

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA**  
**MESTRADO**

**DIABETE MÉLITO GESTACIONAL: ANÁLISE DOS**  
**ÍNDICES DE CONTROLE METABÓLICO, DAS**  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DOS FATORES DE**  
**RISCO DE MORBIDADE NEONATAL**

**MARIA LÚCIA DA ROCHA**

**Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross**

**Porto Alegre, março de 1994.**

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, pelo estímulo absolutamente incansável, não só durante a realização deste trabalho, mas por todos os que o antecederam. Certamente, um pesquisador que influenciou diretamente toda uma geração de médicos e de profissionais da saúde, com sua inteligência brilhante e enorme dedicação à pesquisa.

À Norma Martinez de Souza pelo auxílio inestimável na análise estatística.

À Dra. Maria Adriana Veríssimo Veronese pela amizade e auxílio na tradução para língua inglesa de parte deste trabalho.

Ao Setor de Coletas e Laboratório de Emergência do HCPA pelas dosagens bioquímicas.

À Dra. Angela Jacob Reichelt, à nutricionista Lília Refosco e à enfermeira Suzana Záchia, pela competência e coleguismo no tratamento das gestantes diabéticas, permitindo um verdadeiro trabalho em equipe multidisciplinar.

Ao meu marido pela paciência, compreensão e apoio.

## SUMÁRIO

<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>SINOPSE</b> .....	7
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>OBJETIVOS</b> .....	21
<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	22
1. Pacientes .....	22
2. Tratamento .....	24
2.1. Dieta .....	24
2.2. Uso de insulina .....	25
3. Índices de controle metabólico .....	25
4. Parâmetros neonatais .....	26
5. Controles .....	27
6. Métodos .....	28
7. Delineamento experimental .....	29
8. Análise estatística .....	30
<b>RESULTADOS</b> .....	32
1. Índices de controle metabólico no diabete mérito gestacional .....	32
2. Heterogeneidade fenotípica das gestantes com diabete mérito gestacional de acordo com o valor da glicemia em jejum no teste oral de tolerância à glicose com 100g .....	40

3. Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de complicações neonatais e macrossomia fetal .....	51
<b>DISCUSSÃO</b> .....	60
1. Índices de controle metabólico no diabetes mélico gestacional .....	60
2. Heterogeneidade fenotípica das gestantes com diabetes mélico gestacional de acordo com o valor da glicemia em jejum no teste oral de tolerância à glicose com 100g .....	66
3. Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de complicações neonatais e macrossomia fetal .....	70
<b>CONCLUSÕES</b> .....	73
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	75
<b>FIGURA</b> .....	86

## ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a relatively frequent condition. Despite a rather different rate of prevalence, depending on the population studied, GDM occurs in about three to five percent of pregnancies and has been associated with increased fetal morbidity.

The goals of the present study were to analyse the accuracy rates of metabolic control indices such as the glycemic profile of seven time points and the serum measures of fructosamine, cholesterol and triglycerides; as well as the clinical characteristics of pregnant women with GDM and the risk factors associated with fetal macrosomy and neonatal complications.

It was noted that no specific time of the day could represent all the variations in glucose homeostasis, despite this, the possibility was raised of eliminatig two of the seven collection times - before lunch and at 10 pm - without losing information about glycemic abnormality.

Low sensitivity rates were attained by tests using serum measures of fructosamine and triglycerides in the identification of hyperglycemia during the

seven time point glycemic profile.

The clinical and laboratory features of GDM patients showed that the fasting glucose measure of 105 mg/dl or more in the 100g oral glucose tolerance test can identify a group of heavier pregnant women, with an earlier diagnosis in pregnancy, making more frequent use of insulin, with a higher rate of Caesarean section delivery and with a strong, although not significant, trend to neonatal complications in their newborns.

Fetal macrosomy in full term pregnancies has shown no association with any of the factors studied, such as metabolic control (glycemic profile); lipid fasting measures; maternal characteristics such as age, body mass index (Quetelet's index) or weight gain in pregnancy. Even the indirect indicators of disorder severity - such as abnormal fasting measure in a 100g oral glucose tolerance teste, insulin used during pregnancy of the gestational age at GDM diagnosis - did not correlate with macrosomic babies in this group of GDM women.

In conclusion it proved possible to achieve a small decrease in metabolic control evaluation time: a glycemic profile of five instead of seven time points. The other metabolic control indices, such as fructosamine and triglycerides were not sufficiently sensitive to allow detection of discrete hyperglycemia. Fasting glucose measure in 100g-oral-glucose-tolerance-test may be prognostic for the development of neonatal complications and representative of the severity of GDM.

## SINOPSE

O diabetes mérito gestacional é uma condição relativamente freqüente, com prevalência em torno de três a cinco por cento, e que está associada a aumento de morbidade neonatal.

Os objetivos deste trabalho foram analisar a acurácia dos índices de controle metabólico, como o perfil glicêmico de sete pontos e as medidas séricas de frutossamina, colesterol e triglicerídios; assim como as características clínicas das gestantes com diabetes mérito gestacional e os fatores de risco associados às complicações neonatais e macrossomia fetal.

Observou-se a inexistência de um horário específico que represente toda a variação da homeostase glicêmica, entretanto, a retirada de dois horários de coleta do perfil glicêmico - o de antes do almoço e o das 22 horas - não acarretou perda de informação sobre anormalidade glicêmica.

As medidas de frutossamina, colesterol e triglicerídios séricos mostraram baixa sensibilidade na identificação das hiperglicemias no perfil glicêmico de sete pontos.

O exame das características clínicas e laboratoriais das gestantes com diabetes mérito gestacional indica que a glicemia de jejum no teste oral de tolerância à glicose com 100g igual ou superior a 105 mg/dl identifica um grupo de gestantes mais obesas, com diagnóstico mais precoce na gestação, com uso mais frequente de insulina, com maior índice de parto cesáreo e com uma tendência marcante, mas não significativa, de apresentar recém-nascidos com complicações neonatais.

A macrossomia fetal em gestações de termo não mostrou associação com nenhum dos fatores estudados, como o controle metabólico (perfil glicêmico); medidas séricas do colesterol e triglicerídios em jejum; características maternas, como idade, índice de massa corporal ou ganho ponderal na gestação; nem com indicadores indiretos da severidade do distúrbio metabólico, como a glicemia de jejum anormal no teste oral de tolerância à glicose com 100g, o uso de insulina na gestação ou idade gestacional de diagnóstico do diabetes mérito gestacional.

Conclui-se que é possível uma pequena redução no tempo de avaliação do controle metabólico: perfil glicêmico de cinco, ao invés de sete pontos. Os demais índices de controle metabólico, como a frutossamina e os triglicerídios não foram sensíveis o suficiente para a detecção de hiperglicemias discretas. A glicemia de jejum no teste oral de tolerância à glicose com 100g pode ser prognóstica para o desenvolvimento de complicações neonatais e representativa da severidade do diabetes mérito gestacional.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mérito gestacional (DMG) é definido como intolerância aos carboidratos, de severidade variável, que se inicia ou é diagnosticada pela primeira vez durante a gestação. Essa definição independe do uso de insulina durante o tratamento ou da condição persistir após o parto<sup>(1)</sup>.

O DMG é uma situação clínica freqüente, embora a sua prevalência varie amplamente - de 1 a 20% das gestações, conforme a população estudada. A maioria dos estudos estima-a em torno dos 3% (2). Tal variação pode estar refletindo não só uma reconhecida ausência de uniformidade nos critérios diagnósticos, como também uma característica populacional, tal como acontece com o diabetes mérito fora da gestação (3,4,5).

Em estudo anteriormente publicado (6) observou-se uma prevalência de DMG em torno de 16% no ambulatório pré-natal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Essa elevada prevalência pode, em parte, ser devida a uma seleção involuntária de gestantes de risco, ocorrência habitual em hospitais universitários de referência.

A definição de diabetes mérito gestacional descreve a severidade da intolerância aos carboidratos como variável. Este termo vago não delimita o grau de anormalidade presente, como, por exemplo, uma intolerância aos carboidratos com glicemia em jejum anormal pode ser mais severa que a intolerância com glicemia em jejum normal no teste oral de tolerância à glicose. Subdividir o diabetes mérito gestacional de acordo com o valor da glicemia em jejum no teste oral de tolerância à glicose foi sugerido e aceito na Primeira Conferência sobre Diabetes Mérito Gestacional em 1979 (1).

As gestantes com os graus mais severos de intolerância aos carboidratos são, freqüentemente, as de mais idade e de maior peso corporal. Esta heterogeneidade fenotípica pode estar associada a uma heterogeneidade genotípica, como descrita por Freinkel em 1985 (7). O diabetes mérito gestacional é classicamente considerado como uma variante do diabetes mérito-não insulino dependente (tipo II), entretanto, nesse estudo conduzido por Freinkel, foram encontrados “marcadores” genotípicos característicos do diabetes mérito insulino dependente (tipo I), como os antígenos do HLA, DR3 e DR4, e anticorpos citoplasmáticos anticélulas B pancreáticas, em aproximadamente 28% de 160 gestantes com diagnóstico de diabetes mérito gestacional, enquanto no grupo de 177 gestantes normais, o índice de positividade para estes marcadores foi de 1,7%. Em estudo mais recente, McEvoy e colaboradores (8) também detectaram a presença de anticorpos citoplasmáticos

anticélulas  $\beta$  pancreáticas em 31% de 144 gestantes com diabetes mérito gestacional, comparado ao achado de 8% em 108 gestantes “suspeitas”, isto é, gestantes com teste de sobrecarga de 50g anormal, mas com teste oral de tolerância à glicose com 100g dentro dos critérios de normalidade seguidos pelo *National Diabetes Data Group* (1,3,9).

Embora estes estudos não tenham conseguido correlacionar os marcadores genotípicos com características fenotípicas como idade, obesidade ou produção de insulina, nem, tampouco, traçar conclusões definitivas, eles indicam que o diabetes mérito gestacional, tal como é definido atualmente, engloba pacientes com características fenotípicas e genotípicas bastante heterogêneas.

Além da heterogeneidade das pacientes, a falta de consenso universal quanto aos critérios diagnósticos para o DMG dificulta a interpretação das informações disponíveis na literatura sobre a prevalência e os riscos materno e fetais associados à condição.

Na América do Norte e em boa parte dos países centro e sul-americanos, utiliza-se o teste oral de tolerância à glicose com 100 gramas (TOTG), seguindo os critérios diagnósticos descritos por O'Sullivan e Mahan em 1964 (10), adotado pelo *National Diabetes Data Group* (NDDG), com adaptação dos valores originais de glicose no sangue total para os valores de glicose plasmática atualmente

utilizados (3,9).

Várias críticas bem fundamentadas têm sido feitas a esse critério diagnóstico:

- os limites de normalidade propostos por O’Sullivan e Mahan foram definidos como a média da glicose sanguínea acrescida de dois desvios-padrão numa amostra de gestantes normais, não sendo esses limites de normalidade baseados em excesso de risco materno e fetal obtidos numa população geral de gestantes (11);
- na extrapolação dos valores de glicose no sangue total para os seus correspondentes no plasma houve uma correção para mais, tornando os valores-limites no plasma mais elevados que seus correspondentes originais no sangue total (3,9).

Apesar das falhas apontadas no TOTG proposto pelo NDDG, esse ainda é o método diagnóstico mais utilizado e testado na literatura médica sobre o DMG e tem-se mostrado valioso na identificação de gestações com índices aumentados de mortalidade e morbidade perinatal e também como indicador de risco para o desenvolvimento posterior de diabetes mérito franco nessas mulheres (12).

A importância do diagnóstico do DMG reside na sua associação a um aumento de 4 a 5 vezes na mortalidade perinatal quando não tratado (13,14) e a uma

elevação na morbidade perinatal e neonatal, principalmente devida à macrossomia fetal, mesmo quando tratado (3,9,14,15). Outros fatores importantes de morbidade neonatal são a hipoglicemia, hipocalcemia, síndrome da angústia respiratória, hiperbilirrubinemia e policitemia (3,16,17) e, mais recentemente, o achado de alterações nas funções cognitivas e comportamentais desses recém-nascidos (18).

