CARLOS ALBERTO MAGANHA

A relação entre o perfil glicêmico materno
e o índice de líquido amniótico em
gestações complicadas pelo *diabetes mellitus*

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Roseli Mieko Yamamoto
Nomura

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Maganha, Carlos Alberto

A relação entre o perfil glicêmico materno e o índice de líquido amniótico em gestações complicadas pelo *diabetes mellitus* / Carlos Alberto Maganha. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Roseli Mieko Yamamoto Nomura.

Descritores: 1.DIABETES MELLITUS 2.GRAVIDEZ 3.LÍQUIDO AMNIÓTICO 4.POLIHIDRÂMNIOS

USP/FM/SBD-083/06

“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.”

Ricardo Reis, 14-2-1933

Esta tese é dedicada:

À minha mãe, por me mostrar o bem e ser fundamental na formação de meu caráter... muita saudade.

A meu pai, pelo exemplo de honestidade e luta.

Aos meus queridos irmãos, por serem co-responsáveis em me tornar um homem de bem.

À minha esposa Patrícia, “minha vida”, cujo amor, companherismo e compreensão tornaram possível a realização desta tese.

Aos meus filhos, Maurício e Rafaela, a quem pretendo ser tão bom como aqueles que já citei.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Professor Doutor Marcelo Zugaib, brilhante mestre, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por todo aprendizado, estímulo, respeito e apoio.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Professora Doutora Roseli Mieke Yamamoto Nomura, pela dedicação na orientação deste trabalho.

Ao Doutor Pedro Paulo Pereira, chefe, companheiro e amigo, agradeço não somente pela preciosa ajuda, mas pelo modelo de caráter e profissionalismo.

A Doutora Rossana Pulcinelli Vieira Francisco, amiga, companheira de difíceis decisões, agradeço pelos ensinamentos e pela ajuda em minha formação científica.

AGRADECIMENTOS

A Andréia David Sapienza, amiga, pupila, pela ajuda intensa na construção de um setor de endocrinopatias na gravidez cada vez mais forte.

A Kathia Sakamoto Reynolds, pela amizade, por toda a ajuda na realização dos exames e na finalização deste trabalho.

A Camila Helena Sula, amiga, pela ajuda na correção deste trabalho e incentivo na profissão.

Ao Prof. Dr. Seizo Miyadahira, pelo constante estímulo profissional e valiosa ajuda na qualificação desta tese.

A Dra. Mariza Marie Fujita, pela contribuição intensa na qualificação desta tese.

A Verbênia Nunes Costa, pela realização dos exames e ajuda na assistência às gestantes diabéticas.

A Fernanda Erci dos Santos pela amizade e pelas dicas no preparo deste trabalho.

A Thatianne Coutheux Trindade pelo voto de confiança em se juntar na construção de um setor de endocrinopatias forte.

Aos amigos Adolfo Wenjaw Liao e Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, porque a amizade é importante em todos os momentos de nossa vida.

As amigas **Ana Maria Leão, Diana Gertrudes Vanni, Karen Cristine Abrão, Maria Augusta Bernardini**, pela ajuda em alguma das fases da construção desta tese.

Aos companheiros **Adriana Guimarães Perroni, Ana Lúcia Gaudenci, Chuu Song Nian, Jorge Márcio Salomão, Juang Horng Chau, Nilton Shibaki, Sueli Nigro e Wu Chun Sheng**, por todo apoio e aprendizado dos últimos tempos.

Aos colegas Médicos Residentes que perpetuam a renovação de conhecimentos e estímulo para continuar a crescer.

À Secretária **Sra. Inês Muras Fuentes Jazra**, pela contínua preocupação e auxílio nos atos burocráticos universitários relativos a este trabalho.

A todas gestantes que colaboraram direta ou indiretamente e são a principal fonte de inspiração do setor de endocrinopatias na gestação.

SUMÁRIO

	página
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	
RESUMO	
SUMMARY	
1. INTRODUÇÃO	1
2. PROPOSIÇÃO	10
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Perfil glicêmico em gestantes normais	13
3.2 Controle glicêmico em gestantes diabéticas ...	14
3.3 Regulação do volume de líquido amniótico (vLA)	19
3.4 Avaliação ultra-sonográfica do vLA	21
3.5 Correlação entre o vLA e a hiperglicemia materna	25
4. MÉTODOS	30
5. RESULTADOS	39
6. DISCUSSÃO	53
7. CONCLUSÕES	63
8. ANEXOS	65
9. REFERÊNCIAS	72

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACOG	- American College of Obstetricians & Gynecologists
AIG	- adequado(s) para a idade gestacional
cm	- centímetros
DP	- desvio(s) padrão
DM	- <i>diabetes mellitus</i>
et al.	- e outros
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GIG	- grande(s) para a idade gestacional
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ILA	- índice(s) de líquido amniótico
mg/100 mL	- miligramas por cem mililitros
mg/dL	- miligramas por decilitro
mL	- mililitros
RN	- recém-nascido(s)
VLA	- volume de líquido amniótico
vs	- versus
<	- menor que
>	- maior que

RESUMO

MAGANHA CA. A relação entre o perfil glicêmico materno e o índice de líquido amniótico em gestações complicadas pelo *diabetes mellitus* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 84p.

INTRODUÇÃO: O polidrâmnio ou aumento do volume do líquido amniótico está classicamente associado às gestações complicadas pelo *diabetes mellitus*. Esse conceito parece estar ligado à ação da hiperglicemia materna e conseqüentemente ao aumento de diurese fetal. MÉTODOS: O presente estudo observacional, realizado entre 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2004, foi idealizado com o objetivo de apurar a relação entre o volume de líquido amniótico e o perfil glicêmico de gestantes com diabetes tipo 1 e tipo 2 acompanhadas em ambulatório especializado e multidisciplinar. Para tal, o objeto do estudo foi a identificação da correlação entre o índice de líquido amniótico (ILA) - avaliado semanalmente a partir de 27 semanas de gestação até o parto - e o perfil glicêmico da semana precedente ao exame ultrassonográfico. O perfil glicêmico foi realizado diariamente por meio de glicemia capilar sendo interpretado de duas formas: média glicêmica e porcentagem de valores acima da normalidade. A ocorrência de correlação entre o perfil glicêmico e ILA foi verificada pelo índice de Spearman e por meio de gráficos de dispersão. RESULTADOS: Foram estudadas 60 gestantes, perfazendo um total de 659 correlações entre o ILA e o perfil glicêmico. Em nenhuma semana gestacional estudada houve correlação entre o ILA e o perfil glicêmico. Complementando o estudo, dividiu-se o material em dois grupos: bom controle glicêmico (média < 100 mg/dL) e mau controle glicêmico (média $\geq$ 100 mg/dL). Os grupos tiveram média de ILA de 15,74 cm e 15,70 cm ($p = 0,914$), respectivamente. CONCLUSÃO: Em gestantes diabéticas tipo 1 e 2, com tratamento padronizado e controle rigoroso metabólico, não houve relação entre o ILA e o perfil glicêmico no terceiro trimestre de gestação. Descritores: 1. *Diabetes mellitus* 2. Gravidez 3. Líquido amniótico 4. Polihidrâmnios

SUMMARY

MAGANHA CA. Association between glycemic control and amniotic fluid index in pregnancies complicated by *diabetes mellitus* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 84p.

INTRODUCTION: Polyhydramnios or increased amniotic fluid volume is classically associated with pregnancies complicated by *diabetes mellitus*. This concept is linked to maternal hyperglycemia, and to a consequent increment on the fetal diuresis. METHODS: This observational study performed between January 1, 2001 and December 31, 2004 was designed to clarify the relationship between the amniotic fluid volume and the maternal glycemic profile during pregnancy in patients with type 1 or type 2 diabetes who had their prenatal care in a specialized and multidisciplinary clinic. The goal of the study was to determine the correlation between the amniotic fluid index (AFI) and the maternal glycemic profile. The AFI was measured weekly beginning at 27 weeks gestation and continuing through delivery, and the maternal glycemic profile was obtained a week before the sonographic assessment. The maternal glycemic profile consisted of two measurements: the average of the glycemic levels and the percentage of the abnormal high values. The correlation between the glycemic profile and the AFI was shown by Spearman correlation test and measures of dispersion. RESULTS: 60 pregnant women were assessed and 659 correlations between and the AFI and the glycemic profile were obtained. No correlation was observed in any gestational weeks studied. To complete the study the sample was divided in two groups: one with adequate glycemic control (average < 100 mg/dL) and the other with inadequate glycemic control (average $\geq$ 100 mg/dL). The average AFI was 15.74 cm and 15.70 cm ($p=0.0914$), respectively. CONCLUSION: This study showed no correlation between the AFI and the maternal glycemic profile during the third trimester in type 1 and type 2 pregnant patients having a standardized treatment and rigorous metabolic control.

Descriptors: 1.*Diabetes mellitus* 2.Pregnancy 3.Amniotic fluid 4.Polyhydramnios

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas, caracterizado por hiperglicemia decorrente de defeitos na secreção e ação da insulina. A hiperglicemia crônica do DM associa-se a lesões em diversos órgãos, tais como, rins, nervos, olhos e vasos sanguíneos.¹

É a síndrome metabólica de maior prevalência mundial. Estima-se que 170 milhões de indivíduos sejam afetados por essa doença no mundo e desses, 15% são mulheres em idade reprodutiva.² Na gravidez, o DM atinge cerca de 1 a 15% dos indivíduos, dependendo da etnia envolvida.³⁻⁵

As classificações do DM são inúmeras e podem contemplar aspectos clínicos ou fatores etiopatogênicos.⁶ Durante a gravidez, costuma-se classificar o DM em: *diabetes mellitus* pré-gestacional, cujo diagnóstico é realizado antes da concepção; e *diabetes mellitus* gestacional, definido como qualquer grau de intolerância à glicose com diagnóstico na gestação.⁷

Nos Estados Unidos, cerca de 8 milhões de mulheres têm diabetes pré-gestacional, representando cerca de 1% de todas as gestações.⁷

O temor e a importância da gravidez complicada pelo DM remontam do passado. A evolução da compreensão e do tratamento

do DM na gestação passa, obrigatoriamente, pela descoberta e utilização clínica da insulina.

