* Abnormal glucose screening tests in pregnancy: a risk factor for fetal macrossomia. **Obstet Gynecol**, London, v.69:p.570.573, 1987.

LIHN, A.S.; PEDERSEN, S.B.; RICHELSEN, B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. **Obes Rev**, Oxford, v.6,n.1:p.13–21, fev. 2005.

LUCAS, M.J. *et al.* Class A1 gestacional diabetes: a meaningful diagnosis? **Obstet Gynecol**, New York, v.82:p.260–65, 1993.

McCANCE, D.R. *et al.* Diagnosing diabetes *mellitus*: do we need new criteria? **Diabetologia**, Berlin, v.40:p.247-255, 1997.

MELLO, G. *et al.* The 75-gram glucose load in pregnancy: relation between glucose levels and anthropometric characteristics of infants born to women with normal glucose metabolism. **Diabetes Care**, New York, v.26:p.1206- 210, 2003.

METZGER, B.E.; COUSTAN, D.R. (eds.). Proceedings of the Fourth Internacional Workshop Conference on Gestational Diabetes *Mellitus*. **Diabetes Care**, New York, 21(suppl 2): B1-167, 1998.

MILLS, J.L. *et al.* Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. **Metabolism**, Baltimore, v.47:p.140–44, 1998.

MOSES, R.G. *et al.* The 75-g glucose tolerance test in pregnancy: a reference range determined on a low-risk population and related to selected pregnancy outcomes. **Diabetes Care**, New York, v.21:p:1807-11, 1998.

MOSES, R.G.; MOSES, J.; KNIGHTS, S. Birth weight of women with gestational diabetes. **Diabetes Care**, New York, v.22:p.1059-62, 1999.

MURPHY, N.J. *et al.* Screening for gestational diabetes *mellitus* with a reflectance photometer: accuracy and precision of a single-operator model. **Obstet Gynecol**, London, v.83:p.1038-42, 1994.

NATHAN, D.M. History of type I Diabetes. *In*: KAHN, C.R. Atlas of Diabetes. Philadelphia: **Science Press**, p.59–60, 2000.

NDDG. NATIONAL DIABETES DATA GROUP: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. **Diabetes**, Amsterdam, v.28:p.1039-57, 1979.

NEIGER, R.; COUSTAN, D.R. The role of repeat glucose tolerance tests in the diagnosis of gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.165:p.797-790, 1991.

ÖSTLUND, I., HANSON, U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. **Acta Obstet Gynecol Scand**, Copenhage, v.82:p.103-108, 2003.

O`SULLIVAN, J.B.; MAHAN, C.M. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. **Diabetes**, Amsterdam, v.13:p:278–86, 1964.

O`SULLIVAN, J.B. *et al.* Screening for high-risk gestational diabetic patients. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.116:p.895-900, 1973.

PARRETTI, E. *et al.* Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies. **Diabetes Care**, New York, v.24:p.1319-23, 2001.

PETTITT, D.J. *et al.* Gestational diabetes *mellitus* and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. **Diabetes**, Amsterdam, v.34 (suppl 2):p.119–12, 1985.

PETTITT, D.J. *et al.* Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. **Diabetes Care**, New York, v.16 (suppl.1):p.310–4, 1993.

PETTITT, D.J.; JOVANOVIĆ, L. Peso ao nascimento como um preditor do diabetes *mellitus* tipo 2: A curva com aspecto de U. **Cur Diabetes Reports Brasil**, Chichester, v.1:p.97-105, 2001.

PIMENTA, A.J.M. *et al.* Diabetes gestatório: análise crítica dos critérios clínicos de rastreamento. **J Bras Ginec**, São Paulo, v.97:p.455–66, 1987.

POVOA, L.C. **História da Endocrinologia no Brasil**. 2ed. Rio de Janeiro: Diagraphic editora LTDA, p.15–33, 2000.

REECE, E.A. *et al.* Does intensive glycemic control in diabetic pregnancies result in normalization of other metabolic fuels? **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.165:p.126-130, 1991.

REECE, E.A. *et al.* A consensus report of the diabetes in pregnancy study group of North America Conference. **J Matern Fetal Neonat Med**, New York, v.12:p.362-64, 2002.

REICHELDT, A. *et al.* Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. **Diabetes Care**, New York, v.21 (suppl.8): p.1246- 49,1998.

REICHELDT, A.J.; OPPERNANN, M.L.R.; SCHIMIDT, M.I. Recomendações da 2ª reunião do grupo de trabalho em diabetes e gravidez. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.46,n.5: p:574-81, 2002.