Alguns estudos sugerem que o diabetes mérito gestacional provoque morbidade também a longo prazo nessas crianças: obesidade, intolerância aos carboidratos no futuro (19) e desenvolvimento intelectual retardado na infância. Esse último, proporcional ao grau de alteração metabólica materna presente na gestação (20). Estes dados sugerem que o meio ambiente materno tem influência decisiva na saúde do recém-nascido a curto e longo prazos.

Outro aspecto associado ao diabetes mérito gestacional é o desenvolvimento de diabetes mérito franco em 6% a 62% dessas mulheres até 20 anos após a gestação (21,22).

Nas últimas décadas, o esforço para a normalização dos níveis glicêmicos no diabetes mérito gestacional conseguiu reduzir a mortalidade perinatal aos índices da população geral, enquanto que a morbidade, apesar de diminuída, ainda está acima do esperado para gestações normais, especialmente no que se refere à macrossomia fetal (3,23,24).

O fator crucial no aumento da morbi-mortalidade fetal, também denominada de fetopatia diabética, parece ser o hiperinsulinismo fetal provocado pelo excesso de transferência materno e fetal de nutrientes, principalmente a glicose, como já descrevia Pedersen (25) em 1962. O aporte nutricional exagerado, de origem materna, provoca hiperplasia e hipertrofia das células B pancreáticas fetais que respondem com uma produção aumentada de insulina. Este duo - aporte nutricional exagerado e hiperinsulinismo fetal - leva ao desenvolvimento da característica mais freqüente do filho de mãe diabética: crescimento somático exagerado e gordura corporal aumentada para a idade gestacional, isto é, macrossomia fetal.

Desde Pedersen o interesse em obter um controle glicêmico materno o mais próximo possível do normal durante a gestação assumiu importância decisiva como instrumento de redução do hiperinsulinismo fetal e de suas conseqüências no feto e recém-nascido (26,27,28).

A normalização do metabolismo da glicose materna tem sido a principal preocupação dos médicos que lidam com o DMG, já que mesmo em gestantes não-diabéticas parece existir correlação entre o grau de tolerância à glicose e várias complicações materno e fetais como a macrossomia fetal, doença hipertensiva da gestação e parto cesáreo conforme observado por Tallarigo et alii (11) em gestantes sem DMG pelos critérios adotados pela NDDG.

A correlação entre os níveis glicêmicos nas pacientes com DMG e a incidência de macrossomia fetal é um dos pontos mais controversos na literatura. A maioria dos autores considera que o mau controle metabólico, isto é, hiperglicemias persistentes, tem influência decisiva no aumento da incidência de recém-nascidos macrossômicos, enquanto que o controle metabólico adequado não mostra uma correlação tão estreita, permitindo supor que não somente as alterações da glicose, mas também de outros substratos, estariam implicadas na gênese da macrossomia fetal (16,29).

Em 1989, Langer e colaboradores (27) demonstraram uma relação importante entre o controle glicêmico materno e peso fetal ao associar níveis médios de glicemia materna iguais ou superiores a 105 mg/dl com recém-nascidos macrossômicos e níveis glicêmicos médios inferiores a 87 mg/dl com recém-nascidos de baixo peso.

A relação entre o controle metabólico materno e a morbidade fetal foi ainda ampliada, recentemente, com a avaliação neuro-psicológica do recém-nascido e do desempenho intelectual de crianças oriundas de gestações complicadas por DMG (18,20,30). Foi estabelecida uma associação entre o comportamento neurológico do recém-nascido e o desempenho intelectual da criança com o controle metabólico materno no segundo e terceiro trimestres de gestação: o comportamento neurológico do recém-nascido correlacionou-se inversamente com os valores de

glicemia materna (18), assim como o desempenho intelectual das crianças aos 3,4 e 5 anos com os níveis plasmáticos de corpos cetônicos (beta hidroxibutirato) e ácidos graxos livres (30).

Tal relação já era hipotetizada por Freinkel como *fuel-mediated-teratogenesis*, isto é, o metabolismo dos nutrientes na mãe pode determinar características qualitativas e quantitativas da mistura nutricional na qual o feto se desenvolve dentro do útero. Uma mistura nutricional inadequada pode, em última análise, ter conseqüências a longo prazo, dependendo da intensidade do desarranjo metabólico-nutricional materno e do momento do desenvolvimento fetal em que esse desarranjo se fez presente (31).

Outras condições, além da presença de diabete mérito na gestação, têm sido associadas à macrossomia fetal como a obesidade materna, ganho de peso exagerado na gestação e história prévia de recém-nascidos macrossômicos (32).

A real influência desses fatores na gênese da macrossomia fetal é bastante discutida, apenas a obesidade materna sendo fator de risco de consenso quase universal (3,12,27). A definição de gestante obesa, entretanto, não é uniforme. Alguns autores consideram obesa a gestante com índice de massa corporal (índice de Quetelet = peso/altura ao quadrado) pré-gestacional acima de  $29\text{kg/m}^2$  (3) ou  $27\text{kg/m}^2$  (27,33). Vários estudos utilizam a percentagem do peso ideal em relação à

altura, considerando obesas as gestantes com peso acima de 115% (34) ou 120% (35).

Além da glicose, os aminoácidos e os lipídios séricos possuem a potencialidade de provocar o hiperinsulinismo fetal, quando em concentrações anormais (3,36). Entretanto, com exceção da glicose, a contribuição específica do excesso dos demais substratos ainda não está definida (23,37).

A própria gestação determina alterações no perfil lipídico da mulher e o diabetes mérito, por sua vez, também afeta o metabolismo lipídico, portanto, quando as duas condições coexistem, espera-se um exagero na adaptação fisiológica. A gestação induz uma hipertrigliceridemia progressiva, paralela à evolução da gravidez. A base fisiológica dessa adaptação, apesar de não totalmente desvendada, parece ser o aumento da síntese hepática de triglicéridios, determinada pelos elevados níveis de estrógenos circulantes (38). Nas gestantes com DMG essa tendência à hipertrigliceridemia parece acentuar-se (38).

Também os níveis de colesterol sérico estão elevados na gestação normal, mas não foram encontradas diferenças entre os valores plasmáticos de colesterol de gestantes normais e gestantes com DMG (36).

As tentativas de associar os níveis plasmáticos desses lipídios na gestação com DMG ao peso dos recém-nascidos não deram resultados positivos em sua

maioria, sugerindo que, se existe alguma contribuição dos lipídios séricos maternos ao peso do recém-nascido, ela é pequena (37). Entretanto, um estudo recente de Knopp e colaboradores (39) demonstrou uma provável correlação entre os níveis de triglicerídios obtidos 1 hora após sobrecarga oral de 50g de glicose e o peso dos recém-nascidos em 96 gestantes com diabetes mérito gestacional.

Em relação aos lipídios e aminoácidos séricos maternos, ainda não existem parâmetros quantitativos caracterizados que possam monitorar a eficiência do tratamento, ao contrário do que ocorre com a glicose sérica. Portanto, faz-se necessário um número maior de estudos nessa área com o objetivo de definir-se valores críticos associados a excesso de risco fetal.

A Terceira Conferência sobre Diabetes Mérito Gestacional, realizada em Chicago em 1990 (3), recomenda como objetivo terapêutico glicemias de jejum cujos valores não ultrapassem 105 mg/dl e glicemias 2 horas pós-prandiais menores de 120 mg/dl. Tomando tais valores glicêmicos, ter-se-ia uma média de glicemia em torno dos 113 mg/dl, acima do considerado ideal por grande número de estudiosos que preconizam uma média de glicose no plasma entre 90 e 100 mg/dl (27,28,33).

Na verdade, pouco existe na literatura a respeito dos critérios metabólicos a serem seguidos para um controle adequado do diabetes mérito gestacional, assim como sobre a frequência e horários adequados para as análises da glicemia.

A verificação do controle glicêmico no DMG em países desenvolvidos, em geral, têm sido realizada ambulatorialmente pelas próprias gestantes, utilizando fitas reagentes acopladas à reflectômetro com memória, para assegurar uma informação confiável das glicemias sangüíneas (40).

A experiência com uso do reflectômetro de fita não foi tão bem sucedida no HCPA: encontrou-se uma correlação em torno de 65% entre os níveis de glicemia capilar obtidos com o reflectômetro de fita reagente e as glicemias plasmáticas colhidas simultaneamente e analisadas pelo método enzimático rotineiro do laboratório (41). Além disso, existe o fato de a nossa realidade sócio-econômica não permitir que cada gestante tenha o seu próprio reflectômetro de fita para controle glicêmico domiciliar.

Medidas indiretas da concentração plasmática de glicose durante determinado período de tempo, como a dosagem da hemoglobina glicosada e da frutosamina plasmática, têm sido utilizadas para verificação da eficiência do tratamento do diabete mérito não gestacional (42).

A concentração da frutosamina plasmática indica o grau de ligação da glicose às proteínas séricas, particularmente à albumina, e reflete o nível médio de glicose no plasma durante as 3 semanas prévias, sendo mais rapidamente responsiva às mudanças terapêuticas que a hemoglobina glicosada (43).

A boa correlação encontrada entre os níveis séricos de glicose e frutossamina em pacientes diabéticos fora do período gestacional, levou alguns autores a testá-la no rastreamento e diagnóstico do DMG.

Os resultados mostraram uma sensibilidade insuficiente do método para o diagnóstico do DMG, se comparado ao teste oral de tolerância à glicose com 100 gramas (44).

A medida da frutossamina plasmática materna correlacionou-se positivamente com a medida da insulina no líquido amniótico em gestantes com DMG, sugerindo-lhe um papel de indicador do hiperinsulinismo fetal e da necessidade de um controle metabólico materno mais rígido (45).

Em resumo, vários aspectos práticos do diabetes mérito gestacional ainda permanecem controversos. Desta forma, as características clínicas e laboratoriais a serem utilizadas para definir a adequação do controle metabólico e os verdadeiros fatores de risco para o aumento da morbidade perinatal e neonatal não estão claramente estabelecidos e devem, portanto, ser melhor estudados.

## OBJETIVOS

1. identificar os horários do perfil glicêmico que estariam mais frequentemente anormais nas pacientes com diabetes mérito gestacional;
2. comparar a acurácia de índices metabólicos como a frutossamina, o colesterol e os triglicerídios com o perfil glicêmico;
3. verificar se a glicemia de jejum no teste oral de tolerância à glicose com 100 gramas, em gestantes com DMG, subdividida em dois grupos, pode identificar pacientes com características metabólicas e clínicas peculiares;
4. descrever os fatores de risco associados à macrossomia fetal e às complicações neonatais em gestantes com diabetes mérito gestacional.

## PACIENTES E MÉTODOS

### 1. PACIENTES

Participaram deste estudo 135 gestantes com diabetes mérito gestacional, atendidas no ambulatório de pré-natal do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de abril de 1988 a novembro de 1991.

Estas pacientes foram selecionadas, consecutivamente, entre as que apresentavam glicemia maior de 135 mg/dl após sobrecarga oral de 50g de glicose (teste de rastreamento) (4,3,9).

O teste de rastreamento era realizado entre 24-28 semanas nas gestantes sem fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mérito gestacional, e ao redor das 22 semanas naquelas que apresentavam algum dos seguintes fatores de risco, historicamente descritos:

1. obesidade;
2. idade materna igual ou superior a 30 anos;

3. história familiar de diabetes mérito;
4. história obstétrica de morte fetal inexplicada, polidramnia, macrossomia ou malformação fetal, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia;
5. intolerância prévia aos carboidratos.