A fase pré-insulínica é marcada por elevadas taxas de complicações. Duncan,⁸ em 1882, descreve 60% de mortalidade materna e 47% de mortalidade perinatal em 22 gestações de diabéticas. Após esse trabalho precursor, outros autores descrevem taxas igualmente elevadas, variando de 27 a 50% a mortalidade materna, e de 27 a 53% a mortalidade perinatal.⁹

A introdução da terapêutica insulínica, por Banting e Best¹⁰ em 1922, trouxe esperança para o tratamento do DM na gravidez. Contudo, apesar de as primeiras séries de gestantes diabéticas tratadas com insulina mostrarem importante diminuição na mortalidade materna (12%), o mesmo não foi observado na mortalidade perinatal que continuava a apresentar índices próximos a 47%.¹¹

Skipper¹², em 1933, publica a primeira revisão de literatura após a descoberta da insulina. Encontra 40 a 45% de mortalidade perinatal. No entanto, chama a atenção que o bom controle metabólico diferencia-se do controle indiferente e do não controle no resultado da mortalidade perinatal (15%, 66% e 95%, respectivamente).

Vários autores sucedem-se na observação das complicações decorrentes do DM na gravidez e sua ligação com o controle metabólico. Em 1953, Nelson et al.¹³ observam taxas de mortalidade perinatal de 10% com a instituição do controle glicêmico rigoroso. Pedersen e Brandstrup¹⁴ em 1956, relatam decréscimo de 38% para 8% na mortalidade perinatal, com a

hospitalização e o controle metabólico estrito. Peel¹⁵, em 1962, descreve a redução das taxas de polidrâmnio e de pré-eclâmpsia em pacientes diabéticas com hospitalização e controle metabólico rigoroso.

Frente a esses dados, fica evidente a relação entre a diminuição da mortalidade perinatal com a redução da hiperglicemia materna. Dessa forma, várias teorias procuram explicar a associação entre a hiperglicemia materna e as complicações em gestantes diabéticas.

A hipótese de Pedersen é a mais aceita e a que melhor dá subsídios a essa relação.¹⁶ Ela associa, primordialmente, o crescimento exagerado e o acúmulo de gordura fetal com a hiperglicemia materna. A glicose, em níveis aumentados no sangue materno, atravessa o leito placentário por difusão facilitada, concentrando-se excessivamente no sangue fetal. Como resposta, o pâncreas fetal sofre processo de hiperplasia de suas células beta de Langerhans e, conseqüentemente, libera, na circulação fetal, altas taxas de insulina. A hiperinsulinemia fetal e o excesso de substrato energético (glicose e aminoácidos) desencadeiam crescimento exagerado dos órgãos, bem como, excesso de deposição gordurosa. Resultado desse processo, verifica-se o crescimento fetal exagerado, proporcionando maiores taxas de macrosomia, operação cesariana e traumas no parto, principalmente a distocia de bisacromial.¹⁶⁻¹⁸

Seguindo a linha de raciocínio de Pedersen ^{16,18}, outras complicações, atribuídas ao DM na gravidez, podem ser explicadas pelos seguintes mecanismos fisiopatológicos:

- Hipoxia tecidual e óbito fetal: a elevação da glicemia fetal desencadearia um processo bioquímico de glicosilação da hemoglobina, deslocando a curva de dissociação da hemoglobina, o que proporcionaria menor oferta de oxigênio aos tecidos;
- Hipoglicemia e hipocalcemia neonatais: resultado da hiperinsulinemia fetal e interrupção abrupta da oferta de glicose materna após o nascimento;
- Hiperbilirrubinemia neonatal: resultante do excesso de hemácias circulantes (policitemia) como resposta à hipoxia tecidual dos estados descompensados.

Após bem estabelecida a relação da hiperglicemia materna com a elevação das complicações em gestantes diabéticas, somadas ao desenvolvimento tecnológico do século XX, os esforços concentram-se na busca de métodos que possibilitem a predição dessas complicações com o objetivo de atenuá-las. Dentre essas técnicas, destaca-se a ultra-sonografia obstétrica.

No final da década de 60, a ultra-sonografia é introduzida na prática obstétrica. Campbell¹⁹, em 1968, descreve, pela primeira vez, a avaliação do crescimento fetal pela medida ultra-sonográfica do diâmetro biparietal. A partir de então, tornou-se propedêutica obstétrica complementar praticamente obrigatória.

Na gestante diabética, sua importância está evidente no diagnóstico de malformações fetais, na avaliação do crescimento fetal e do volume do líquido amniótico (vLA).²⁰

A avaliação ultra-sonográfica do vLA é utilizada no acompanhamento das gestações de alto risco, pois permite a detecção da oligoidramnia e tem utilidade no diagnóstico do volume aumentado.²¹

O polidrâmnio ou hidrâmnio é definido clinicamente como excesso de líquido amniótico. Historicamente, considera-se polidrâmnio quando o vLA é igual ou superior a 2000 mL²². Com o advento da ultra-sonografia, tornou-se possível a avaliação anteparto e não invasiva do vLA. Dessa forma, o polidrâmnio pode, pelos critérios ultra-sonográficos, ser definido: 1- Pela medida vertical do maior bolsão superior a oito centímetros²³; 2- Pelo índice de líquido amniótico (ILA) igual ou superior a vinte e quatro centímetros^{24,25}; 3- Pela comparação com curvas de normalidade, quando estas medidas superam o 95º ou 97,5º percentis para a idade gestacional correspondente.²⁶

A presença de polidrâmnio está frequentemente associada a outras complicações do ciclo gravídico-puerperal, tais como: malformação fetal, prematuridade, rotura prematura de membranas ovulares, macrosomia fetal, recém-nascidos (RN) grandes para a idade gestacional (GIG) e óbito fetal.^{22,27,28}

O polidrâmnio é classicamente associado ao DM complicando a gravidez e associa-se com variados graus de intolerância à glicose, numa frequência de 2% a 30%.^{3,5,29}

Contudo, a fisiopatologia da elevação do vLA em gestações complicadas por DM ainda não é totalmente conhecida. As principais hipóteses dessa associação consideram a hiperglicemia materna como ponto de partida desse processo. A glicose, em excesso no sangue materno, atravessaria em maior proporção a placenta levando à hiperglicemia fetal. Esta, por sua vez, desencadearia a diurese osmótica fetal resultando em excesso de líquido amniótico.^{30,31}

Alguns estudos procuraram comprovar a relação do aumento do líquido amniótico com a hiperglicemia materna. Destacam-se três formas do determinismo dessa associação: 1- Correlação da glicemia materna com a diurese fetal;³² 2 - Correlação da glicemia materna com os níveis de glicose no líquido amniótico^{30,33,34} e 3 - Correlação da glicemia materna com o volume do líquido amniótico avaliado pela ultra-sonografia.³¹

Smith e Lambers³² são os primeiros a verificar a relação positiva da hiperglicemia materna com o aumento da diurese fetal, estudando ovelhas. Outros estudos subsequentes também encontram relação entre estados hiperglicêmicos em grávidas diabéticas com o aumento da produção urinária fetal.^{35,36}

Alguns trabalhos procuram elucidar a relação entre a concentração de glicose no líquido amniótico e a hiperglicemia materna. Encontram relação entre o aumento da concentração de glicose no líquido amniótico com a hiperglicemia materna. Dessa forma apontam que uma das possibilidades do mecanismo de elevação do vLA das gestantes diabéticas inicie-se na

hiperglicemia materna e aumento da concentração de glicose amniótica.^{30, 33, 34}

Somente um trabalho avalia a relação entre a estimativa ultra-sonográfica do vLA e o controle metabólico de gestantes diabéticas. Bar-Hava et al.³¹, estudando inicialmente 399 gestantes diabéticas gestacionais e selecionando 13 gestantes para análise, conclui que níveis de ILA superiores a 20 cm estão relacionados a maior média glicêmica (> 120 mg/dL) e maior porcentagem de valores alterados na semana que antecede o exame ultra-sonográfico.

Entretanto permanece pouco clara a relação entre a glicemia materna com o vLA, avaliado ultra-sonograficamente, principalmente em gestantes complicadas pelo DM pré-gestacional. Outrossim, nenhum estudo foi encontrado comparando a avaliação do vLA e controle glicêmico, em gestações complicadas pelo *diabetes mellitus* tipo 1 ou tipo 2.

A literatura nacional também se ressentir de pesquisas que relacionem o vLA ao controle metabólico em gestantes diabéticas.

A carência de estudos clínicos nesse tema, a expectativa de encontrar associação positiva entre o vLA e o perfil glicêmico, e a possibilidade de associar a avaliação ultra-sonográfica (método extremamente difundido na atual prática obstétrica) com o perfil glicêmico no acompanhamento clínico de gestações complicadas pelo DM, motivou fortemente o estudo.

E ainda, a necessidade do controle glicêmico estrito nas gestantes diabéticas e a possibilidade de realizar a avaliação freqüente da vitalidade fetal por meio do perfil biofísico fetal facilitou o desenho do mesmo.