RUDGE, M.V.C. *et al.* Comparação de dois métodos de rastreamento do diabetes na gestação. **Rev Bras Ginec Obstet**, Rio de Janeiro, v.16:p.203, 1994.

SACKS, D.A. *et al.* Screening for gestational diabetes with the one-hour 50-g glucose test. **Obstet Gynecol**, London, v.70:p.89-93, 1987.

SACKS, D.A. *et al.* How reliable in the fifty-gram, one-hour glucose screening test? **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.161,n.3:p.642 – 645, 1989.

SACKS, D.A. Fetal macrosomia e gestational diabetes: what's the problem? **Obstet Gynecol**, London, v.81: p.775–81, 1993.

SACKS, D.A. *et al.* Toward universal criteria for gestational diabetes: The 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, p.172:607–14, 1995.

SACKS, D.A. A utilidade de um único teste na identificação de mulheres de risco para diabetes gestacional. **Cur Diabetes Reports Brasil**, Chichester, v.1:p.97-105, 2001.

SACKS, D.A. *et al.* Fasting plasma glucose test at the first prenatal visit as a screen for gestational diabetes. **Obstet Gynecol**, London, v.101:p.1197–203, 2003.

SANTOS, L.C. *et al.* **Obstetrícia (IMIP): diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: Medsi, p.375–90, 1997.

SCHMIDT, M.I. *et al.* Variation in glucose tolerance with ambient temperature. **Lancet**, New York, v.344:p.1054, 1994.

SCHMIDT, M.I.; REICHEL, A.J. Consenso sobre diabetes gestacional e diabetes pré-gestacional. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.73:p.121-124, 1999.

SCHWARTZ, R. *et al.* Hiperinsulinemia and macrosomia in fetus of the diabetic mother. **Diabetes Care**, New York, v.17:p.640-648, 1994.

SCHWARTZ, M.L.; RAY, W.N.; LUBARSKY, S.L. The diagnosis and classification of gestational diabetes *mellitus*: is it time to change our tune. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.180:p.1560, 1999.

SEIDMAN, D.S. *et al.* Birth order and birth weight reexamined. **Obstet Gynecol**, London, v.72:p.903-916, 1988.

SERMER, M. *et al.* Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.173:p.146-156, 1995.

SERMER, M. *et al.* The Toronto Tri-Hospital Gestational diabetes project: a preliminary review. **Diabetes Care**, New York, v.21:p.B33-B40, 1998.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Tratamento e acompanhamento do diabetes *mellitus*. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, São Paulo, 106-109, 2006

TALLARIGO, L. *et al.* Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in non diabetic Women. **N Engl J Med**, Seattle, v.315:p.989-992, 1986.

TARRICO, E. *et al.* Foetal and placental Weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. **Placenta**, London, v.24:p.343-347, 2003.

THYFAULT, J.P.; HEDBERG, E.M.; ANCHAN, R.M. Gestational diabetes is associated with depressed adiponectin levels. **J Soc Gynecol Investig**, New York, v.12:p.41-45, 2005.

VANBERGUE, A. *et al.* Is mild gestational hyperglycemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study. **Diabetic Medicine**, New York, v.17:p.203-208, 2000.

VOHR, B.R.; MCGARVEY, S.T.; COLL, C.G. Effects of maternal gestational diabetes and adiposity on neonatal adiposity and blood pressure. **Diabetes Care**, New York, v.19:p.467-475, 1995.

WATSON, W.J. Serial changes in the 50-g oral glucose test in pregnancy: implications for screening. **Obstet Gynecol**, London, v.74:p.40-43, 1989.

WEINER, C.P. *et al.* Diagnosis of gestational diabetes by capillary blood samples and a portable reflectance meter: derivation of threshold values and prospective validation. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.156:p.1085-9, 1987.

WHO. **World Health Organization**: definition, diagnosis and classification of diabetes *mellitus* and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.

# **ANEXO E**

# **APÊNDICE**

## Apêndice A

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

Você está sendo convidada a participar da pesquisa **IMPORTÂNCIA DA GLICEMIA CAPILAR APÓS TESTE DE SOBRECARGA COM 50G DE GLICOSE E O SEU VALOR PREDITIVO PARA A OCORRÊNCIA DE MACROSSOMIA FETAL**. Você foi selecionada por ter procurado o serviço de atendimento às gestantes e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o Serviço de Pré-Natal.