Foram consideradas portadoras de diabetes mérito gestacional gestantes que apresentavam dois ou mais valores de glicemia iguais ou superiores aos estabelecidos como limites da normalidade por O'Sullivan e Mahan (10) no teste oral de tolerância com 100 gramas de glicose, com adaptação dos valores da glicose no sangue total para glicose plasmática, segundo o NDDG (3,9).

O teste oral de tolerância com 100 gramas de glicose era iniciado pela manhã, após 8 a 14 horas de jejum, e precedido por, no mínimo, 3 dias de dieta sem restrição de carboidratos (9).

Foram excluídas aquelas pacientes que apresentavam outras doenças ou faziam uso de drogas que afetam o metabolismo dos carboidratos, como os derivados beta-miméticos, diuréticos tiazídicos e glicocorticóides; pacientes com diagnóstico prévio de diabetes mérito; com glicemia de jejum acima de 105 mg/dl no primeiro trimestre de gestação, pela alta probabilidade de apresentarem diabetes mérito ainda não diagnosticado; e as com diagnóstico de diabetes mérito gestacional após 37 semanas de gestação.

## 2. TRATAMENTO

### 2.1. Dieta

Após o diagnóstico de diabetes mérito gestacional as gestantes recebiam prescrição dietética individualizada, ministrada por nutricionistas e baseada nas recomendações das Conferências Internacionais sobre Diabetes Mérito Gestacional (3,9).

O valor calórico total foi calculado com base no peso real pré-gestacional: 30 kcal/kg de peso/dia acrescida de 300 kcal/dia, por conta do aumento da necessidade energética na gestação (46).

Na composição alimentar, 50% do valor calórico total era de carboidratos, 30% de proteínas e 20% de gorduras. A prescrição e orientação sobre o tipo e quantidade de alimentos a ingerir em cada refeição e as substituições alimentares permitidas era feita pela equipe de nutricionistas especificamente envolvida com gestantes diabéticas. Por toda a gestação até a alta hospitalar pós-parto as pacientes foram acompanhadas pela mesma equipe de nutricionistas, com consultas regulares, a cada 7 ou 14 dias, conforme o controle metabólico alcançado. Nessas ocasiões, aplicava-se às gestantes inquérito alimentar, para detecção da real ingesta calórica, reafirmando a necessidade de cumprimento correto da dieta e esclarecendo eventuais dúvidas.

## **2.2. Uso de Insulina**

A utilização da insulina obedeceu aos parâmetros glicêmicos do perfil de 7 pontos: glicemias pré-prandiais >105mg/dl e/ou glicemias pós-prandiais >120mg/dl presentes em um perfil glicêmico cerca de 10 a 14 dias após iniciada a dieta.

A administração da insulina era iniciada ambulatorialmente, sob a supervisão de enfermeiras experientes na educação de pacientes diabéticos.

Os valores glicêmicos desejados eram glicemias pré-prandiais entre 60 e 105mg/dl e glicemias pós-prandiais menores de 120mg/dl (3).

## **3. ÍNDICES DE CONTROLE METABÓLICO**

A avaliação da eficácia das medidas terapêuticas sobre o controle metabólico foi feita através do perfil glicêmico de 7 pontos (ou horários), medidas séricas da frutossamina e dos lipídios: colesterol e triglicerídios.

O perfil glicêmico foi realizado em ambiente hospitalar, num regime de hospital-dia, com admissão das pacientes às 7h30min, em jejum, e liberação após o lanche noturno das 22 horas. A verificação do controle metabólico era iniciada depois de, no mínimo, dez e, preferencialmente, quatorze dias do início do tratamento dietético.

Os horários das coletas de glicemia foram os seguintes: jejum; 2 horas após o café da manhã; antes do almoço; 2 horas após o almoço; antes do jantar; 2 horas após o jantar e 22 horas (antes do lanche noturno).

As refeições foram fornecidas pelo hospital conforme a ingesta calórica individual, determinada previamente, e supervisionadas pelas nutricionistas que regularmente acompanhavam as pacientes.

As amostras para a dosagem de frutossamina, colesterol e triglicerídios eram obtidas no momento da coleta da glicemia de jejum, durante a realização do perfil glicêmico.

Das 135 gestantes com diabetes mérito gestacional, pode-se avaliar 122 perfis glicêmicos, os demais foram desprezados por estarem incompletos.

#### **4. PARÂMETROS NEONATAIS**

Na análise das complicações neonatais, utilizou-se como definição de macrosomia fetal o peso de recém-nascidos de termo igual ou superior a 4000g (9,16). A hipoglicemia neonatal é definida, classicamente, como glicose plasmática igual ou inferior a 35 mg/dl em recém-nascidos de termo, e menor ou igual a 25 mg/dl em prematuros, durante as primeiras 48 horas de vida. Entretanto,

para fins terapêuticos, baseado no possível risco fisiológico, utiliza-se, no Serviço de Neonatologia do HCPA, o valor de 40 mg/dl como ponto crítico da glicose plasmática em recém-nascidos de termo e em prematuros (47). Considerou-se como complicação neonatal qualquer grau de disfunção respiratória nas primeiras 48 horas de vida. Utilizou-se o termo complicação obstétrica intercorrente para definir quaisquer outros eventos não fisiológicos durante a gestação atual, tais como: infecção do trato urinário, trabalho de parto prematuro ou hipertensão arterial induzida pela gestação, entre outros menos comuns.

Das 135 gestantes com diabetes mérito gestacional, 123 tiveram parto no HCPA. Doze gestantes, por algum motivo, procuraram outro hospital. Cento e quinze recém-nascidos nasceram após as 37 semanas de gestação (recém-nascidos de termo) e oito, antes de completarem as 37 semanas (recém-nascidos prematuros).

Das 135 gestantes com diabetes mérito gestacional, 29 eram primigestas: 13 no grupo de glicemia em jejum no TOTG 100g menor de 105 mg/dl e 16 no grupo com glicose em jejum maior ou igual a 105 mg/dl.

## **5. CONTROLES**

O grupo controle para os níveis normais de colesterol e triglicerídios foi composto por 54 pacientes em acompanhamento pré-natal de rotina no

mesmo ambulatório, escolhidas consecutivamente entre aquelas com gestação entre 30-36 semanas, cujo teste de rastreamento havia sido normal (glicemia após sobrecarga <135mg/dl) e que não apresentavam nenhum dos critérios de exclusão.

Dessas 54 pacientes, 8 aceitaram realizar o perfil glicêmico de 7 pontos, constituindo o grupo controle para o perfil glicêmico.

Para a determinação dos valores normais de frutossamina na gestação utilizou-se além das 8 pacientes do grupo controle do perfil glicêmico, os valores obtidos anteriormente em 36 gestantes com acompanhamento pré-natal neste hospital, que apresentavam teste de rastreamento negativo para o diabetes mélico gestacional, conforme os critérios adotados (48).

## **6. MÉTODOS**

As coletas para dosagem de glicose plasmática foram feitas pelo setor de coletas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utilizando Vacuum Tainer (marca registrada da Labnew) contendo 17mg de fluoreto de sódio, com o objetivo de prevenir eventual glicólise antes da análise bioquímica. As dosagens de glicose foram feitas em regime de urgência pelo laboratório de emergência do Hospital, o que determinava a liberação do resultado do exame aproximadamente 2 horas após a coleta.

A medida da glicose plasmática foi realizada com a técnica de Trinder (49) para plasma venoso, com resultado em mg/dl. O método utilizado foi Enzimático Colorimétrico (GOD-POD) Glicose Peroxidase, com equipamento COBAS MIRA (Roche). (Para conversão dos valores de glicose para mmol/litro, utiliza-se o fator 0,05551).

A determinação da frutossamina utilizou o método colorimétrico da Redução do Azul de Nitrotetrazólio - NBT (50) com equipamento COBAS MIRA (Roche). A variação intra-ensaio foi de 2-3% e a inter-ensaio, 1,5-2% (48).

O colesterol e os triglicerídios foram medidos através do método enzimático colorimétrico (51) com equipamento Centrifichem System 400 (Roche).

## **7. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL**

Trata-se de um estudo transversal que avalia as características metabólicas e clínicas de gestantes com diabete mérito gestacional atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Destas gestantes obtiveram-se os dados relativos ao parto e recém-nascido em 122 casos, constituindo, portanto, umacoorte onde foram analisados os fatores de risco associados à macrossomia fetal e complicações neonatais.

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e as gestantes assinaram consentimento informado.

## 8. ANALISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos valores de glicemia do perfil glicêmico dentro de cada grupo de gestantes foi realizada através do método de Análise de Variância de Friedman - Friedman two-way ANOVA (52). Na avaliação do perfil glicêmico entre os grupos de gestantes utilizou-se o Teste T de Student com correção de Bonferroni, que, neste caso, teve um nível de significância de 0,016.

O teste t de Student foi utilizado para variáveis contínuas de amostras independentes e o Teste U de Wilcoxon Mann-Whitney para comparação entre grupos.

Nos testes de correlação aplicou-se o coeficiente de correlação de Pearson, já que a distribuição era normal.

Os testes de análise univariada foram realizados através da Razão de Produtos Cruzados (*Odds Ratio*).

Nos testes de análise multivariada aplicou-se a Regressão Logística Múltipla para variáveis categóricas e a Regressão Linear Múltipla para variáveis contínuas, especificando as variáveis dependentes e independentes nas respectivas tabelas. O

nível de significância foi de 5% para todos os testes, com exceção do Teste t com correção de Bonferroni, cujo nível de significância foi de 1,6% .

## RESULTADOS

### 1. ÍNDICES DE CONTROLE METABÓLICO NO DIABETE MÉLITO GESTACIONAL

Os valores de glicose plasmática obtidos em gestantes normais e gestantes com diabete mérito gestacional em tratamento apenas com dieta e em uso de insulina estão expressos na tabela I.

- **Análise intragrupo:** as glicemias das gestantes normais permaneceram mais ou menos estáveis durante o dia. Apenas a glicemia de ANTES DO ALMOÇO é menor que a obtida 2 HORAS APÓS ALMOÇO. Os valores correspondentes à média mais dois desvios-padrões, em cada horário, foram considerados os pontos de corte para a definição da faixa de normalidade do perfil glicêmico, utilizados nas tabelas III e IV.

Nas gestantes com diabete mérito gestacional em tratamento com dieta isolada houve um aumento na glicemia de 2 HORAS APÓS CAFÉ. Os menores valores glicêmicos foram alcançados no horário de ANTES DO ALMOÇO. No horário de 2 HORAS APÓS ALMOÇO, elevam-se novamente e mantêm-se estáveis

até o horário das 22 HORAS.

Nas gestantes com diabetes mérito gestacional em uso de insulina a variação da glicemia foi menor. As glicemias de 2 HORAS APÓS CAFÉ e ANTES DO JANTAR são as maiores. No horário de ANTES DO ALMOÇO, a glicemia cai aos níveis encontrados ANTES DO CAFÉ, permanecendo assim até 2 HORAS APÓS ALMOÇO quando, novamente, eleva-se no horário de ANTES DO JANTAR, para só tornar a diminuir, não significativamente, às 22 HORAS.

A glicemia do horário de 2 HORAS APÓS CAFÉ nas gestantes com diabetes mérito gestacional em tratamento apenas com dieta e as glicemias de 2 HORAS APÓS CAFÉ e ANTES DO JANTAR naquelas em uso de dieta e insulina são as que mais diferem dos demais horários do perfil glicêmico.

- **Análise entre grupos:** as glicemias das gestantes normais diferem daquelas das gestantes com diabetes mérito gestacional em tratamento apenas com dieta em 5 dos 7 horários de análise glicêmica, quais sejam: ANTES DO CAFE, 2 HORAS APÓS CAFÉ, ANTES ALMOÇO, ANTES DO JANTAR, 2 HORAS APÓS JANTAR.