O presente estudo, realizado em gestações complicadas pelo DM pré-gestacional, analisa a relação entre o perfil glicêmico materno e o ILA:

1. Relacionando o ILA com a média glicêmica;
2. Relacionando o ILA com a porcentagem de valores glicêmicos alterados;
3. Comparando os valores médios do ILA em dois grupos de controle metabólico avaliado pela média glicêmica: ≥ 100 mg/dL (mau controle) e < 100 mg/dL (bom controle);
4. Comparando os valores das médias glicêmicas e porcentagem de valores glicêmicos alterados entre dois grupos: ILA ≥ 18 cm (aumentado) e ILA < 18 cm (diminuído)

3.1 PERFIL GLICÊMICO EM GESTANTES NORMAIS

O objetivo do controle metabólico em gestantes diabéticas é manter a glicemia materna semelhante a encontrada nas normais.

Em 1974, Victor³⁷ estuda o perfil glicêmico de gestantes normais e verifica média da glicemia de 73 mg/dL no início da gestação e de 85 mg/dL no termo. Ressalta que raramente a média glicêmica diária ultrapassa 100 mg/dL.

Em 1975, Gillmer et al.³⁸ reproduzem experimento semelhante e encontram médias glicêmicas de 82 mg/dL e 85 mg/dL no início e término da gestação, respectivamente. As médias máximas de glicemia encontradas foram de 107 mg/dL no início da gestação e 114 mg/dL em seu término.

No Brasil, em 1985, Zugaib et al.³⁹ analisam a glicemia de cinco gestantes normais próximas ao termo. O desenho do estudo contempla análises a cada hora da glicemia plasmática, obtendo médias diárias. A média das excursões de glicemia é de 82,2 mg/100 mL, sendo que os valores pós-prandiais nunca são superiores a 120 mg/100 mL.

Em 2001, Parreti et al.⁴⁰ avaliam o perfil glicêmico diário de 66 gestantes normais no terceiro trimestre e relaciona com parâmetros fetais. A média glicêmica encontrada foi de 74,7 mg/dL, variando de 71,9 mg/dL com 28 semanas a 78,3 mg/dL com 38 semanas. As médias analisadas na segunda hora pós-prandial nunca excedem o valor de 106 mg/dL. Encontram correlação positiva entre o aumento da circunferência abdominal e a elevação dos níveis glicêmicos.

Yogev et al.⁴¹, em 2004, estudam o perfil glicêmico em gestantes com peso normal e em obesas não diabéticas. As médias glicêmicas entre não obesas e obesas não se mostram estatisticamente diferentes, sendo 83,6 mg/dL e 84,2 mg/dL, respectivamente. Quanto às médias dos valores obtidos com duas horas pós-prandias, relatam os autores sendo 96,8 mg/dL e 107 mg/dL para o grupo normal e obeso, respectivamente. Também não encontram diferença significativa.

3.2 CONTROLE GLICÊMICO EM GESTANTES DIABÉTICAS

Desde a introdução da terapêutica insulínica em 1922, reduzindo as taxas de mortalidade materna, o controle glicêmico assumiu papel central no tratamento das gestantes com diabetes melito.^{9,14,42}

Skipper¹², em 1933, publica a primeira revisão de literatura após a descoberta da insulina e encontra 40 a 45% de mortalidade perinatal. Porém, chama à atenção que o bom controle metabólico diferencia-se do controle indiferente e do não controle no resultado da mortalidade perinatal.

Em 1953, Nelson et al.¹³, observam taxas de mortalidade perinatal de 10% com a instituição de tratamento especializado para as gestantes diabéticas, envolvendo dieta, terapêutica insulínica e períodos longos de internação.

Em 1975, Persson e Lunell⁴³ estudam a média das glicemias diárias obtidas de gestantes diabéticas insulino-dependentes (n = 21) e diabéticas gestacionais (n = 4) por um período de 28 dias antes do parto. Encontram médias glicêmicas de 131 mg/100 mL e 101 mg/100 mL, respectivamente. A mortalidade perinatal relatada é de 4,7%.

Skyler et al.⁴⁴, em 1980, analisam o impacto do controle glicêmico rigoroso nas repercussões perinatais de gestantes diabéticas pré-gestacionais. Adotam como meta o controle da glicemia nos seguintes níveis: jejum entre 60 e 90 mg/dL, pré-prandiais inferiores a 105 mg/dL e duas horas pós-prandiais inferiores a 120 mg/dL. Introduzem em seu estudo o controle metabólico domiciliar, realizado por meio de glicosímetros portáteis. As médias de glicemia encontradas, nas últimas três semanas de gestação, são 73,2 mg/dL (jejum) e 91,5 mg/dL (pré-prandiais). Encontram as seguintes complicações neonatais: 33% de RN GIG, 33% de hipoglicemia neonatal, 22% de hiperbilirrubinemia neonatal e 11% de desconforto respiratório.

Em 1986, o American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG)⁴⁵ enfatiza a importância do controle glicêmico rigoroso em gestantes diabéticas na prevenção de intercorrências perinatais e, baseando-se no fato de que a glicemia da gestante normal raramente excede 100 mg/dL, estipula como níveis adequados de glicemia: 60 mg/dL a 90 mg/dL no jejum, pré-prandiais variando de 60 mg/dL a 105 mg/dL, primeira hora pós-prandial inferior a 140 mg/dL e segunda hora pós-prandial inferior a 120 mg/dL e no período da madrugada variando entre 60 mg/dL a 90 mg/dL. Até os dias de hoje, guardadas pequenas variações, esses níveis ainda são adotados nos parâmetros que definem o controle glicêmico de gestantes complicadas por DM.^{4,20,46-49}

Landon et al.⁵⁰, em 1987, estudam o impacto da média glicêmica nas taxas de morbidade neonatal em 75 gestantes diabéticas pré-gestacionais (classes B a D de Priscilla White). Os autores definem que o objetivo do tratamento é manter os níveis de glicemia de jejum inferiores a 100 mg/dL e pré-prandiais inferiores a 120 mg/dL. A população é dividida em dois grupos, pela média glicêmica obtida: pacientes com média inferior a 110 mg/dL (ótimo controle) e superior ou igual a 110 mg/dL (mau controle). O grupo mal controlado apresenta maiores taxas de RN GIG (9,3% vs 34,3%), hipoglicemia neonatal (18,6% vs 40,6%) e desconforto respiratório (23% vs 21,8%).

Em 1992, Combs et al.⁵¹ correlacionam as médias glicêmicas pós-prandiais obtidas de 111 gestantes diabéticas pré-gestacionais (Classe B a F de Priscilla White) com a

incidência de macrosomia. Concluem que as taxas de macrosomia foram progressivamente maiores, quanto maiores as médias observadas. Em médias inferiores a 130 mg/dL a incidência de macrosomia decai substancialmente, porém quando inferior a 120 mg/dL é similar à da população de gestantes não diabéticas.

Al-Najashi⁵², em 1995, analisa o controle glicêmico em gestantes diabéticas de acordo com a média glicêmica, estabelecendo três grupos: bom controle se a média é inferior a 110 mg/dL, moderado controle se a média encontra-se entre 110 e 140 mg/dL e pobre controle quando superior a 140 mg/dL. Esse autor encontra taxas de complicações antenatais (pré-eclâmpsia, infecção do trato urinário, polidrâmnio, parto prematuro e operação cesariana) bem como de complicações neonatais (peso ao nascer, desconforto respiratório, hipoglicemia neonatal) maiores nos grupos de moderado ou pobre controle metabólico.

Em 1995, Rudge et al.⁵³ definem como excelente controle metabólico quando a média glicêmica encontra-se entre 100 mg/dL e 130 mg/dL, em gestantes complicadas pelo DM. Nesse estudo, obtendo médias das glicemias entre 30 a 32 semanas, observam maiores taxas de RN GIG, partos prematuros e óbito perinatal nas gestantes na quais a média é superior a 130 mg/dL.

Em 1997, Bastos⁵⁴ analisa 407 gestantes diabéticas e utiliza como objetivo para o controle glicêmico, valores inferiores a 100 mg/dL no jejum e 120 mg/dL no pós-prandial (2 horas). Verifica expressiva redução da morbidade neonatal

quando 80% das glicemias encontram-se dentro do objetivo traçado. As diferenças na morbidade neonatal são representadas por: hipoglicemia neonatal (29,45% vs 64,29%), incidência de RN GIG (11% vs 33,33%), macrosomia (7,9% vs 26,2%) e natimortalidade (1,37% vs 2,38%).

visando esclarecer eventuais diferenças entre o padrão do perfil glicêmico de diabéticas pré-gestacionais, Sacks et al.⁵⁵, em 1997, mostram que o controle metabólico é igualmente importante tanto na prevenção de complicações neonatais quanto no tratamento de diabéticas tipo 1 ou tipo 2. Não encontram diferenças significativas nas taxas de macrosomia (30% vs 34%), operação cesariana (67% vs 69%), distocia de bisacromial (2% vs 6%) e hipoglicemia neonatal (18% vs 26%) em gestantes diabéticas tipo 1 e 2, respectivamente, orientadas num mesmo regime de metas do controle glicêmico, apesar das médias glicêmicas nos dois grupos (tipo 1 e 2) serem de 112 mg/dL e 97 mg/dL.

Em 2005, a ACOG⁷ estabelece em boletim com atenção voltada para diabéticas pré-gestacionais que o controle glicêmico deve ser rigoroso e obedecer as seguintes metas de glicemia capilar: no jejum, devem ser iguais ou inferiores a 95 mg/dL; as pré-prandias, menores ou iguais a 100 mg/dL; e em duas horas pós-prandiais, iguais ou inferiores a 120 mg/dL. Define, ainda, que a média glicêmica ideal seja inferior a 100 mg/dL.