O objetivo deste estudo é avaliar se o teste para rastrear o diabetes durante a gravidez, feito com um medidor portátil de glicose, tem a capacidade de prever o nascimento de bebês maiores de 4 Kg, pois estes possuem alto risco de trauma ao nascimento, obesidade na infância e diabetes tipo 2 no futuro.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em submeter-se aos seguintes procedimentos:

- a) Tomar um líquido adoçado com glicose, material semelhante ao açúcar e depois levar uma pequena “picada” no dedo de uma das mãos, com agulha descartável, para extrair uma gota de sangue que será colocada no aparelho para medir a glicose;
- b) Caso este exame mostre valor igual ou superior a 140 mg/dl, você deverá realizar outro teste, com a coleta de sangue na veia, para medir a glicose em jejum, 1 hora, 2 horas e 3 horas após ingestão de outro líquido adoçado com glicose, no laboratório de análises clínicas, sem nenhum ônus;
- c) Se o seu exame estiver normal (abaixo de 140 mg/dl) e você estiver com menos de 24 semanas, você deverá repeti-lo após 24 semanas de gestação;
- d) Caso seu exame seja positivo para diabetes, você receberá acompanhamento até o término da gestação no ambulatório para gestação de alto risco da Prefeitura Municipal de Caratinga (MG);
- e) Você deverá permitir a coleta de dados do seu prontuário no hospital, após o parto;
- f) Você não será reembolsada ou indenizada se aceitar participar.

Você poderá sentir uma dor de pequena intensidade, porém suportável, durante a perfuração do seu dedo e ou punção da sua veia. Poderá apresentar enjôo ou vomitar após beber o líquido adoçado, mas ficará sabendo se tem chance de ter ou não um diabetes durante a gravidez, podendo receber tratamento adequado com maior rapidez.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Não será divulgado, em nenhuma hipótese, o nome dos participantes. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Caratinga, ----- de ----- de 200---

-----  
**Cláudia da Silva Folly – CRMMG 27221**  
**Rua João Pinheiro nº 130- sala 101 - Telefone: 3321 3089**

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome: \_\_\_\_\_

End: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

---

**Assinatura da gestante**

Declaro que é possível a qualquer momento desistir de participar e retirar o meu consentimento. Revogo o consentimento prestado no dia ----- e afirmo que não desejo prosseguir na pesquisa que me foi proposta, que dou como finalizada nesta data.

Caratinga, ----- de ----- de 200---

---

**Assinatura da gestante**

## Anexo A



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

**FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**  
 ( versão outubro/99 ) Para preencher o documento, use as indicações da página 2.