Os valores glicêmicos das gestantes com diabetes mérito gestacional em tratamento com dieta e insulina diferem daqueles das gestantes normais em 4 dos 7 horários analisados, como se segue: 2 HORAS APÓS CAFÉ, ANTES DO

ALMOÇO, ANTES DO JANTAR e 2 HORAS APÓS JANTAR.

Nas gestantes com diabetes mérito gestacional, a comparação das glicemias entre o grupo em tratamento apenas com dieta e o grupo em tratamento com dieta e insulina mostrou diferença somente no horário de 2 HORAS APÓS ALMOÇO.

Na avaliação do perfil glicêmico integrado, sem considerações individualizadas por horário de análise de glicemia, não se encontram diferenças entre os dois grupos de tratamento nas gestantes com diabetes mérito gestacional (teste t;  $p=0,17$ ).

O perfil glicêmico integrado das gestantes normais é diferente daquele encontrado nas gestantes com diabetes mérito gestacional em tratamento com dieta isolada (teste t;  $p=0,002$ ) e das gestantes com diabetes mérito gestacional em uso de insulina (teste t;  $p<0,001$ ).

Os valores séricos de colesterol, triglicerídios e frutamina e os da glicemia em jejum no teste oral de tolerância à glicose com 100g em gestantes normais e com diabetes mérito gestacional estão exibidos na tabela II.

As gestantes normais têm níveis menores de glicemia plasmática em jejum no TOTG com 100g. Também os triglicerídios séricos são inferiores aos encontrados nas gestantes com diabetes mérito gestacional.

Os valores séricos de colesterol e de frutamina não diferem nos dois grupos

de gestantes.

Não houve correlação (Pearson;  $r=+0,044$ ;  $p=0,329$ ) entre os valores séricos de triglicerídios e os valores de glicose plasmática em jejum no grupo de gestantes com diabetes mélico gestacional. No grupo de gestantes normais, ao contrário, aparece esta correlação (Pearson;  $r=+0,313$ ;  $p=0,012$ ).

Os valores da frutossamina sérica acima do ponto crítico de 2,84mmol/litro identificariam as pacientes com anormalidade da homeostase glicêmica (2,40 mmol/l + 2. 0,21 mmol/l, referentes à média mais dois desvios-padrões, obtidos em um grupo de 44 gestantes normais). Observou-se que a sensibilidade da dosagem sérica de frutossamina foi de apenas 8,6%. Da mesma forma, a acurácia global da dosagem sérica de frutossamina foi pequena, em torno dos 34%.

Aplicou-se o mesmo tipo de teste usado para a avaliação da frutossamina em relação aos triglicerídios séricos. Utilizaram-se como limites da normalidade os valores determinados no grupo controle de 54 gestantes, cuja média acrescida de dois desvios-padrões foi de 307,5 mg/dl (174,1mg/dl+ 2 x 66,7mg/dl) - ponto de corte que identificaria as gestantes com perfis glicêmicos anormais. A sensibilidade do teste foi de 22,6% ; a especificidade, de 84,2% e a acurácia, de 41,8%.

TABELA I - VALORES DAS GLICEMIAS DURANTE O PERFIL GLICÊMICO EM GESTANTES NORMAIS E EM GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO: COM DIETA E INSULINA E APENAS COM DIETA

	GLICEMIAS (mg/dl)			TESTE T DE BONFERRONI ( $\alpha = 0,016$ )
	GESTANTES NORMAIS (n=8)	DMG COM DIETA APENAS (n=93)	DMG COM DIETA E INSULINA (n=29)	
ANTES CAFÉ	80,7 ± 10,7	102,2 ± 28,7	94,7 ± 18,0	**
2 HORAS APÓS CAFÉ	95,6 ± 13,4	118,9 ± 34,3	118,5 ± 25,8	***
ANTES ALMOÇO	76,0 ± 10,8	91,5 ± 24,3	94,9 ± 18,0	***
2 HORAS APÓS ALMOÇO	96,8 ± 15,3	103,8 ± 26,9	94,4 ± 19,0	*
ANTES JANTAR	81,5 ± 13,1	106,6 ± 26,9	119,0 ± 28,0	***
2 HORAS APÓS JANTAR	90,5 ± 13,8	107,7 ± 27,9	113,3 ± 22,6	***
ÀS 22 HORAS	89,4 ± 9,5	99,8 ± 30,5	104,2 ± 31,4	NS
MÉDIA±DP	87,2 ± 7,9	104,7 ± 23,3	105,6 ± 11,8	***

\* - DMG com dieta apenas ≠ DMG com insulina

\*\* - DMG com dieta apenas ≠ normais

\*\*\* - DMG com insulina e DMG com dieta apenas ≠ normais

NS - Não há diferença entre os 3 grupos

Resultados estão expressos em média ± desvio padrão.

**TABELA II - VALORES DE COLESTEROL, TRIGLICERÍDIOS E FRUTOSAMINA SÉRICOS E DA GLICEMIA EM JEJUM NO TOTG 100g EM 54 GESTANTES NORMAIS E EM 122 GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL.**

	<b>GESTANTES NORMAIS</b>	<b>GESTANTES COM DMG</b>	<b>TESTE T (p)</b>
COLESTEROL SÉRICO mg/dl	224,7 ± 50,7	234,5 ± 48,4	0,2
FRUTOSAMINA SÉRICA mmol/l	2,40 ± 0,22	2,39 ± 0,32	0,8
GLICEMIA EM JEJUM mg/dl	79,7 ± 10,5	106,4 ± 24,0	< 0,001

Resultados estão expressos como média ± desvio padrão.

**TABELA III - ACURÁCIA DA MEDIDA DA FRUTOSAMINA SÉRICA NA IDENTIFICAÇÃO DE PERFIS GLICÊMICOS ANORMAIS EM 122 GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL.**

	<b>PERFIS GLICÊMICOS ANORMAIS</b>	<b>PERFIS GLICÊMICOS NORMAIS</b>
FRUTOSAMINA $\geq 2,84$ mmol/l	07	06
FUTOSAMINA $< 2,84$ mmol/l	74	35

SENSIBILIDADE =  $0,086 = 8,6\%$

ESPECIFICIDADE =  $0,853 = 85,3\%$

VALOR PREDITIVO POSITIVO =  $0,538 = 53,8\%$

VALOR PREDITIVO NEGATIVO =  $0,321 = 32,1\%$

ACURÁCIA =  $0,344 = 34,4\%$

**TABELA IV - ACURÁCIA DA MEDIDA DOS TRIGLICERÍDIOS SÉRICOS  
NA IDENTIFICAÇÃO DE PERFIS GLICÊMICOS  
ANORMAIS EM 122 GESTANTES COM DIABETE MÉLITO  
GESTACIONAL.**

	<b>PERFIS GLICÊMICOS ANORMAIS</b>	<b>PERFIS GLICÊMICOS NORMAIS</b>
TRIGLICERÍDIOS $\geq$ 307,5 mg/dl	19	06
TRIGLICERÍDIOS $<$ 307,5 mg/dl	65	32

SENSIBILIDADE = 0,226 = 22,6%

ESPECIFICIDADE = 0,842 = 84,2%

VALOR PREDITIVO POSITIVO = 0,76 = 76%

VALOR PREDITIVO NEGATIVO = 0,329 = 32,9% ACURÁCIA = 0,418 = 41,8%

## **2. HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA DAS GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL DE ACORDO COM O VALOR DA GLICEMIA DE JEJUM NO TOTG COM 100g.**

As características clínicas apresentadas pelas gestantes antes do diagnóstico de DMG são apresentadas na tabela V.

Dentre as características analisadas somente o índice de massa corporal e o peso do recém-nascido prévio foram diferentes entre os dois grupos de gestantes com diabetes mérito gestacional: foram maiores nas gestantes com valores de glicose plasmática em jejum superiores a 105 mg/dl no TOTG com 100g.

Os demais fatores estudados como a idade, história familiar positiva para diabetes mérito e número de gestações anteriores não foram diferentes nos dois grupos de gestantes.

As características metabólicas, como os níveis séricos de colesterol, triglicerídios e frutossamina e a frequência de uso de insulina durante a atual gestação, de acordo com o valor da glicemia em jejum no teste oral de tolerância à glicose com 100g, em gestantes com diabetes mérito gestacional estão expressas na tabela VI.

Do ponto de vista metabólico somente a frequência de uso da insulina foi diferente entre os dois grupos de gestantes com diabetes mérito gestacional, sendo maior nas gestantes com valores de glicose plasmática de jejum iguais ou superiores a 105 mg/dl no TOTG com 100g.

Os demais parâmetros metabólicos analisados, como os valores séricos de colesterol, triglicerídios e frutossamina, são semelhantes nos dois grupos de gestantes.

Não houve correlação entre os valores séricos de triglicerídios e o índice de massa corporal nos dois grupos de gestantes com diabetes mérito gestacional (Pearson;  $r=+0,228$ ;  $p=0,104$ ).

As informações referentes à atual gravidez em gestantes com diabetes mérito gestacional, de acordo com o valor da glicemia em jejum no TOTG com 100g, são apresentadas nas tabelas VII e VIII.

A idade gestacional de diagnóstico do DMG foi menor no grupo de gestantes com valores de glicemia em jejum superiores a 105 mg/dl, isto é, o diagnóstico neste grupo de gestantes foi mais precoce.

O ganho ponderal das gestantes até o momento do diagnóstico do DMG, a idade gestacional de nascimento e o peso dos recém-nascidos não foram diferentes nos dois grupos de gestantes.

O parto vaginal foi mais freqüente no grupo de gestantes com valores de glicose plasmática em jejum inferiores a 105 mg/dl no TOTG com 100g.

A freqüência de complicações neonatais nos recém-nascidos - tais como hipoglicemia ou disfunção respiratória de qualquer magnitude - foi diferente nos dois grupos. Complicações neonatais ocorreram em maior número no grupo de gestantes com glicemia em jejum igual ou superior a 105 mg/dl no TOTG com 100g.

Não ocorreu nenhuma morte peri ou neonatal nos dois grupos de gestantes com DMG estudados. Houve um caso de recém-nascido com trissomia do cromossoma 21 no grupo de gestantes com glicemia em jejum inferior a 105 mg/dl e um recém-nascido malformado (síndrome da regressão caudal) no grupo de gestantes com glicemia em jejum igual ou superior a 105 mg/dl no TOTG 100g.

Nas tabelas VII e VIII, o número de gestantes é menor do que o das tabelas V e VI porque algumas pacientes não tiveram parto no HCPA: 11 no grupo com glicemia em jejum no TOTG 100g inferior a 105 mg/dl e 1 no grupo com glicemia em jejum maior ou igual a 105 mg/dl.

Com o objetivo de analisar o papel desempenhado por algumas variáveis, tais como idade materna, índice de massa corporal, idade gestacional de diagnóstico, peso do recém-nascido prévio, história familiar de diabetes mérito, ganho ponderal

até o diagnóstico de DMG e níveis séricos de colesterol, frutamina e triglicéridios, como fatores de prognóstico para o desenvolvimento de DMG com glicemia em jejum igual ou superior a 105mg/dl no TOTG 100g, empregou-se análise univariada da razão dos produtos cruzados (tabela IX).

Observou-se que o índice de massa corporal (índice de Quetelet) superior a 27 kg/m<sup>2</sup> e a idade gestacional de diagnóstico do DMG inferior a 25 semanas de gestação mostraram uma associação significativa com a hiperglicemia de jejum no TOTG com 100g.

As demais características testadas não exibem associação com os níveis de glicose plasmática em jejum no TOTG 100g nessa amostra de gestantes com diabetes mérito gestacional.

Das 135 gestantes com DMG, 29 eram primigestas, sem possibilidade de avaliar peso do recém-nascido prévio: 13 gestantes primigestas no grupo com glicemia em jejum no TOTG 100g inferior a 105 mg/dl e 16 primigestas no grupo com glicemia em jejum igual ou maior a 105 mg/dl. Portanto, 106 gestantes com recém-nascidos prévios foram avaliadas nos testes das tabelas IX e X.