3.3 REGULAÇÃO DO VOLUME DE LÍQUIDO AMNIÓTICO (VLA)

O líquido amniótico é substância complexa, essencial para o desenvolvimento e bem estar fetal, e apresenta grande dinâmica conforme progride a gestação.⁵⁶ Sua composição e volume são distintos quando categorizados por trimestres.^{27,56-}

58

A cavidade âmnica desenvolve-se a partir de 11 a 13 semanas de gestação, com o fechamento da cavidade coriônica (antigo blastocisto). Durante praticamente toda a primeira metade da gestação, a formação do líquido amniótico se dá, primordialmente, pelo exsudato materno e fetal. A excreção urinária fetal, que se inicia na 10^a a 12^a semana, não tem grande importância no vLA nessa fase da gravidez. Dessa forma, a composição do LA é isosmolar em relação aos plasmas materno e fetal.⁵⁷⁻⁵⁹

A partir da segunda metade da gravidez, culminando com o término da queratinização da superfície fetal (23^a semana), o processo de composição e regulação do LA adquirem novos aspectos. O papel da diurese fetal, a partir de então, passa a ser parte preponderante desse mecanismo.²⁷

Wladimiroff e Campbell⁶⁰ estimam o fluxo urinário fetal por meio de método não invasivo, medindo a bexiga fetal a cada 15 minutos, da 30^a à 38^a semana. Calculam que a diurese fetal varia de 240 mL a 655 mL ao dia no período analisado. Outros autores encontram, subsequente, valores semelhantes.^{35,61}

Rabinowitz et al.⁶² observam, fazendo a medição da bexiga fetal a cada 5 minutos, diurese fetal de 120 mL ao dia com 20 semanas e elevação progressiva até 1224 mL ao dia, no termo.

A secreção pulmonar contribui significativamente no vLA.⁵⁷ A partir da 7ª semana a traquéia comunica-se com a faringe e existe movimentação dos fluidos pulmonares para a boca, parte é deglutida e parte é exteriorizada para a cavidade amnionica.⁵⁷ Estima-se que, com base em estudos em ovelhas, o feto de termo produza 400 mL de secreção pulmonar ao dia^{27,56,57}. Desses, aproximadamente 50% deve ser deglutido e somente 200 mL venham a compor o líquido amniótico.⁵⁶

No processo de manutenção do vLA, alguns fatores contribuem para a remoção do excesso de líquido formado. A deglutição tem papel fundamental nesse processo. Outros fatores envolvidos são os transportes transmembrana e intramembrana.^{57,63,64}

A partir da 16ª semana de gestação, os movimentos peristálticos tornam-se visíveis por meio da ultra-sonografia. Pritchard et al.⁶⁵ descrevem que a deglutição fetal é de 500 mL ao dia em gestações de termo. Abramovich et al.⁶⁴ encontram taxas similares, de 200 a 500 mL ao dia, estudando gestações da 30ª a 40ª semana. Estudos em animais mostram que a deglutição se dá preferencialmente quando o feto está em movimento.⁵⁷

Outro processo de remoção é o a passagem intramembrana de solução através da placenta e do cordão umbilical para a circulação fetal. Esse mecanismo, ainda não totalmente

conhecido, chega a retirar cerca de 200 mL a 500 mL ao dia de solução do LA.⁶³ O principal mecanismo parece ser a difusão passiva de solução dada a diferença de osmolaridade entre o LA e o sangue fetal. Todavia, outros mecanismos são também propostos, tais como: difusão facilitada de solutos e transferência ativa de solutos.⁶⁶

A passagem transmembrana de solução do LA para a mãe tem papel menor na regulação do vLA. Estima-se que essa passagem seja de 10 mL ao dia.⁵⁷

3.4 AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA DO VLA

O vLA pode ser avaliado por dois tipos de métodos ultra-sonográficos: o subjetivo e o semi-quantitativo⁶⁷, que serão revisados a seguir.

3.4.1 AVALIAÇÃO SUBJETIVA DO VLA

A análise subjetiva permite, por meio da avaliação dos diversos bolsões de líquido amniótico, principalmente localizados próximos dos membros fetais, definir se o vLA é normal ou não.²⁶ É método que exige grande experiência do examinador.²⁶ Halperin et al.⁶⁸ encontram maior eficácia na avaliação intra-examinador entre ultra-sonografistas mais experientes.

3.4.2 AVALIAÇÃO SEMI-QUANTITATIVA DO VLA

Pode ser feito por meio de três técnicas: medida vertical do maior bolsão, índice de líquido amniótico (ILA) e diâmetro do maior bolsão.

3.4.2.1 MEDIDA VERTICAL DO MAIOR BOLSÃO

Em 1980, Manning et al.⁶⁹ descrevem o perfil biofísico fetal e introduzem a avaliação da medida vertical do maior bolsão como critério de avaliação nesse exame. Consideram valores obtidos superiores a um centímetro como representativos de normalidade.

Em 1984, Chamberlain et al.²³ definem critérios de redução e elevação do vLA e suas respectivas porcentagens na população. Definem a elevação do líquido amniótico (polidrâmnio) quando o maior bolsão apresenta medida superior a oito centímetros e oligoâmnio quando inferior a um centímetro.⁷⁰ Também descrevem elevação de mortalidade perinatal, anomalias congênitas e macrosomia do concepto nas pacientes com medida vertical do maior bolsão superior a oito centímetros.²³

Em 1986, Bottoms et al.⁷¹ descrevem as limitações do uso da medida vertical do maior bolsão na avaliação do vLA, pois conseguem correlacionar somente 19% de seus casos de macrosomia ao maior bolsão superior a 8,9 cm.

3.4.2.2 ÍNDICE DE LÍQUIDO AMNIÓTICO (ILA)

Em 1987, Phelan et al.⁷² descrevem pela primeira vez a técnica de avaliação pela somatória dos maiores bolsões de quatro quadrantes uterinos, denominada ILA. No mesmo ano, determinam o valor normal do ILA da 12^a à 42^a semana de gestação.²⁴

Esses autores,²⁴ classificam os resultados obtidos em quatro grupos:

- Oligohidrâmnio, quando o ILA for inferior ou igual a 5cm, encontrado em 8% da população;
- Boderline, quando o ILA for superior a 5 cm e inferior ou igual a 8 cm, encontrado em 20% da população;
- Normal, quando o ILA for superior a 8 cm e inferior ou igual a 18 cm, encontrado em 66% da população;
- Polidrâmnio, quando o ILA for superior a 18 cm, presente em 6% da população.

Em 1990, Moore e Cayle,²⁶ estudando 791 gestantes normais de 16 a 44 semanas, constroem curva de normalidade dos valores do ILA. No termo, a média dos valores do ILA é de 12 cm; o 95º percentil (limite para definição de polidrâmnio) é aproximadamente de 20 cm e o 5º percentil (limite para definição de oligohidrâmnio) é de aproximadamente 7 cm. O ILA igual ou inferior a 5 cm é encontrado em apenas 1% da população, enquanto que 15% da população apresenta ILA superior a 18 cm.²⁶

Alguns trabalhos relatam a variação da estimativa do ILA inter e intra-observador. Em 1987, Rutherford et al.⁷³, estudando 155 avaliações de 23 gestantes encontram variação intra-observador de 1 cm para ILA inferior a 20 cm, e, 3,3 cm para ILA superior ou igual a 20 cm. Quando avaliada a diferença inter-observador, encontram diferenças de 2 cm e 4,9 cm para ILA inferior a 20 cm e superior ou igual a 20 cm, respectivamente.

Em 1993, Brunner et al.⁷⁴, estudando 34 gestantes, descrevem diferenças subdividindo os grupos em oligohidrânio (≤ 5 cm), normal (5-24 cm) e polidrânio (≥ 24 cm). Concluem que as diferenças, principalmente entre os examinadores não devem ser desconsideradas.

Em 1994, Peedicayil et al.⁷⁵ estudando 32 gestantes entre 26 e 41 semanas descrevem índice de kappa de 0,8 para análises intra-observadores e 0,67 para análises inter-observadores. Concluem, dessa forma, que o ILA é bom método quanto a variação intra-observador e razoável quanto a inter-observador.

Em 1996, Yamamoto et al.⁶⁷ relatam a utilização da avaliação do ILA para identificação de anormalidades do vLA na Clínica Obstétrica da FMUSP e utilizam a classificação: ILA entre 0 a 5 cm, oligohidrânio; 5,1 a 8,0 cm, líquido amniótico reduzido; 8,1 a 18 cm, líquido amniótico normal; 18,1 a 24 cm, ILA aumentado e ILA superior a 24 cm, polidrânio.

3.4.2.3 ÁREA DO MAIOR BOLSÃO DE LA

Em 1992, Magann et al.⁷⁶ introduzem a avaliação do LA pela técnica área do maior bolsão. Esse método multiplica a medida do maior bolsão pelo maior diâmetro horizontal. Por essa técnica, o vLA normal é definido quando a medida estiver entre 15,1 e 50 cm². O polidrâmnio é definido quando a medida for superior a 50 cm² e o oligohidrâmnio quando inferior a 15 cm².

3.5 CORRELAÇÃO ENTRE O vLA E A HIPERGLICEMIA MATERNA

É consabido que o DM associa-se ao polidrâmnio.¹⁶ Contudo, os mecanismos exatos dessa associação ainda permanecem desconhecidos.