|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| <b>1. Projeto de Pesquisa:</b><br>O PAPEL DA GLICEMIA CAPILAR APÓS TESTE DE SOBRECARGA COM 50G DE GLICOSE E O SEU VALOR PREDITIVO PARA A OCORRÊNCIA DE MACROSSOMIA FETAL  |  |  |  |  |
| <b>2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso):</b> CIÊNCIAS DA SAÚDE  |  | <b>3. Código:</b> 4.01   | <b>4. Nível:</b> ( Só áreas do conhecimento 4 ): E               |  |
| <b>5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso):</b><br>À CRITÉRIO DO CEP  |  | <b>6. Código(s):</b> I.9.  | <b>7. Fase:</b> (Só área temática 3) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( ) |  |
| <b>8. Unitermos:</b> ( 3 opções )<br>DIABETES GESTACIONAL; GLICEMIA CAPILAR; MACROSSOMIA FETAL  |  |  |  |  |
| <b>SUJEITOS DA PESQUISA</b>   |  |  |  |  |
| <b>9. Número de sujeitos</b><br>No Centro : 800<br>Total: 800   |  | <b>10. Grupos Especiais :</b> <18 anos ( ) Portador de Deficiência Mental ( ) Embrião /Feto ( ) Relação de Dependência (Estudantes , Militares, Presidiários, etc ) ( ) Outros (X) GESTANTES Não se aplica ( ) |  |  |
| <b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>  |  |  |  |  |
| <b>11. Nome:</b> CLÁUDIA DA SILVA FOLLY   |  |  |  |  |
| <b>12. Identidade:</b><br>M4.793.154  |  | <b>13. CPF.:</b> 76544800678   |  | <b>19. Endereço (Rua, n.º):</b> RUA JOÃO PINHEIRO 130/101 - CENTRO |
| <b>14. Nacionalidade:</b><br>BRASILEIRA   |  | <b>15. Profissão:</b> MÉDICA/<br>PROFESSORA  | <b>20. CEP:</b> 35300-037  | <b>21. Cidade:</b><br>CARATINGA                                    |
| <b>16. Maior Titulação:</b><br>ESPECIALISTA   |  | <b>17. Cargo:</b> ENDOCRINOLOGISTA   | <b>23. Fone:</b> 33 3321 3089                                    | <b>22. U.F.:</b><br>MG   |
| <b>18. Instituição a que pertence:</b> CENTRO UNIVERSITÁRIO DE CARATINGA (UNEC)   |  | <b>24. Fax:</b> 33 3321 3089   |  | <b>25. Email:</b> claudiafolly@globo.com                           |
| <b>Termo de Compromisso:</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.<br>Data: ____/____/____ |  |  |  |  |
| Assinatura  |  |  |  |  |
| <b>INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO</b>  |  |  |  |  |
| <b>26. Nome:</b> CENTRO UNIVERSITÁRIO DE CARATINGA (UNEC)   |  | <b>29. Endereço (Rua, nº):</b> AV. MOACIR DE MATTOS - 49 - CENTRO  |  |  |
| <b>27. Unidade/Orgão:</b> PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E EXTENSÃO-PÓS GRADUAÇÃO - FACULDADE DE MEDICINA   |  | <b>30. CEP:</b> 35300-047  | <b>31. Cidade:</b><br>CARATINGA                                  | <b>32. U.F.:</b><br>MG   |
| <b>28. Participação Estrangeira:</b> Sim ( ) Não (X)  |  | <b>33. Fone:</b> 33 3329 4555  | <b>34. Fax.:</b> 31 3329 4505                                    |  |
| <b>35. Projeto Multicêntrico:</b> Sim ( ) Não (X) Nacional ( ) Internacional ( ) (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)   |  |  |  |  |
| <b>Termo de Compromisso ( do responsável pela instituição ):</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução<br>Nome: <u>Antonio Bonanca da Silva</u> Cargo: <u>Autar</u><br>Data: <u>21/07/05</u>   |  |  |  |  |
| Assinatura  |  |  |  |  |
| <b>PATROCINADOR Não se aplica ( X )</b>   |  |  |  |  |
| <b>36. Nome:</b>  |  | <b>39. Endereço</b>  |  |  |
| <b>37. Responsável:</b>   |  | <b>40. CEP:</b>  | <b>41. Cidade:</b>   | <b>42. UF</b>  |
| <b>38. Cargo/Função:</b>  |  | <b>43. Fone:</b>   | <b>44. Fax:</b>  |  |
| <b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP</b>  |  |  |  |  |
| <b>45. Data de Entrada:</b><br><u>21/07/05</u>  | <b>46. Registro no CEP:</b><br><u>002/2005</u> | <b>47. Conclusão:</b> Aprovado (X)<br>Data: <u>29/08/05</u>  | <b>48. Não Aprovado ( )</b><br>Data: ____/____/____              |  |
| <b>49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para:</b><br>Data: ____/____/____ Data: ____/____/____   |  |  |  |  |
| <b>Encaminhamento a CONEP:</b><br><b>50. Os dados acima para registro (X) 51. O projeto para apreciação ( )</b><br><b>52. Data:</b> <u>31/10/05</u>   |  | <b>53. Coordenador/Nome:</b><br><u>C. Maria</u><br>Assinatura  |  | <b>Anexar o parecer consubstanciado</b>                            |
| <b>COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP</b>   |  |  |  |  |
| <b>54. Nº Expediente :</b>  |  | <b>56. Data Recebimento :</b>  | <b>57. Registro na CONEP:</b>                                    |  |
| <b>55. Processo :</b>   |  |  |  |  |
| <b>58. Observações:</b>   |  |  |  |  |

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE CARATINGA**

Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Extensão  
COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UNEC

E-Mail: [cepex@funec.br](mailto:cepex@funec.br) Telefone: (33) 3329- 4555

**TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

DECLARO, que o projeto de pesquisa “ **O papel da glicemia capilar após teste de sobrecarga com 50G de glicose e o seu valor preditivo para a ocorrência de macrossomia fetal** ”, foi aprovado pelo COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA, em reunião realizada dia 29/08/2004.

Caratinga, 30 de agosto de 2005.

---

Prof. José Maria, PhD  
Presidente do CEP/UNEC