Na tabela X - Regressão Logística Múltipla considerou-se como variável dependente a glicemia em jejum igual ou superior a 105 mg/dl no TOTG com 100g e como variáveis independentes o índice de massa corporal acima de 27 kg/m<sup>2</sup>, o

peso do recém-nascido prévio de 4000 gramas ou mais, a idade gestacional de diagnóstico inferior a 25 semanas de gestação e a idade materna superior a 30 anos.

Quando levou-se em conta a interrelação entre as variáveis independentes, observou-se que o índice de massa corporal e a idade gestacional de diagnóstico permaneceram significativamente associadas à glicemia de jejum igual ou superior a 105 mg/dl no TOTG 100g.

**TABELA V - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRESENTES ANTES DO DIAGNÓSTICO DE DIABETE MÉLITO GESTACIONAL EM 135 GESTANTES.**

	GLICEMIA JEJUM < 105 mg/dl (n = 73)	GLICEMIA JEJUM ≥ 105 mg/dl (n=62)	p
IDADE (anos)	31,8 ± 5,2	33,2 ± 5,4	0,13
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL	25,5 ± 4,6	29,3 ± 6,5	< 0,001
HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA P/ DIABETE MÉLITO *	26 (35,6%)	26 (41,9%)	0,49
PESO DO RECÉM-NASCIDO PRÉVIO(g) (n=106)	3495 ± 532	3819 ± 521	0,03
NÚMERO DE GESTAÇÕES PRÉVIAS	3 ± 2	3 ± 1,8	0,5

Resultados estão expressos em média ± desvio padrão.

\* - Expresso em frequência de casos positivos e correspondente percentagem.

TABELA VI - CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS DA ATUAL GESTAÇÃO EM 135 GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL.

	GLICEMIA JEJUM < 105 mg/dl (n = 73)	GLICEMIA JEJUM ≥ 105 mg/dl (n = 62)	p
COLESTEROL SÉRICO mg/dl	239,8 ± 47,3	234,4 ± 52,5	0,5
TRIGLICERÍDIOS SÉRICOS mg/dl	258,3 ± 88,1	245,3 ± 89,3	0,4
FRUTOSAMINA SÉRICA mmol/l	2,40 ± 0,32	2,41 ± 0,33	0,8
USO DE INSULINA *	7 (9,6%)	28 (45,2%)	<0,001

Resultados estão expressos em média ± desvio padrão.

\* - Resultado expresso em frequência de casos positivos e correspondente percentagem.

TABELA VII - CARACTERÍSTICAS DA ATUAL GESTAÇÃO EM 123  
GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL.

	GLICEMIA JEJUM < 105 NO TTOG (mg/dl (n = 62))	GLICEMIA JEJUM ≥ 105 NO TTOG (n = 61)	TESTE T P
IDADE GESTACIONAL DO DIAGNÓSTICO DE DMG (semanas)	29,6 ± 4,0	25,9 ± 6,5	<0,001
GANHO PONDERAL MATERNO ATÉ DIAGNÓSTICO DMG (kg)	10,54 ± 6,3	9,65 ± 7,0	0,4
IDADE GESTACIONAL DE NASCIMENTO	39,0 ± 1,5	38,7 ± 1,7	0,3
PESO DO RECÉM- NASCIDO > 37 SEM. (g)	3377 ± 503	3529 ± 468	0,09

Resultados estão expressos em média ± desvio padrão.

**TABELA VIII - DADOS DA ATUAL GESTAÇÃO EM 123 GESTANTES  
COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL.**

	<b>GLICEMIA JEJUM &lt; 105 (n = 62)</b>	<b>GLICEMIA JEJUM ≥ 105 (n = 61)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>
PARTO VAGINAL	39 (62,9%)	26 (42,6%)	0,02
COMPLICAÇÃO NEONATAL	4 (6,5%)	13 (21,3%)	0,01
PREMATURIDADE (IGN < 37 SEM.)	3 (4,8%)	5 (8,2%)	0,7
COMPLICAÇÃO OBSTÉTRICA INTERCORRENTE	11 (17,7%)	16 (26,2%)	0,2

Resultados estão expressos em frequência de casos positivos e respectiva porcentagem.

TABELA IX - ANÁLISE UNIVARIADA DA RAZÃO DE PRODUTOS CRUZADOS PARA GLICEMIAS DE JEJUM IGUAIS OU SUPERIORES A 105 mg/dl NO TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE COM 100 GRAMAS

	RAZÃO DOS PRODUTOS CRUZADOS	RAZÃO PREVALÊNCIA	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
IDADE ≥ 30 ANOS MATERNA	1,14	45/62	0,51 - 2,58
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL ≥ 27	3,23	38/62	1,50 - 6,99
IDADE GESTACIONAL DE DIAGNÓSTICO DO DMG < 25 SEMANAS	9,55	18/62	2,45 - 43,45
PESO DO RECÉM- NASCIDO PRÉVIO AO ATUAL ≥ 4000 g *	2,15	15/45	0,95 - 5,73
HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA PARA DIABETE MÉLITO	1,28	26/62	0,6 - 2,72
COLESTEROL SÉRICO ≥ 326,4 mg/dl	1,60	4/62	0,23 - 15,49
FRUTOSAMINA SÉRICA ≥ 2,84 mmol/l	0,44	4/62	0,08 - 2,06
TRIGLICERÍDIOS SÉRICOS ≥ 307,5 mg/dl	1,46	16/62	0,49 - 3,81
GANHO PONDERAL ATÉ O DIAGNÓSTICO DE DMG ≥ 10 kg	0,94	33/62	0,45 - 1,96

n = 135

\*n = 106

**TABELA X - REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA PARA GLICEMIA DE JEJUM NO TTG 100g ORAL IGUAL OU SUPERIOR A 105 mg/dl (VARIÁVEL DEPENDENTE)**

	RAZÃO DOS PRODUTOS CRUZADOS	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%	p
ÍNDICE MASSA CORPORAL $\geq 27$	3,22	1,17 - 8,93	0,02
PESO RECÉM-NASCIDO PRÉVIO $\geq 4000g$	1,4	0,53 - 3,72	0,4
IDADE GESTACIONAL DE DIAGNÓSTICO $< 25$ SEMANAS	5,6	1,4 - 23,1	0,01
IDADE MATERNA $\geq 30$ ANOS	0,45	0,13 - 1,47	0,18

n = 106

### 3. ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES NEONATAIS E MACROSSOMIA FETAL EM GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL.

Com o objetivo de identificar associações entre diversas variáveis presentes na gestação e o peso de recém-nascidos de termo igual ou superior a 4000g, utilizou-se a análise univariada da razão dos produtos cruzados apresentada na tabela XI.

Dentre os fatores analisados - glicemia de jejum e da segunda hora no TOTG com 100g, índice de massa corporal, ganho ponderal até o diagnóstico, idade gestacional de diagnóstico, idade materna e uso de insulina na gestação - nenhum mostrou relação significativa com o peso fetal igual ou superior a 4000g, nesta amostra de gestantes com diabete mérito gestacional.

A análise multivariada desses fatores também não detectou associação com a macrossomia fetal.

Dos 123 recém-nascidos no HCPA, 8 eram prematuros (idade gestacional de nascimento inferior a 37 semanas) e, portanto, não incluídos na tabela XI.

Quando o peso fetal foi testado como uma variável contínua através da utilização da regressão linear múltipla (tabela XII) evidenciou-se que a idade gestacional de nascimento aparece como principal determinante do peso fetal, seguido pela idade e o índice de massa corporal maternos. Não foi encontrada associação entre a idade gestacional de diagnóstico do diabetes mélico gestacional e o ganho ponderal materno na gestação com o peso do recém-nascido nesta amostra de gestantes com DMG.

Repetindo o achado da regressão logística múltipla, na qual o peso fetal foi categorizado, não foi observado correlação entre o peso do recém-nascido e os níveis séricos maternos de colesterol (Pearson;  $r=+0,096$ ;  $p=0,189$ ) e de triglicéridios (Pearson;  $r=+0,088$ ;  $p=0,212$ ).

A correlação entre os valores glicêmicos em cada horário do perfil glicêmico e o peso dos recém-nascidos em gestantes normais e gestantes com diabetes mélico gestacional em tratamento apenas com dieta e em uso de insulina está expressa na tabela XIII.

No grupo de gestantes normais, existe uma correlação positiva entre os níveis de glicemia no horário de antes do café e 2 horas após almoço, obtidos no perfil glicêmico, e o peso dos recém-nascidos.

No grupo de gestantes com diabetes mélico gestacional em tratamento com

dieta e insulina, os valores de glicemia no horário de 2 horas após almoço também correlacionaram-se positivamente com o peso dos recém-nascidos.

No grupo de gestantes com diabete mérito gestacional em tratamento exclusivo com dieta, não foi evidenciada correlação entre os valores de glicemia obtidos no perfil glicêmico e o peso dos recém-nascidos.

A análise conjunta das variáveis aparentemente associadas ao peso fetal - tais como determinadas glicemias do perfil metabólico, idade materna, índice de massa corporal, ganho ponderal na gestação e idade gestacional de nascimento - através da regressão linear múltipla, mostra que, quando corrigidas pela idade e índice de massa corporal maternos e idade gestacional de nascimento, as glicemias do perfil metabólico perdem a associação que, a princípio, pareciam ter com o peso dos recém-nascidos. Estas informações estão expressas na tabela XIV.

Utilizou-se a análise multivariada para identificar fatores de risco para o desenvolvimento de complicações neonatais, levando em consideração a interrelação entre as variáveis estudadas, quais sejam: uso de insulina na gestação, glicemia de jejum no TOTG 100g, idade gestacional de nascimento, via do parto, peso do recém-nascido, idade gestacional de diagnóstico e complicações obstétricas intercorrentes. Estes dados são apresentados na tabela XV.

Nenhuma das variáveis descritas mostrou associação significativa com o

desenvolvimento de complicações neonatais. Nas gestantes com diabetes mérito gestacional que apresentavam glicemia em jejum igual ou superior a 105 mg/dl no TOTG com 100g, observou-se uma tendência maior para o aparecimento de complicações neonatais, que, porém, não atingiu nível de significância.