Dentre as teorias postuladas, a mais aceita é a de que a hiperglicemia materna desencadeie elevação da diurese fetal, motivada por diurese osmótica devido à hiperglicemia fetal. Essa teoria, entretanto, sugere que gestantes diabéticas que estejam mal controladas são expostas, também, a maiores taxas de elevação do vLA e polidramnia.²⁷

Pedersen e Pedersen⁷⁷, em 1954, estudam o impacto do tratamento hospitalar na incidência de polidramnia. Contando com dois grupos de 56 e 93 pacientes que, respectivamente, são tratadas na enfermaria por período mínimo de 30 dias ou não,

encontram diminuição na média do vLA de 1454 mL a 928 mL naquelas pacientes tratadas por período maior de hospitalização. Concluem haver estreita relação entre o vLA e o controle metabólico de suas pacientes.

Na tentativa de elucidar a relação entre aumento do vLA e DM, alguns autores procuram estudar a diurese fetal em gestantes diabéticas.^{35,36,61,78}

Em 1977, van Ottelo et al.⁶¹ correlacionam a taxa de produção urinária fetal, por meio do cálculo do tamanho da bexiga fetal, e a estimativa do volume do líquido amniótico, por meio da dosagem do ácido p-amniopúrico, em gestantes normais e complicadas pelo DM. Não encontram relação entre o vLA e a taxa de produção urinária fetal em gestantes normais. Nas 16 gestantes diabéticas, não encontram relação entre o excesso de líquido amniótico (superior a 1500 mL em 13 pacientes) e as taxas de diurese fetal.

Em 1981, Kurjak et al.³⁵ estudam a taxa de produção urinária fetal e filtração glomerular fetal de 255 gestantes normais complicadas pelo DM da 22^a a 41^a semana. Identificam elevação da taxa de produção urinária em 38% dos fetos grandes de gestantes diabéticas.

Em 1988, Smith e Lambers³² estudam, em ovelhas, a relação da hiperglicemia materna e da função renal fetal. Encontram, após administração de 100 gramas de glicose intravenosa em 10 ovelhas, elevação significativa das taxas de: glicemia fetal (de 15,75 mg/dL para 195,4 mg/dL), filtração glomerular fetal (de 2,73 mL/min para 3,65 mL/min),

diurese fetal (0,38 mL/min para 0,63 mL/min) e excreção de sódio (de 18,42 $\mu\text{mol/min}$ para 38,4 $\mu\text{mol/min}$). Relacionam, ainda, a presença de taxa de 26,16 mg/mL de glicosúria fetal após 1,5 hora de administração da glicose as ovelhas. Os autores concluem que há correlação positiva entre o aumento da glicemia materna com a elevação do VLA.

Yasushi et al.³⁶, em 1994, avaliam a taxa de produção urinária fetal, medida por meio da medida ultra-sonográfica da bexiga fetal, no jejum e no período pós-prandial, de 17 gestantes diabéticas e 14 gestantes normais. No grupo de gestantes diabéticas, são encontradas maiores taxas de diurese fetal e também pode-se observar tendência de se obter taxas maiores de produção urinária fetal no período pós-prandial quando comparadas às taxas obtidas no jejum ($p = 0,07$).

Outra forma encontrada para demonstrar a veracidade da hipótese da diurese osmótica fetal são trabalhos que correlacionam a hiperglicemia materna com a concentração de glicose no líquido amniótico.^{30,33,34,79} Em 1985, Weiss et al.³³ estudam a concentração de glicose no líquido amniótico de 2295 gestantes submetidas a amniocentese e que apresentavam graus variados de intolerância à glicose. Ao comparar os grupos, encontram taxas maiores de concentração de glicose no líquido amniótico das intolerantes e das diabéticas.

Em 1992, Romen et al.³⁴ descrevem correlação positiva entre a elevação da glicemia plasmática materna e da concentração de glicose no líquido amniótico em 158 análises, sugerindo estreita relação entre a elevação da glicose

plasmática e o aumento da excreção de glicose pelos rins fetais.

Em 2000, Dashe et al.³⁰ encontram forte relação entre a concentração de glicose do líquido amniótico e o volume do líquido amniótico (avaliado pelo ILA) em gestantes diabéticas. Concluem que possa existir estreita ligação entre a hiperglicemia materna e a hiperglicemia fetal, o que secundariamente pudesse elevar o vLA.

Contudo, o modelo de trabalho supra descrito é invasivo. Com a evolução da ultra-sonografia, essa correlação poderia tornar-se mais segura e, então, mais freqüente.

Yasushi et al.⁸⁰, estudam, em 1998, a relação entre a ingestão alimentar e o vLA (avaliado pelo ILA) em 25 gestantes normais. Os autores concluem que a ingestão alimentar não afeta o ILA em gestantes normais com fetos de crescimento adequado.

Somente um estudo correlaciona o vLA com a glicemia materna em gestantes diabéticas.³¹ Bar-Hava et al.³¹, em 1994, estudam a correlação entre o ILA e o estado glicêmico recente de, inicialmente, 399 diabéticas gestacionais. Avaliaram, em cada gestante, um momento com ILA aumentado e outro com ILA normal. Para a análise dessa correlação, os autores classificam, arbitrariamente, como alterado quando o ILA é superior a 20 cm. Após os critérios de seleção e exclusão instituídos, permaneceram no estudo apenas 13 gestantes. Consideram duas formas de avaliar a glicemia plasmática das gestantes: média glicêmica e porcentagem dos valores

superiores a 120 mg/dl e escolhem para tal, o período de uma semana e um dia, prévios à avaliação do ILA. A média glicêmica de uma semana difere nos grupos normal e com ILA superior a 20 cm (102 mg/dL vs 111 mg/dL, com $p < 0,05$). A porcentagem de valores anormais também difere nos dois grupos (21,7% vs 30,8%, com $p < 0,05$). Os autores concluem que o ILA reflete o estado glicêmico de diabéticas gestacionais.

MÉTODOS

Foram estudadas gestantes com diagnóstico de *diabetes mellitus* – tipo 1 ou tipo 2 – acompanhadas no pré-natal do Setor de Endocrinopatias da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e que aí tiveram seus partos realizados, no período compreendido entre 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2004.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos da Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob o número 770/02.(Anexo A e B)

4.1 MÉTODOS

4.1.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo clínico retrospectivo, longitudinal, observacional e comparativo.

4.1.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico de *diabetes mellitus* pré-gestacional (tipo 1 ou 2);
- Gestação única;
- Realização de seguimento pré-natal, iniciado até 26 semanas de gestação, no Setor de Endocrinopatias da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP;
- Ausência de anomalias estruturais ou cromossômicas fetais e neonatais;
- Ausência de hipertensão arterial sistêmica, pré-eclâmpsia, doenças do colágeno, doenças pulmonares ou cardiopatias;
- Ausência de microangiopatia diabética (retinopatia não proliferativa, retinopatia proliferativa, nefropatia) diagnosticada antes ou durante a gestação;
- Relatórios semanais de controle glicêmico – coletados a partir de 27 semanas de gestação até o parto – arquivado e disponível para análise;
- Realização da avaliação do volume de líquido amniótico semanalmente a partir de 27 semanas de gestação até o parto;
- Recém-nascidos com peso ao nascer classificados como adequados para a idade gestacional (AIG) ou grandes para a idade gestacional (GIG), segundo curva de crescimento adotada no serviço.⁸¹

4.1.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados de banco de dados do Setor de Endocrinopatias da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. O banco de dados foi alimentado prospectivamente e consta de duas fichas: 1- Ficha Clínica (anexos C e D) e 2 - Ficha Controle Glicêmico (anexo E).

4.1.4 ROTINA ASSISTENCIAL

O acompanhamento das gestantes foi multiprofissional, recebendo assistência médica, nutricional, psicológica e de enfermagem.

Todas as gestantes foram seguidas, durante o pré-natal, pelo pesquisador. As consultas foram realizadas semanalmente. A cada consulta eram avaliados: queixas, peso materno, pressão arterial, altura uterina, movimentação fetal, perfil glicêmico da semana anterior, líquido amniótico.

A idade gestacional foi calculada a partir da data da última menstruação (DUM) quando esta foi compatível com exame ultra-sonográfico realizado no 1º trimestre. Quando a DUM foi duvidosa ou houve discordância com a ultra-sonografia, a datação da gestação foi calculada com base na ultra-sonografia realizada no primeiro trimestre da gestação.

4.1.4.1 ORIENTAÇÃO DIETÉTICA

A orientação dietética era fornecida pela equipe de Nutrição da Clínica Obstétrica do HCFMUSP na primeira consulta. Novas consultas eram marcadas mensalmente para avaliação e reforço.

A dieta continha 1800 a 2200 Kcal com distribuição de 50% de carboidratos, 15% de proteínas e 35% de lipídeos e realizada de forma fracionada durante o dia (2/7 no almoço e jantar e 1/7 no desjejum, lanche da tarde e lanche da noite).

4.1.4.2 TERAPÊUTICA INSULÍNICA

A insulina foi utilizada como terapêutica complementar à dieta para todas as gestantes. As gestantes diabéticas do tipo 2 tinham a prescrição de antidiabéticos orais suspensa no início do acompanhamento.

Os tipos de insulinas utilizadas foram: NPH, ou de ação intermediária, pela manhã, ao deitar (às 22 horas) e, em algumas situações, às 12 horas; Regular, ou de ação rápida, precedendo 30 minutos as refeições (desjejum, almoço e jantar) e insulina lispro, ou de ação ultra-rápida, precedendo 15 minutos as refeições (desjejum, almoço e jantar).

4.1.5 PERFIL GLICÊMICO

O perfil glicêmico foi realizado diariamente por meio de glicemia capilar (dextro).

4.1.5.1 COLETA E ANÁLISE DAS AMOSTRAS

As gestantes receberam orientação de como realizar a coleta de gota espessa de sangue de ponta de dedo, previamente limpa com álcool a 70% e seca com algodão.

O sangue foi analisado por glicosímetro manual do tipo Advantage® que utiliza reação de hexoquinase em tira na identificação do valor. O aparelho disponibiliza os resultados em visor digital e tem capacidade de armazenar, na sua memória, cem exames; possibilitando a confirmação dos resultados.

Eram orientados os seguintes horários para as coletas:

- Jejum (ao acordar);
- Uma hora após o café da manhã;
- Duas horas após o almoço;
- Imediatamente antes do jantar;
- Duas horas após o jantar;
- Madrugada (às 3:00 H).

As dextros foram realizadas diariamente, nos seis períodos descritos.

4.1.5.2 INTERPRETAÇÃO DAS GLICEMIAS

Os valores de normalidade considerados foram: jejum inferior ou igual a 95 mg/dL; duas horas pós-prandial inferior ou igual a 120 mg/dL; pré-prandial inferior ou igual a 100

mg/dL e madrugada (às 3:00 H) inferior ou igual a 110 mg/dL.

7,20,45

A avaliação dos resultados das dextros foi semanal e pareada com a consulta e realização do ILA subsequente. Foram considerados, para análise semanal, os valores obtidos dos sete dias que antecederam a avaliação do ILA.

A análise dos resultados da glicemia foi composta:

1. Pela porcentagem de valores supranormais em relação ao número total de dextros obtidas semanalmente, a partir de 27 semanas até o parto;
2. Pela média glicêmica das dextros obtidas semanalmente, a partir de 27 semanas até o parto. Na análise dos resultados, considerou-se o grupo de gestantes com valores iguais ou superiores a 100 mg/dL, como sendo o de mau controle.⁷

4.1.6 AVALIAÇÃO DO VOLUME DO LÍQUIDO AMNIÓTICO

A avaliação do vLA foi realizada a partir de 27 semanas, semanalmente, por médicos do setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, no mesmo dia da consulta. Nas pacientes hospitalizadas, foi realizada numa frequência de duas a três vezes por semana.

Para a realização dos exames, utilizou-se de aparelhos de ultra-sonografia com sonda convexa. O volume de líquido amniótico foi avaliado por meio do cálculo do ILA, de acordo

com o método proposto por Phelan et al.^{24,72} A gestante foi posicionada em decúbito dorsal horizontal. A sonda foi alocada paralelamente ao plano do solo na realização das medidas. O abdome materno foi dividido inicialmente por uma linha imaginária perpendicular ao eixo materno e que cruzava a cicatriz umbilical. Após, uma linha dividia axialmente o abdome em duas metades. Dessa forma, a cavidade uterina ficou dividida em quadrantes. O ILA foi obtido pela soma do maior diâmetro vertical dos quatro maiores bolsões, um de cada quadrante.

A época da realização da avaliação do ILA foi convencionalizada em semanas inteiras, de 27 a 40 semanas.

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada pelo cálculo das médias e desvios padrão.

Supondo que exista correlação entre as variáveis analisadas e essa seja de 0,75 com 95% de significância o tamanho amostral calculado para a realização do estudo é de 17 gestantes.

Para a avaliação da correlação entre os dados analisados foi utilizado o coeficiente de correlação não paramétrico, ou coeficiente de Spearman (r_s). Para valores

diferentes de -1, 0 ou +1, foi aplicado o teste de Fisher. Adotou-se como nível de significância o valor de 0,05 ($\alpha=5\%$).

Para a comparação entre os grupos, foram utilizados testes não paramétricos na análise das variáveis contínuas: Teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

O grupo de estudo teve idade média de 30,25 anos e desvio padrão (DP) de 7,27 anos.

Das 60 gestantes analisadas o *diabetes mellitus* tipo 1, foi presente em 56,1% e o *diabetes mellitus* tipo 2, em 43,9%. Quanto à classificação de Priscilla White,⁸² as gestantes dividiram-se em: Classe B (59,1%), C1 (16,7%) e C2 (24,2%).

Aplicados os critérios de inclusão, o grupo de estudo ficou constituído por 60 gestantes diabéticas. Elas foram analisadas semanalmente, de 27 semanas de gestação até o parto, e proporcionaram 659 correlações entre ILA e perfil glicêmico. Para demonstrar a relação do volume de líquido amniótico e da hiperglicemia materna, foram avaliadas as correlações entre o ILA e a glicemia da semana anterior à obtenção do ILA (avaliada por média glicêmica e por porcentagem de valores alterados dos sete dias que antecederam a avaliação ultra-sonográfica). Cada gestante contribuiu com 11 correlações, em média.

Conforme observado no gráfico 1, as médias glicêmicas das gestantes estudadas no decorrer da idade gestacional distribuíram-se de forma homogênea no tempo. Há uma aparente redução conforme o avançar da gestação, contudo, essa diferença não é significativa. A média glicêmica varia entre 95 a 110 mg/dL, durante o período analisado.

GRÁFICO 1: Distribuição das médias glicêmicas de 27 semanas de gestação até o parto de diabéticas pré-gestacionais – HCFMUSP – jan 2001 a dez 2004

As médias das porcentagens dos valores alterados distribuíram-se, no decorrer da idade gestacional, conforme gráfico 2, e mantiveram-se entre 15 a 35% de valores glicêmicos alterados em média. Apresentam uma queda no término da gestação, atingindo médias menores quando próximo ao parto.

GRÁFICO 2: Distribuição das médias das porcentagens de valores glicêmicos alterados de 27 semanas de gestação até o parto de diabéticas pré-gestacionais – HCFMUSP – jan 2001 a dez 2004

O ILA manteve-se com evolução estável durante todo o período analisado, mantendo-se entre 14 a 18 centímetros, quando avaliado, em média nas idades gestacionais. (gráfico 3)

GRÁFICO 3: Distribuição das médias dos ILA de 27 semanas de gestação até o parto de diabéticas pré-gestacionais – HCFMUSP – jan 2001 a dez 2004

Quanto à correlação entre ILA e média glicêmica, distribuídos por idade gestacional, observamos que há uma fraca correlação positiva (r_s variando entre - 0,107 a 0,204) o que não se mostrou estatisticamente significativo (p variando entre 0,054 a 0,868). (tabela 1)

Quanto à correlação entre ILA e porcentagem de valores alterados, distribuídos por idade gestacional, observamos que há uma fraca correlação positiva (r_s variando de - 0,182 a 0,213) na maioria das faixas de idade gestacional, não se mostrando estatisticamente significativa (p variando de 0,085 a 0,937). Na idade gestacional 33 semanas, o coeficiente de correlação mostrou maior positividade ($r_s = 0,528$), porém não estatisticamente significativa ($p=0,673$). (tabela 2)

TABELA 1: Médias, desvios padrão e correlações entre o ILA e média glicêmica, agrupados por idade gestacional, de diabéticas pré-gestacionais - HCFMUSP - jan 2001 a dez 2004

IG (sem)	N	ILA		Glicemia		r_s	ρ
		Média (cm)	DP	Média (mg/dL)	DP		
27	60	16,40	3,60	106,48	19,23	-0,076	0,564
28	60	16,90	3,55	107,04	18,60	0,031	0,812
29	60	16,95	3,67	105,99	18,04	0,015	0,908
30	60	16,29	3,77	104,63	14,53	0,139	0,290
31	60	16,54	3,73	106,29	17,07	0,163	0,216
32	60	15,51	3,56	106,88	17,69	0,154	0,244
33	60	15,44	3,59	104,53	14,21	0,114	0,388
34	57	14,84	3,71	102,88	14,49	0,218	0,102
35	57	14,60	4,05	101,79	11,98	-0,002	0,986
36	55	14,95	3,73	101,96	14,51	-0,144	0,291
37	44	14,67	4,23	99,51	10,59	-0,174	0,258
38	25	14,11	4,72	95,98	8,95	0,002	0,989
39	7	15,11	4,98	101,47	5,60	-0,285	0,534
40	1	11	-	91,66	-	-	-

r_s = coeficiente de correlação de Spearman

ρ = probabilidade

N = número de gestantes

TABELA 2: Médias, desvios padrão e correlações entre o ILA e a porcentagem de glicemias alteradas, agrupados por idade gestacional de diabéticas pré-gestacionais - HCFMUSP -jan 2001 a dez 2004

IG (sem)	N	ILA		Controle Glicêmico (% valores alterados)		r_s	ρ
		Média (cm)	DP	Média (%)	DP		
27	60	16,40	3,60	32,32	18,28	0,019	0,884
28	60	16,90	3,55	31,90	18,41	-0,015	0,905
29	60	16,95	3,67	29,84	19,69	0,038	0,771
30	60	16,29	3,77	29,04	18,73	0,108	0,412
31	60	16,54	3,73	31,42	20,35	0,200	0,127
32	60	15,51	3,56	32,05	19,35	0,186	0,156
33	60	15,44	3,59	30,30	18,10	-0,025	0,851
34	57	14,84	3,71	28,05	17,24	0,124	0,356
35	57	14,60	4,05	26,90	15,16	-0,011	0,934
36	55	14,95	3,73	26,22	18,92	0,026	0,845
37	44	14,67	4,23	22,94	15,47	-0,196	0,201
38	25	14,11	4,72	18,16	12,46	0,175	0,400
39	7	15,11	4,98	19,52	16,48	0,000	1,000
40	1	11	-	8,33	-	-	-

r_s = coeficiente de correlação de Spearman

ρ = probabilidade

N = número de gestantes

Quanto à análise gráfica da correlação das 659 amostras de média glicêmica versus ILA (gráfico 4), observa-se não haver correlação entre a hiperglicemia materna (determinada pela média glicêmica) e a elevação do ILA. O índice de Spearman da correlação foi calculado em 0,065 e p de 0,090, o que confirma essa afirmação.