**TABELA XI - ANÁLISE UNIVARIADA DA RAZÃO DE PRODUTOS  
CRUZADOS PARA RECÉM-NASCIDOS DE TERMO COM  
PESO 4000g.**

	<b>RAZÃO DOS PRODUTOS CRUZADOS</b>	<b>INTERVALO DE CONFIANÇA 95%</b>
GLICEMIA JEJUM TTOG 100g $\geq$ 105 mg/dl	0,81	0,25 - 2,62
ÍNDICE MASSA CORPORAL $\geq$ 27	1,45	0,45 - 4,77
GANHO PONDERAL MATERNO ATÉ DIAGNÓSTICO $\geq$ 10 kg	1,54	0,47 - 5,21
IDADE GESTACIONAL DIAGNÓSTICO $<$ 25 SEM.	0,93	0,0 - 5,13
IDADE MATERNA $\geq$ 30 ANOS	1,20	0,32 - 4,86
USO DE INSULINA NA GESTAÇÃO	0,64	0,13 - 2,69
VALOR 2ª HORA TTOG $\geq$ 140 mg/dl	1,11	0,12 - 25,91

n = 115

TABELA XII - REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA PARA DETERMINAÇÃO DE VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO PESO DO RECÉM-NASCIDO EM 123 GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL

	R <sup>2</sup> AJUSTADO	p
IDADE GESTACIONAL DE NASCIMENTO	0,30	< 0,001
IDADE MATERNA	0,33	0,004
ÍNDICE MASSA CORPORAL	0,35	0,03
GANHO PONDERAL MATERNO	-	0,58

**TABELA XIII - CORRELAÇÃO ENTRE GLICEMIAS MATERNAS NO  
PERFIL METABÓLICO E PESO NO RECÉM-NASCIDO  
EM GESTANTES COM DMG EM DIETA EXCLUSIVA,  
EM USO DE INSULINA E EM GESTANTES NORMAIS**

		AC	PC	AA	PA	AJ	PJ	V
DMG COM DIETA	R	0,06	0,003	0,16	0,009	0,08	0,02	0,02
EXCLUSIVA (n = 88)	p	0,3	0,5	0,07	0,4	0,2	0,4	0,4
DMG COM DIETA E	R	0,79	0,49	0,26	0,930,	0,23	0,76	0,31
INSULINA (n = 27)	p	0,1	0,3	0,1	<sup>4</sup>	<b><u>0,03</u></b>	0,4	0,3
GESTANTES	R	0,82	0,57	0,35	0,73	0,46	0,10	0,42
NORMAIS (n = 8)	p	<b><u>0,01</u></b>	0,09	0,2	<b><u>0,03</u></b>	0,2	0,4	0,2

TABELA XIV - REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA DAS GLICEMIAS MATERNAS DO PERFIL METABÓLICO E DE OUTRAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO PESO DO RECÉM-NASCIDO (VARIÁVEL DEPENDENTE) EM 115 GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL

	R <sup>2</sup> AJUSTADO	p
IDADE GESTACIONAL DE NASCIMENTO	0,26	0,0000
IDADE MATERNA	0,29	0,0007
ÍNDICE MASSA CORPORAL	0,33	0,002
GLICEMIA ANTES CAFÉ	-	0,24
GLICEMIA 2 HORAS APÓS CAFÉ	-	0,44
GLICEMIA 2 HORAS APÓS ALMOÇO	-	0,65
GANHO PONDERAL MATERNO	-	0,27

**TABELA XV - REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DE POSSÍVEIS INDICADORES DE RISCO PARA O SURGIMENTO DE COMPLICAÇÕES NEONATAIS EM 123 GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL**

	<b>RAZÃO DOS PRODUTOS CRUZADOS</b>	<b>INTERVALO DE CONFIANÇA 95%</b>	<b>p</b>
USO INSULINA NA GESTAÇÃO	1,50	0,4; 5,9	0,57
IDADE GESTACIONAL DE NASCIMENTO < 37 SEMANAS	0,67	0,4; 1,05	0,08
PARTO CESÁRIO	0,51	0,1; 1,9	0,33
PESO DO RECÉM-NASCIDO $\geq 4000g$	1,00	0,9; 1,0	0,91
IDADE GESTACIONAL DE DIAGNÓSTICO DO DMG < 25 SEMANAS	0,98	0,33; 2,90	0,78
COMPLICAÇÕES INTERCORRENTES OBSTÉTRICAS	3,06	0,80; 11,57	0,09
GLICEMIA JEJUM $\geq 105$ NO TTOG 100g	3,78	0,95; 14,96	0,058
IDADE MATERNA	1,09	0,95; 1,25	0,23
ÍNDICE MASSA CORPORAL	0,99	0,36; 2,71	0,85

# DISCUSSÃO

## 1. ÍNDICES DE CONTROLE METABÓLICO

Não há referência na literatura sobre a frequência e horários mais indicados para a obtenção de amostras de glicose plasmática visando o controle metabólico do diabetes mérito na gestação.

As flutuações fisiológicas da glicemia são mantidas dentro de uma estreita faixa de variação através de mecanismos homeostáticos eficientes. Mesmo assim, existem variações significativas durante o dia. Schimdt et alii (53) descreveram o fenômeno do alvorecer - elevação da glicose plasmática entre 5 e 8 horas da manhã, na ausência de hipoglicemia noturna - em pacientes com diabetes mérito insulino dependente. Posteriormente, este fenômeno também foi descrito em pacientes com diabetes mérito não insulino dependente e em indivíduos não diabéticos (54). A causa desse fenômeno, apesar de muito especulada, não está definitivamente esclarecida, mas parece vinculada às variações do hormônio do crescimento (55).

Neste trabalho observou-se que, nas gestantes normais, o menor valor da

glicose plasmática, durante o dia, foi no horário de antes do almoço, enquanto as glicemias medidas 2 horas após almoço foram os valores mais elevados do perfil glicêmico. Nas gestantes com diabetes mérito gestacional em tratamento apenas com dieta o mesmo ocorre em relação ao horário dos menores valores glicêmicos, entretanto, os valores mais altos encontram-se no horário de 2 horas após café. Da mesma maneira, as gestantes com diabetes mérito gestacional em tratamento com insulina têm as glicemias mais elevadas nos horários de 2 horas após café e antes do jantar.

O objetivo de identificar pontos, ou horários, mais significativos de anormalidade na homeostase da glicose dentre os sete analisados no perfil glicêmico centra-se nas necessidades de redução de custos e de diminuição da carga horária dispendida pelas gestantes para o acompanhamento laboratorial do diabetes mérito gestacional.

Não encontrou-se, na análise do perfil glicêmico, a existência de um ou dois horários que concentrem a variação glicêmica do dia, ideais para uma verificação mais simplificada do controle metabólico. Entretanto, dos sete horários originais de análise glicêmica, dois deles, antes do almoço e 22 horas, oferecem tão pouca informação adicional em relação à anormalidade do perfil, isto é, hiperglicemias, que podem ser retirados sem prejuízo da qualidade de abrangência do perfil glicêmico.

Das fontes disponíveis na literatura, o estudo que mais se assemelha ao de um perfil glicêmico é o de Metzger e Freinkel (36). Trata-se de uma publicação especificamente referente às variações de glicose, aminoácidos e lipídios em gestantes com e sem diabetes mélico gestacional em condições controladas de laboratório, sem permissão de atividade física e com dietas líquidas formuladas e padronizadas. Apesar das coletas serem mais frequentes, a cada hora, o número de gestantes normais, oito, é o mesmo do presente estudo, e o número de gestantes com diabetes mélico gestacional é bem menor, 12 gestantes ao total. Os achados de Metzger e Freinkel dão ênfase principalmente à variação plasmática dos aminoácidos. Em relação à glicose plasmática, os valores de jejum foram diferentes entre gestantes normais e as com diabetes mélico gestacional, único ponto conflitante com o atual estudo. Porém, no estudo de Metzger, nenhuma gestante em uso de insulina foi incluída, e a dieta, padronizada para todas as gestantes, torna a comparação entre resultados, impossível, já que todas as gestantes com diabetes mélico gestacional no presente trabalho encontravam-se em tratamento individualizado, apenas com dieta ou também com insulina.

A Terceira Conferência Internacional sobre Diabetes Mélico Gestacional (3) recomenda como valores máximos aceitáveis para as glicemias pré-prandiais, 105 mg/dl, e 2 horas pós-prandiais, 120 mg/dl, perfazendo uma média de glicemia durante o dia em torno de 113 mg/dl. Vários autores preconizam valores bem infe-

riores de glicemia média, entre 90 e 100 mg/dl, como alvo terapêutico (27,28,33). Encontrou-se, na amostra de gestantes normais deste trabalho, uma glicemia média de 87,2 mg/dl +- 7,9mg/dl, o que também sugere uma média de glicose plasmática mais baixa em gestantes com diabete mérito gestacional do que a recomendada pelo NDDG, se o objetivo terapêutico é a maior aproximação possível aos valores encontrados numa gestação normal.

Em relação aos outros índices metabólicos estudados - como o colesterol, triglicerídios e frutossamina séricos - observou-se que apenas os triglicerídios apresentaram valores mais elevados nas gestantes com diabete mérito gestacional que nas gestantes normais. Desta forma, o aumento fisiológico dos triglicerídios séricos, característico da gestação, está exagerado no diabete mérito gestacional.

A hipertrigliceridemia fisiológica da gestação, mais evidente no terceiro trimestre, parece ter sua origem primária no aumento da síntese hepática, segundo estudos utilizando ratos (38,56,57). Os níveis dos estrógenos séricos são, aparentemente, o fator hormonal básico na promoção da síntese de triglicerídios pelo fígado (58,59).

Os níveis séricos de triglicerídios, fora do período gestacional, são freqüentemente associados ao peso corporal, idade cronológica e glicose plasmática em pacientes com diabete mérito tipo II, mas não no tipo I. No presente estudo não

foi encontrada correlação entre os valores séricos de triglicerídios e índice de massa corporal nas gestantes com diabetes mérito gestacional, tampouco houve correlação entre os níveis deste lipídio e os da glicemia em jejum no TOTG 100g nestas gestantes. Também outros autores encontraram acentuada hipertrigliceridemia, apesar de um controle glicêmico satisfatório, em gestações com diabetes mérito tipo II, sugerindo que outros fatores poderiam estar envolvidos (38).

Apesar da ausência de correlação entre os triglicerídios séricos e a glicose plasmática nas gestantes com diabetes mérito gestacional, a hipertrigliceridemia dessas gestantes pode ser consequência direta da alteração metabólica associada ao diabetes mérito gestacional, que não se restringe ao metabolismo dos carboidratos (3,23,36,37). Testou-se a medida em jejum dos triglicerídios séricos como indicador de hiperglicemia no perfil glicêmico. Como limite máximo da normalidade para os triglicerídios, foi adotada a média encontrada nas gestantes normais acrescida de dois desvios padrões ( $174,1 \text{ mg/dl} + 2 \times 66,7 \text{ mg/dl}$ ). Como limites máximos de normalidade para o perfil glicêmico, adotaram-se as médias de glicemia, obtidas no grupo de gestantes normais, somadas a dois desvios padrões. A sensibilidade foi de aproximadamente 23%, a especificidade, de 84%. A acurácia do teste na identificação de anormalidade no perfil glicêmico foi de 41,8%. A baixa sensibilidade da medida sérica dos triglicerídios como indicador de anormalidade no perfil glicêmico não esgota o seu estudo como um indicador independente de

anormalidade metabólica, não necessariamente de hiperglicemia. De fato, autores como Knopp e colaboradores (39) têm sugerido que a medida dos triglicerídios, realizada uma hora após a sobrecarga oral de 50g de glicose, correlaciona-se com o peso dos recém-nascidos, independentemente de outros fatores.

A medida da frutossamina sérica foi também testada como indicadora de anormalidade no perfil glicêmico, isto é, hiperglicemias em gestantes com diabetes mérito gestacional. Observou-se que a sensibilidade da dosagem sérica de frutossamina foi de apenas 8,6% e sua acurácia global na identificação de hiperglicemias foi de 34,4%. A faixa de normalidade do perfil glicêmico foi determinada através das médias das glicemia encontradas no grupo de gestantes normais, acrescidas de dois desvios padrões. Mesmo utilizando os valores máximos de normalidade da glicose plasmática descritos na literatura, isto é, glicemias pré-prandiais até 105 mg/dl e pós-prandiais até 120 mg/dl, a sensibilidade da medida da frutossamina sérica na identificação das hiperglicemias no perfil seria de 19% e sua acurácia de 37%. De qualquer maneira, a sensibilidade está muito aquém do desejado para um teste de controle metabólico adequado à gestação, quando valores muito próximos da euglicemia são os alvos terapêuticos. Portanto, a dosagem sérica de frutossamina em gestantes com diabetes mérito gestacional, já abandonada como método de rastreamento e de diagnóstico por sua baixa sensibilidade (44,46), não tem, também, utilidade como indicador de anormalidade

metabólica no tratamento dessa condição.

## 2. HETEROGENEIDADE CLÍNICA DAS GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL

A glicemia de jejum no TOTG 100g foi utilizada como critério para subdivisão das gestantes com diabetes mélitogestacional em dois grupos. O objetivo foi demonstrar de maneira mais clara a heterogeneidade encontrada nessa condição.

As gestantes com glicemia em jejum no TOTG 100g maior ou igual a 105 mg/dl têm um índice de massa corporal significativamente maior que as com glicemia em jejum inferior a 105 mg/dl (tabela V). O aumento do peso corporal associa-se a aumento na resistência periférica à insulina, sugerindo um papel importante da obesidade na severidade do distúrbio metabólico no diabetes mélico gestacional, tal como já bem estabelecido no diabetes mélico tipo II.