GRÁFICO 4: Gráfico de dispersão da média glicêmica e ILA de 659 análises semanais ocorridas entre 27 semanas de gestação e o parto de diabéticas pré-gestacionais – HCFMUSP – jan 2001 a dez 2004

Quanto a análise gráfica da correlação de 659 amostras de porcentagem dos valores alterados versus ILA (gráfico 5), observa-se não haver correlação entre a hiperglicemia materna (determinada pelas vezes que as glicemias estiveram acima da normalidade) e a elevação do ILA. O índice de Spearman desta correlação é de 0,072 com p de 0,061, confirmando esta observação.

GRÁFICO 5: Gráfico de dispersão da porcentagem de valores glicêmicos anormais e o ILA de 659 análises semanais ocorridas entre 27 semanas de gestação e o parto de diabéticas pré-gestacionais – HCFMUSP – jan 2001 a dez 2004

Ao agrupar as médias glicêmicas e as medidas de ILA por gestante (N= 60) e analisando graficamente a correlação existente entre elas, observamos não haver correlação positiva entre a hiperglicemia materna (média glicêmica) e o volume do líquido amniótico (ILA) entre 27 semanas até o parto avaliado em média. (gráfico 6)

GRÁFICO 6: Gráfico de dispersão da média glicêmica e ILA, agrupados por paciente, de 27 semanas até o parto de diabéticas pré-gestacionais - HCFMUSP - jan 2001 a dez 2004

Ao agrupar as porcentagens de valores alterados e as medidas de ILA por gestante (N= 60) e analisando graficamente a correlação existente entre elas, observamos não haver correlação positiva entre a hiperglicemia materna (% de valores alterados) e o volume do líquido amniótico (ILA) entre 27 semanas até o parto avaliado em média. (gráfico 7)

GRÁFICO 7: Gráfico de dispersão da porcentagem de valores glicêmicos alterados e ILA, agrupados por paciente, de 27 semanas até o parto de diabéticas pré-gestacionais – HCFMUSP – jan 2001 a dez 2004

Ao dividirmos as gestantes conforme a média glicêmica do período analisado (27 semanas ao parto) em dois grupos, com média igual ou superior a 100 mg/dL (grupo de pacientes com mau controle glicêmico) e com média inferior a 100 mg/dL (grupo de pacientes com bom controle glicêmico), observamos não haver diferença entre a média dos ILA dos dois grupos (15,70 cm com desvio padrão de 2,92 cm e 15,74 cm com desvio padrão de 3,22 cm, respectivamente). (tabela 3)

TABELA 3: Características nos grupos de média glicêmica maior ou igual a 100 mg/dL e menor que 100 mg/dL de diabéticas pré-gestacionais - HCFMUSP - jan 2001 a dez 2004

	GRUPOS PELA MÉDIA GLICÊMICA (Mg/dL)		<i>P</i> *
	≥ 100 N=38	< 100 N=22	
Média Glicêmica (mg/dL)	110,34 (DP= 8,28)	92,66 (DP= 4,32)	-
% Glicemias Alteradas	35,96 (DP= 9,75)	16,43 (DP= 8,11)	-
ILA (cm)	15,70 (DP= 2,91)	15,74 (DP= 3,22)	0,914

* *Teste não paramétrico de Mann-Whitney*

Ao dividirmos as gestantes em dois grupos, conforme o ILA do período analisado (27 semanas ao parto), com ILA superior a 18 centímetros (grupo de pacientes com ILA aumentado) e com ILA igual ou inferior a 18 centímetros (grupo de pacientes com ILA normal), observamos não haver diferença entre a média glicêmica dos dois grupos (103,67 mg/dL com desvio padrão de 11,46 mg/dL e 103,69 mg/dL com desvio padrão de 13,69 mg/dL, respectivamente) e entre a porcentagem dos valores glicêmicos alterados (28,51% com desvio padrão de 12,82% e 28,89% com desvio padrão de 13,69%, respectivamente). (tabela 4)

TABELA 4: Características nos grupos de ILA superior a 18 cm inferior ou igual que 18 cm de diabéticas pré-gestacionais – HCFMUSP – jan 2001 a dez 2004

	GRUPOS POR ILA (cm)		<i>p</i> *
	> 18 N= 15	≤ 18 N= 45	
ILA médio (cm)	19,43 (DP= 1,48)	14,37 (DP= 2,20)	-
% Glicemias Alteradas	28,51 (DP= 12,82)	28,89 (DP= 13,69)	0,946
Média Glicêmica (mg/dL)	103,67 (DP= 11,46)	103,69 (DP= 13,69)	0,934

* *Teste não paramétrico de Mann-Whitney*

DISCUSSÃO

A pesquisa sobre o DM associado à gestação envolve alguns estudiosos há pelo menos uma centena de anos.⁸ No passado, era tido como doença quase que proibitiva de associação com a gestação, dadas as elevadas taxas de mortalidade materna, que podiam atingir até 60%.⁸ Contudo em 1922, a utilização clínica da insulina mudou verticalmente o tratamento de pacientes com essa enfermidade.^{10,11}

Trabalhos da fase pós-insulínica descrevem reduções importantes nas taxas de mortalidade materna, muito provavelmente devido à prevenção da cetoacidose diabética proporcionada pela nova terapêutica.^{11,12}

Entretanto, ainda até a metade do século XX, a associação entre o DM e gravidez era marcada por elevadas taxas de morbiletalidade neonatal.¹² O receio do óbito fetal intra-uterino está claramente registrado nos trabalhos dessa época que preconizavam a interrupção precoce da gestação como única forma de prevenção.

Após a década de 50, embasados em trabalhos extraordinários de Skipper et al.¹² e Nelson et al.¹³, a mortalidade perinatal passou a ser demonstrada em níveis aceitáveis e o conceito de que o controle metabólico estrito é o alicerce dessa redução passou a vigorar. Entretanto, esse controle que prevê incursões glicêmicas similares a da

gestante normal foi, num primeiro momento, dependente de longos períodos de internação que tornam o tratamento dispendioso e impedem a gestante de se relacionar socialmente.^{13,15}

A revolução tecnológica oferecida pela indústria médica, principalmente a partir dos anos 80, trouxe também benefícios para as gestantes diabéticas. Houve, dessa forma, o desenvolvimento de glicosímetros que tornaram possível o automonitoramento glicêmico; o desenvolvimento de novas insulinas que possibilitou controle glicêmico mais próximo do fisiológico e, especialmente, o desenvolvimento da ultra-sonografia que permitiu a melhor avaliação do feto e seus anexos.

Paralelamente, é clássico que o polidrâmnio ou elevação do líquido amniótico está relacionado ao DM complicando a gestação.^{16,77} Os mecanismos envolvidos ainda não estão totalmente elucidados, contudo, parece preceder o descontrole metabólico materno.^{32,35,36,61,77}

Dentre os mecanismos que procuram estabelecer a influência do aumento da glicemia materna sobre o vLA, destacam-se: a elevação da diurese fetal,^{32,35,36} a elevação da concentração de glicose no líquido amniótico^{30,34} e o aumento do volume de líquido amniótico, avaliado por métodos ultra-sonográficos.³¹

Este último destaca-se, pois é pouco invasivo e, devido a grande difusão da ultra-sonografia obstétrica, acaba sendo muito reprodutível.

Entretanto, faz-se importante salientar que, apesar de inúmeros estudos mostrarem a importância e a eficiência da avaliação ultra-sonográfica do vLA, algumas dúvidas ainda persistem: qual o melhor método dos diversos existentes para tal avaliação? Qual a real correspondência entre o vLA e a medida ultra-sonográfica do LA? Existe relação entre a avaliação ultra-sonográfica do vLA e o controle metabólico de gestantes complicadas pelo DM?

Mesmo sob a ciência de se tratar de método ainda incerto, porém amplamente difundido, o trabalho foi desenvolvido de forma a determinar a relação do ILA com o controle glicêmico de gestantes diabéticas. A ampla utilização da avaliação do ILA e a possibilidade de associá-lo como método auxiliar no controle metabólico foram cruciais para o desenvolvimento deste estudo.

O estudo contou com 60 gestantes, com diagnóstico de diabetes tipo 1 e 2, que iniciaram pré-natal em instituição com ambulatório especializado e multidisciplinar de atenção a gestante diabética e que tem por objetivo o controle metabólico estrito. Foram excluídos, quaisquer casos que apresentassem doenças que, sabidamente, pudessem interferir no vLA. A citar: a hipertensão arterial, a doença hipertensiva específica da gravidez, as colagenoses, doenças cardíacas e pulmonares. Foram excluídos também fetos com malformação fetal, gestação gemelar, restrição de crescimento fetal e diabéticas com microangiopatia, fatores esses que potencialmente interfeririam no vLA.

Foi optado pelo estudo em gestantes diabéticas pré-gestacionais, tipo 1 (33 gestantes) e tipo 2 (27 gestantes) que, apesar de ser grupo menor nos ambulatórios de alto risco, é sabidamente o grupo de gestantes que tem maior oscilação da glicemia materna, podendo proporcionar maior qualidade na análise dos dados. Esse dado é claramente demonstrado, visto que 63,3% do grupo de estudo apresentou média glicêmica maior que 100 mg/dl (tabela 4), nível considerado limite, nos dias de hoje, para definir bom ou mau controle metabólico em gestante com diabetes pré-gestacional.⁷

Durante o período avaliado, estabeleceu-se 659 correlações entre a avaliação do ILA e o controle glicêmico da semana anterior à realização do exame.