Também o peso do recém-nascido prévio foi maior no grupo com glicemia de jejum anormal no TOTG 100g, achado que tanto pode estar relacionado ao peso materno - mais elevado neste grupo - quanto a um distúrbio metabólico não diagnosticado em gestação anterior. Quando categorizou-se o peso do recém-nascido anterior, usando 4000g como ponto de corte, a associação entre o peso de recém-nascido prévio e a glicemia de jejum anormal no teste diagnóstico

desapareceu (tabela IX). Este resultado foi corroborado na regressão logística múltipla realizada para testar variáveis associadas à glicemia de jejum no TOTG 100g igual ou superior a 105 mg/dl (tabela X). Destarte, o peso do recém-nascido prévio está mais provavelmente relacionado ao peso materno do que a alguma anormalidade metabólica não diagnosticada em gestação anterior.

Do ponto de vista metabólico, somente o uso mais freqüente de insulina no grupo com glicemia igual ou superior a 105 mg/dl obteve significância, o que sugere um distúrbio metabólico mais severo, provavelmente incluindo algum grau de deficiência de secreção de insulina neste grupo. As medidas dos lipídios e da frutossamina plasmática foram similares nos dois grupos, o que reforça a pouca utilidade destes parâmetros na avaliação mais fina do controle metabólico.

O momento do diagnóstico do diabetes mélico gestacional mostrou-se diferente entre os dois grupos: a idade gestacional de diagnóstico foi menor no grupo com glicemia de jejum no TOTG 100g igual ou maior de 105 mg/dl. O diagnóstico mais precoce neste grupo é outro provável indicador de uma anormalidade metabólica maior. Com respeito à idade gestacional de diagnóstico, alguns autores têm manifestado preocupação em rastrear mais precocemente o diabetes mélico gestacional em gestantes com fatores de risco do que o atualmente recomendado pelo NDDG - 24 a 28 semanas de gestação. O objetivo é identificar mais cedo, podendo tratar por mais tempo esse grupo de gestantes, com uma

intolerância aos carboidratos aparentemente mais severa e com potencial de riscos mais elevado (60,61).

A via de parto diferiu entre os dois grupos de gestantes com diabetes mérito gestacional: a cesariana foi mais freqüente no grupo com glicemia de jejum igual ou superior a 105 mg/dl. Como o peso do recém-nascido da atual gestação não diferiu nos dois grupos, assim como a idade gestacional de nascimento e a ocorrência de outras complicações obstétricas, somente a maior dificuldade em manter a homeostase metabólica no grupo de gestantes com glicemia em jejum elevada poderia ser uma possível explicação para a conduta intervencionista. Uma análise detalhada dos fatores determinantes do índice mais elevado de parto por via alta nesse grupo de pacientes seria necessária para obterem-se conclusões mais definitivas, mas, infelizmente, tornaria ainda mais amplo o escopo desse estudo.

As complicações neonatais foram mais freqüentes no grupo com maior glicemia de jejum. Para melhor avaliação desse achado realizou-se uma análise multivariada incluindo outros possíveis fatores implicados (tabela XV). Observou-se que no surgimento de complicações neonatais somente a glicemia de jejum no TOTG 100g maior ou igual a 105 mg/dl tende a ser mais freqüente, mesmo assim, sem atingir significância. Esse achado sugere que uma alteração metabólica mais severa pode estar relacionada com o aumento de morbidade neonatal. Todos os demais fatores estudados - uso de insulina durante a gestação, idade gestacional de

nascimento, idade gestacional de diagnóstico do DMG, peso de nascimento, parto cesáreo, outras intercorrências obstétricas durante a gestação - não mostraram associação com complicações neonatais nesse grupo de pacientes.

Na análise de características fenotípicas e metabólicas maternas que poderiam relacionar-se com glicemia de jejum no TOTG 100g maior ou igual a 105 mg/dl, observou-se que somente o índice de massa corporal e a idade gestacional de diagnóstico mostraram significância. Analisando esses dois fatores conjuntamente, através da regressão logística múltipla, ambos mantêm correlação independente com a glicemia de jejum anormal. Tais achados podem apontar a obesidade materna e a precocidade do diagnóstico na gestação como características de um distúrbio metabólico mais severo. A obesidade é de há muito associada à intolerância aos carboidratos, na gestação ou fora dela (5,7) e pode, também, correlacionar-se positivamente com os níveis de glicose plasmática em jejum em gestantes com diabetes mérito gestacional, como observado aqui e descrito por Freinkel (7).

Quanto à precocidade do diagnóstico do diabetes mérito gestacional associar-se a uma intolerância aos carboidratos mais severa, dois aspectos devem ser examinados: o primeiro, a possibilidade de existência de uma intolerância aos carboidratos prévia à gestação e não diagnosticada e, segundo, uma intolerância aos carboidratos verdadeiramente restrita ao período gestacional, mas de maior magnitude que a diagnosticada após a vigésima-quinta semana de gestação. Esta

última hipótese é corroborada pelo fato destas gestantes fazerem uso mais freqüente de insulina que as gestantes com diagnóstico de diabetes mérito gestacional após as 25 semanas (9,6% e 45,2%, respectivamente tabela VI). Berkowitz e colaboradores (60) também descreveram uma diferença significativa no uso de insulina entre gestantes com diagnóstico de diabetes mérito gestacional antes e após 24 semanas de gestação. Super e colaboradores (61) observaram que o diagnóstico de diabetes mérito gestacional pode ser realizado na primeira metade da gestação em população de risco (sua prevalência é semelhante à descrita no HCPA, em torno dos 20%), permitindo um período maior de tratamento. Kjos e colaboradores demonstraram que a detecção precoce do diabetes mérito gestacional, antes das 24 ou 25 semanas de gestação, pode ser importante fator de risco para intolerância aos carboidratos no pós-parto (62).

### **3. ANALISE DOS FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES NEONATAIS E MACROSSOMIA FETAL EM GESTANTES COM DIABETE MÉLITO GESTACIONAL**

A utilização do termo macrossomia fetal, definida como peso ao nascer maior ou igual a 4000g em recém-nascidos com idade gestacional superior a 37 semanas,

em lugar da expressão grande para a idade gestacional, definido como peso ao nascer acima do percentual 90 para a idade gestacional, tem várias justificativas: a multiplicidade de tabelas atualmente utilizadas, a maioria procedente de cidades americanas; as diferenças existentes entre os sexos para ajuste de peso; e, principalmente, a inexistência de dados normativos baseados em estudo da população brasileira. Diferenças marcantes em relação ao peso médio de nascimento foram encontradas em vários estudos dirigidos por etnia (63), inclusive entre recém-nascidos americanos pretos e brancos, nos quais persistiu a diferença significativa entre as duas raças, independentemente dos demais fatores analisados em regressão múltipla (64).

Na análise univariada para recém-nascidos de termo (acima de 37 semanas de gestação) com peso igual ou superior a 4000g em gestantes com diabete mérito gestacional não foi observada associação com nenhuma das características maternas estudadas, nem com o momento do diagnóstico ou com o uso de insulina - índice indireto da severidade do desarranjo metabólico - ou mesmo com o valor da glicose plasmática no TOTG 100g (tabela XI).

Dos 115 recém-nascidos de termo estudados, 16 (13,9%) pesaram 4000g ou mais. A comparação dos índices de macrosomia fetal entre as diversas publicações fica prejudicada pela ausência de uniformidade na definição do termo. Como o número de recém-nascidos prematuros foi pequeno - 8 em 123 partos (6,5%) - o

índice de macrossomia torna-se mais confiável. Na verdade, situou-se bem abaixo dos índices descritos por vários autores em gestantes com DMG (15,16,65).

Foram examinadas as variáveis potencialmente associadas ao peso do recém-nascido, não especificamente à macrossomia fetal, tais como: idade gestacional de nascimento, idade materna, índice de massa corporal materno, idade gestacional de diagnóstico, ganho ponderal materno na gestação e glicemia de jejum no TOTG 100g. Encontraram-se as esperadas associações entre o peso do recém-nascido e a idade gestacional de nascimento, a idade materna e o índice de massa corporal.

Também foi encontrada associação entre os pesos dos recém nascidos e os valores de glicose plasmática do perfil glicêmico em gestantes com diabete mérito gestacional e gestantes normais (tabela XIII). Na regressão linear múltipla, para controle de outros fatores relacionados ao peso fetal, como os descritos acima, observou-se que a associação inicialmente demonstrada entre as glicemias do perfil metabólico e o peso dos recém-nascidos desapareceu, sendo, portanto, casual. Não houve correlação entre os pesos dos recém-nascidos e os valores séricos, em jejum, de colesterol e de triglicerídios em nenhum dos três grupos de gestantes estudados.

## CONCLUSÕES

1. A utilização de cinco horários de coleta de glicose plasmática, em lugar dos sete originais, permite uma pequena redução do tempo dispendido pelas gestantes com diabetes mérito gestacional na verificação laboratorial do seu controle metabólico.
2. As medidas séricas de frutossamina, colesterol e triglicerídios não mostraram suficiente sensibilidade para a identificação de hiperglicemias no perfil metabólico. Entretanto, os triglicerídios surgem como potenciais indicadores de anormalidade metabólica no diabetes mérito gestacional, não de hiperglicemia especificamente. Seu estudo merece ser ampliado para uma provável utilização prática.
3. A obesidade materna e a precocidade do diagnóstico de diabetes mérito gestacional são características sugestivas de um distúrbio metabólico mais severo.

A glicemia de jejum no TOTG 100g pode ter valor prognóstico no desenvolvimento de complicações neonatais e representa um indicador da severidade do diabetes mélico gestacional e da capacidade de produção de insulina.

4. A idade materna e o índice de massa corporal da gestante associaram-se ao peso fetal, mas não à macrossomia. Nenhum dos fatores analisados neste trabalho alcançou relação com a macrossomia fetal, corroborando a impressão, descrita na literatura, de que o excesso de peso fetal seja consequência de um distúrbio metabólico mais abrangente que a pura intolerância aos carboidratos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### REFERÊNCIAS NUMERADAS:

1. National Diabetes Data Group. Classificação do Diabete Mérito e outras categorias de intolerância à glicose. *Diabetes* 1979 28:1039-57.
2. Sepe S, Connel F, Geiss L. Incidence, maternal characteristics and perinatal outcome in Gestacional Diabetes. *Diabetes* 1985 34(supp.2):142-50.
3. Summary and recomendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991 40(suppl 2):197-201.
4. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993 269(5):609-615.
5. Green JR, Pawson IG, Schumacher LB, Perry J, Kretchmer N. Glucose tolerance in pregnancy: Ethnic variation and influence of body habitus. *Am J Obstet Gynecol* 1990 163(1):86-92.

6. Rocha ML, Sartori N, Lazaro L, Kruse W, Gross JL. Análise do teste de rastreamento no diabete mérito gestacional. Rev Ass Med Brasil 1986 32:115-117.
7. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radway RM, Belton A. 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 1985 34(suppl 2):1-7.
8. McEvoy RC, Franklin B, Ginsberg-Fellner F. Gestational diabetes mellitus: evidence for autoimmunity against the pancreatic Beta cells. Diabetologia 1991 34:507-510.
9. Summary and recomendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1985 34(suppl 2):123-126.
10. O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964 13:278-85.
11. Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. N Engl J Med 1986 315(16):989-992.

12. Philipson EH, Kalhan SC, Rosen MG, Edelberg SC, Williams TG, Riha M. Gestational diabetes mellitus. Is further improvement necessary? *Diabetes* 1985 34(suppl 2):55-60.
13. O'Sullivan, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestacional diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973 116:901-4.
14. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird R, Benett PH. Gestacional diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980 3:458-64.
15. Jacobson JD, Cousins L. A population-based study of maternal and perinatal outcome in patients with gestacional diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989 161:981-86.
16. Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J. Gestational Diabetes Mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes* 1991 40(suppl 2):74-78.
17. Schwartz R. Neonatal hipoglycemia. Back to basics in diagnosis and treatment. *Diabetes* 1991 40(suppl 2):71-73.
18. Rizzo T, Freinkel N, Metzger BE, Hatcher R, Burns WJ, Barglow P. Correlations between antepartum maternal metabolism and newborn behavior. *Am J Obstet Gynecol* 1990 163(5):1458-1464.

19. Campaigne B, Mimouni F, Khoury J, Tsang R, Sperling M. Diabetic pregnancy alters insulin sensitivity and body composition in the offspring during childhood. *Diabetes* 1993; 42:40A.
20. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, Richards GE, Metzger BE. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991 40(suppl 2):121-125.
21. Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radvany RM, Vaisrub N. Gestational Diabetes Mellitus. Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes* 1985 34(suppl 2):111-115.
22. O'Sullivan JB. Diabetes Mellitus after GDM. *Diabetes* 1991 29(suppl 2):131-135.
23. Kalkhoff RK. Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth. *Diabetes* 1991 40(suppl 2):61-65.
24. Widness JA, Cowett RM, Coustan DR, Carpenter MW, Oh W. Neonatal morbidities in infants of mothers with glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes* 1985 34(suppl 2):61-65.
25. Pedersen J: The pregnant diabetic and her newborn. Second ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1977.

26. Schwartz R. Hyperinsulinemia and macrosomia. *N Engl J Med* 1990 323(5):340-342.
27. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus - How tight is tight enough: Small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989 161 (3):646-653.
28. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Menutti MT, Main EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: Predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol* 1987 156 (5):1089-1095.
29. Metzger BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential Expression of Fuel-Mediated Teratogenesis. *Diabetes* 1991 40(suppl 2):99-105.
30. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991 325(13):911-916.
31. Freinkel N, Metzger BE: Pregnancy as a tissue culture experience, the critical implications of maternal metabolism for fetal development IN *Pregnancy metabolism, diabetes and the fetus*. CIBA Foundation Symposium 1979 #63. Amsterdam:Excerpta Medica 1979:3-23.

32. Wikström I, Axelsson O, Bergström R. Maternal factors associated with high birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991 70:55-61.
33. Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991 40(suppl 2):186-190.
34. Metzger BE, Freinkel N. Accelerated starvation in pregnancy: Implications for dietary treatment of obesity and Gestational Diabetes Mellitus. *Biol Neonate* 1987 51:78-85.
35. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T. Metabolic effects of hypocaloric diets in management of gestational diabetes. *Diabetes* 1991 40(suppl 2):165-171.
36. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, Navickas I. Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids and individual amino acids. *Diabetes Care* 1980 3(3):402-409.
37. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden C. Relationships of infant birth size to maternal lipoproteins, apoproteins, fuels, hormones, clinical chemistries, and body weight at 36 weeks gestation. *Diabetes* 1985 34(suppl2):71-77.

38. Hollingsworth DR, Grundy SM. Pregnancy-associated Hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. Differences in Insulin-dependent, Non-insulin-dependent and Gestational Diabetes. *Diabetes* 1982 31:1092-1097.
39. Knopp RH, Magee MS, Walden C, Bonet B, Benedetti TJ. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride. *Diabetes Care* 1992 15(11):1605-1612.
40. Langer O, Mazze RS. Diabetes in pregnancy: evaluation of self-monitoring performance and glycemic control with memory-based reflectance. *Am J Obstet Gynecol* 1986 155:635-7.
41. Kruse W, Rocha ML, Silva MS, Louzada SN, Gastaldo G. Estudo de correlação entre glicemia plasmática e capilar. Trabalho apresentado na Semana Científica do HCPA 1991.
42. Baker JR, Johnson RN, Scott DJ: Serum fructosamine concentrations in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus during changes in management. *Br Med J* 1984 288:1484-86.
43. Roberts AB, Baker JR, James AG, Henley P. Fructosamine in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1988 159(1):66-71.

44. Vermes I, Zeyen LJJM, van Roon E, Brandts H. The role of serum fructosamine as a screening test for gestational diabetes mellitus. *Horm metab Res* 1989 21:73-76.
45. Hofmann HMH; Weiss PAM, Pürstner P, Haas J, Gmoser G, Tamussino K, Schmon B. Serum fructosamine and amniotic fluid insulin levels in patients with gestational diabetes and healthy control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1990 162(5):1174-1177.
46. Huter O, Drexel H, Brezinka C, Soelder E, Koelle D, Patsch JR. Low sensitivity of serum fructosamine as a screening parameter for gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest* 1992 34:20-23.
47. Pagliara A, Keel I, Haymond M. Hypoglycemia in infancy and childhood. *J Pediatr* 1973 82:365.
48. Camargo JL, Pinho C, Fillmann L, Silveiro SP, Gastaldo GJ, Gross JL. Efeito do sexo e da gestação sobre os níveis séricos de frutosamina de indivíduos normais. Aceito para publicação na *Rev AMRIGS* em nov 1993.
49. Trinder P. Determination of blood glucose using on oxidase-peroxidase system with a non carcinogenic chromogen *J Clin Path* 1969; 22:158-61.

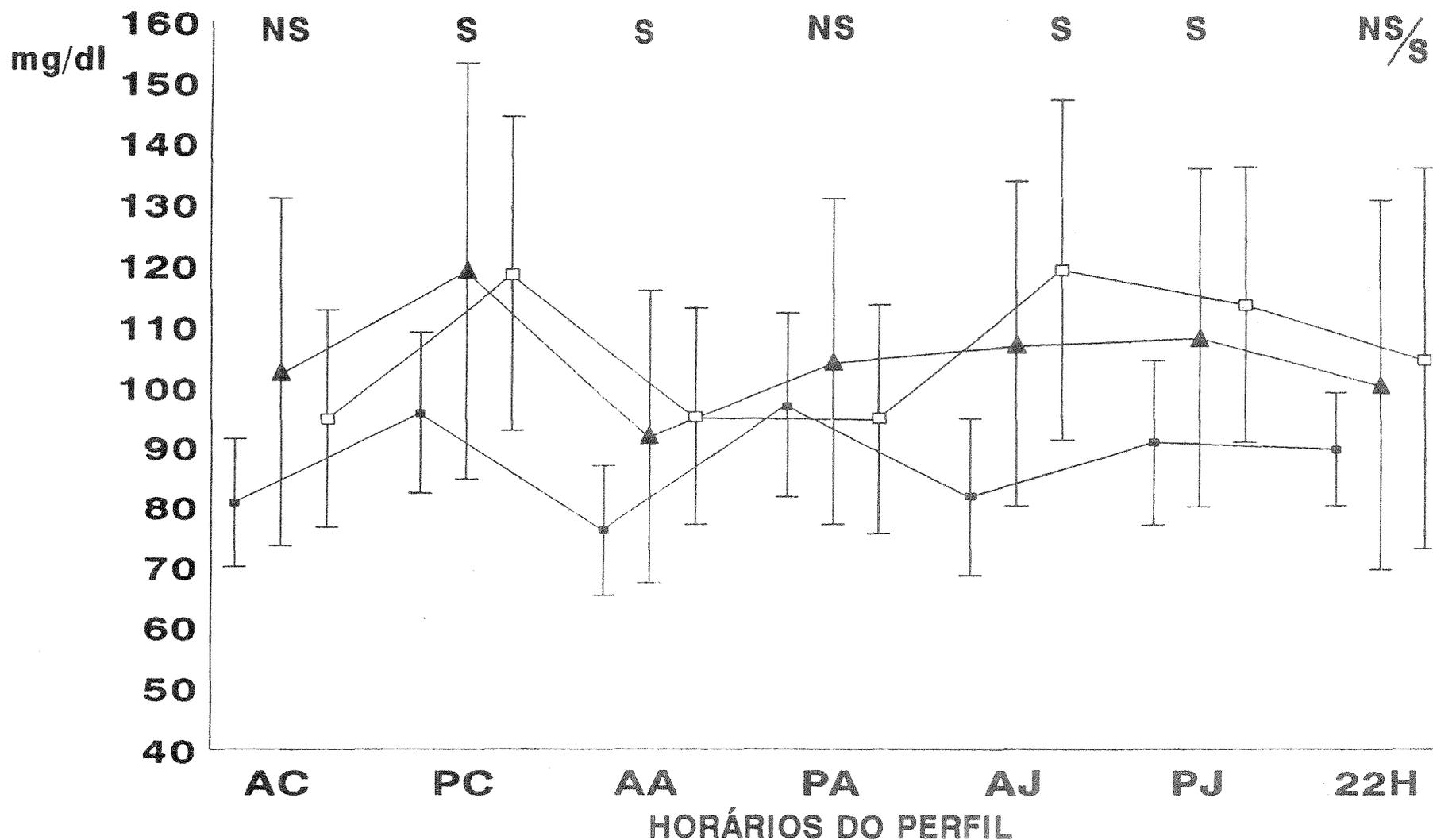
50. Johson RN, Metcelf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycoprotein. An index of diabetic control. *Clin Chem Acta* 1982; 127:87-95.
51. Burnstein M, Scholnick HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoprotein from human serum by precipitation with polyanion. *J Lipid Res* 1970; 11:583-95.
52. The Friedman two-way analysis of variance by ranks IN *Applied Non Parametric Statistics*. Wayne W. Daniel. Georgia State University Ed. 1991.
53. Schmidt MI, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarski A. The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: implications for diabetic intraday blood glucose variation. *Diabetes Care* 1981 4(6):579-585.
54. Schmidt MI, Lin QX, Gwynne JT, Jacobs S. Fasting early morning rise in peripheral insulin: evidence of the dawn phenomenon in nondiabetes. *Diabetes Care* 1984 7(1):32-35.
55. Boyle PJ, Avogaro A, Smith L et al. Absence of the dawn phenomenon and abnormal lipolysis in type I (insulin-dependent) diabetic patients with chronic growth hormone deficiency. *Diabetologia* 1992 35:372-79.

56. De Alvarez RR, Goodell BW, Zighelboim I: Fatty acid composition of serum lipids in pregnancy and gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1967 97:419.
57. Knopp RH, Chapman M, Bergelin R, Wahl PW, Warth MR, Irvine S. Relationships of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 1980 3(3):416-420.
58. Kekki M, Nikkila EA: Plasma triglyceride turnover during use of oral contraceptive. *Metabolism* 1971 20:878.
59. Gluek CJ, Fallat RW, Scheel D: Effects of estrogenic compounds on triglyceride kinetics. *Metabolism* 1975 24:537.
60. Berkowitz GS, Roman SH, Lapinski RH, Alvarez M. Maternal characteristics, neonatal outcome, and the time of diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1992 167(4):976-982.
61. Super DM, Edelberg SC, Philipson EH, Hertz RH, Kalhan SC. Diagnosis of gestational diabetes in early pregnancy. *Diabetes Care* 1991 14(4):288-294.
62. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1990 163:93-8.

63. Sacks DA. Fetal macrosomia and gestational diabetes: what's the problem ?  
Obstet Gynecol 1993 81(5):775-781.
64. Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter GR, et al. Black-white differences in  
newborn anthropometric measurements. Obstet Gynecol 1991 78:782-7.
65. Combs A, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of  
fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy.  
Diabetes Care 1992 15(10):1251-57.

**FIGURA**

**VALORES DAS GLICEMIAS DURANTE O PERFIL GLICÊMICO EM GESTANTES NORMAIS E EM GESTANTES COM DIABETE NÉLITO GESTACIONAL NOS DOIS GRUPOS DE TRATAMENTO: *COM DIETA E INSULINA E APENAS COM DIETA***



■ CONTROLE    ▲ DMG DIETA    □ DMG INSULINA