A média glicêmica, embora estar na sua maior parte do tempo acima do desejado, manteve-se em níveis aceitáveis durante todo o período de avaliação, variando em média de 95 a 110 mg/dl. Além disso, observa-se uma tendência a menores valores quando se aproxima do final da gestação e/ou parto. Pode-se explicar esse evento pela maior preocupação com o controle nas épocas próximas ao parto, bem como a um maior tempo de instituição da terapêutica insulínica – e por isso maior conhecimento do controle estrito – e maior interesse por parte da gestante.

Outro marcador de controle glicêmico utilizado foi a porcentagem de valores glicêmicos alterados que é referenciado em algumas pesquisas. A associação dessa com a média glicêmica sedimenta a avaliação do controle metabólico já que trabalha com valores que excedem a normalidade e, de certa forma,

cerceia o problema de que a média, quando obtida de valores com alta amplitude, pode não representar a realidade metabólica da gestante.

No presente estudo, a porcentagem também mostra a mesma tendência de queda com o decorrer do tempo, traduzindo melhor controle na época próxima ao parto (gráfico 2). Dado positivo é que ela se situa sempre abaixo de 30%, refletindo bom controle das gestantes em todo período analisado.

O ILA apresenta distribuição bem conhecida durante o terceiro trimestre.^{24,83} Os trabalhos mostram diminuição desse índice quando próximo ao termo e no pós-datismo.⁸³ No presente estudo, observamos distribuição homogênea da média dos ILA com pequena diminuição a partir da 33^a à 34^a semana (gráfico 3). Até o final, contudo, permanece em níveis estáveis. Como nosso grupo não é composto por gestantes após 40 semanas, torna-se inconsistente qualquer comparação com as curvas de normalidades em não diabéticas.

A análise da relação entre o ILA e o perfil glicêmico foi realizado avaliando substancialmente a correlação entre o ILA e a média glicêmica e porcentagem de glicemias alteradas.

Num primeiro momento, procurou-se verificar a correlação entre o ILA e média glicêmica discriminados por semanas gestacionais (tabela 1). Para cada semana analisada, adotou-se a média semanal dos valores das médias glicêmicas e a média semanal das medidas de ILA. Para a determinação da correlação, utilizou-se o índice de Spearman. Nesta análise

não observamos qualquer correlação entre o ILA e a média glicêmica nas semanas estudadas.

O mesmo método foi empregado para a determinação da correlação entre o ILA e a porcentagem de valores glicêmicos anormais (tabela 2). Da mesma forma, não foi verificada correlação com o ILA em nenhuma idade gestacional.

A análise por semanas foi utilizada valendo-se do pressuposto que, tanto a média glicêmica como a porcentagem de valores anormais, podem sofrer variações durante o decorrer do terceiro trimestre. Desta maneira, em nenhuma idade gestacional avaliada observa-se relação entre o ILA e o perfil glicêmico.

A segunda forma de análise foi feita por meio de gráficos de dispersão das 659 correlações entre o perfil glicêmico e ILA. Foram feitos dois gráficos (gráfico 4 e 5) de forma a estudar correlação entre as medidas do ILA e a média glicêmica e a porcentagem de valores glicêmicos anormais. Como é visto, a apresentação gráfica dessas correlações, com linha de tendência paralela ao eixo x, revela não haver relação entre os valores de ILA e do perfil glicêmico.

Uma terceira análise foi realizada com a intenção de agrupar os valores de ILA e perfil glicêmico de cada paciente. Dessa forma, cada gestante foi avaliada individualmente pelas suas médias de ILA e de glicemias (gráficos 6 e 7). O objetivo foi de controlar aquelas gestantes que poderiam atrapalhar a análise por apresentarem variáveis constantemente alteradas. Entretanto, dessa forma, não se observou qualquer correlação

entre o ILA e a média glicêmica e/ou a porcentagem de valores glicêmicos anormais.

Na literatura, um único trabalho semelhante foi realizado com diabéticas gestacionais mostrando correlação positiva entre o ILA e o perfil glicêmico.³¹ Contudo, o trabalho apresentou diferenças na forma de avaliar a relação entre os dois parâmetros. Foi um estudo com 399 gestantes iniciais e que, após a implantação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 13 gestantes. Foram avaliados dois estados de vLA (aumentado e normal), escolhidos aleatoriamente e não se levando em conta a idade gestacional. Os autores concluíram, que a média glicêmica e a porcentagem de valores alterados na semana e dia anterior a realização do ILA eram significativamente maiores no grupo de ILA aumentado (definido arbitrariamente como ILA > 20 cm) em relação ao grupo de ILA normal.³¹

Numa tentativa de comparar nossos resultados aos de Bar-Hava et al.³¹, dividimos nossa população seguindo dois critérios: controle metabólico pela média glicêmica em bom (média < 100 mg/dl) e mau (média $\geq$ 100 mg/dl)⁷ e ILA em normal (ILA < 18 cm) e aumentado (ILA $\geq$ 18 cm).²⁴

Ao estudar a população em grupos de bom e mau controle, não se verificou diferença nas médias dos ILA (15,74 versus 15,70 com $p= 0,914$).

Ao se analisar a população dividida em grupos de ILA aumentado e normal, não foi verificada diferenças entre as médias glicêmicas dos grupos (103,67 mg/dl versus 103,69

mg/dl, com $p = 0,934$) e entre a porcentagem de valores glicêmicos anormais (28,89% versus 28,51%, com $p = 0,946$).

O presente estudo, após cercar-se de inúmeras formas, não encontrou correlação entre o ILA e o perfil glicêmico da semana anterior à realização do exame ultra-sonográfico. Podemos destacar duas principais causas para tal achado:

A avaliação do vLA pelo método do ILA apesar de ser amplamente difundido, guarda pouca relação na tradução da real situação do vLA. Logo, pequenas variações podem passar despercebidas, principalmente quando o líquido amniótico está aumentado.

Por tratar-se de grupo de gestantes acompanhadas em pré-natal especializado e que visa o controle metabólico estrito, a variação da glicemia durante o período analisado talvez não tenha sido suficientemente elevada para desencadear grandes alterações no vLA. Apesar de 63,3% das gestantes apresentarem média glicêmica superior a 100 mg/dl (tabela 3), poucas tiveram média superior a 120 mg/dl e nenhuma média superior a 130 mg/dl (gráfico 6).

Essas duas observações não invalidam a importância do trabalho. Com a crescente utilização da ultra-sonografia obstétrica é intuitivo que a avaliação do vLA, por qualquer técnica empregada, possa pretender se tornar prática auxiliar no controle metabólico da gestante diabética. O que foi apresentado neste trabalho é que gestantes diabéticas pré-gestacionais seguidas em ambulatório especializado com controle glicêmico rigoroso não reproduziram o modelo teórico

da relação entre a glicemia materna e a avaliação ultrasonográfica do vLA. Cabe inferir que, talvez, a utilização do ILA para o auxílio no tratamento metabólico não seja eficiente quando tratamos de gestantes com controle glicêmico rigoroso.

O presente estudo não encontrou correlação entre o ILA e o perfil glicêmico avaliado na semana anterior à realização do exame ultra-sonográfico em gestações complicadas pelo DM e submetidas a tratamento que visa o controle metabólico rigoroso.

ANEXO A: APROVAÇÃO DO ESTUDO PELA CAPPESQ

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09.10.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 770/02, intitulado: "Análise comparativa do perfil glicêmico com o índice de líquido amniótico na predição de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em diabéticas pré-gestacionais", apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA.

O pesquisador deverá encaminhar correção quanto ao pesquisador responsável, visto que o Dr. Carlos Alberto Maganha não apresenta titulação. O projeto está aprovado com a condição do encaminhamento da sugestão acima.

Pesquisador(a) Responsável: **DRA. ROSELI MIEKO YAMAMOTO NOMURA**

CAPPesq, 09 de Outubro de 2002.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

ANEXO B: APROVAÇÃO DO ESTUDO PELA CAPPESQ **DIRETORIA CLÍNICA****Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa**

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, tomou conhecimento por meio de carta datada de 12.11.02 do envio das considerações apresentadas na carta de aprovação datada de 09.10.02 referente ao Protocolo de Pesquisa nº 770/02 intitulado "Análise comparativa do perfil glicêmico com o índice de líquido amniótico na predição de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em diabéticos pré-gestacionais", apresentado pelo Departamento OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA.

Pesquisador(a) Responsável: **Profa. Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura**

CAPPesq, 02 de Julho de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

ANEXO C: IMPRESSO PARA COLETA DE DADOS (FRENTE).

NOME:	Idade:	Cor:	EC:	RendaFam:
	Rua:			Esc:
RGHC:	Bairro:	Cidade:	Tels:	
	RG pessoal:		CPF:	
DT NASC:	TABAGISTA: SIM NÃO		APARELHO HC? SIM NÃO PRÓPRIO	

Altura:	Phabitual:	P1 pré-natal:	Ig 1 pré-natal:		
( ) HAC	( ) LES	( ) RETINO B	( ) RETINO M	( ) CATARATA	( ) MICROALB
( ) HIPOTIREOIDISMO	( ) NEFRÓTICA	( ) IRC	MEDICAÇÕES:		
( ) DIABETES TIPO 1	( ) DIABETES TIPO 2	Peptídeo C:	T4L/TSH:		
TEMPO DÇA:		ESQUEMA PRÉ:			
FUNDO DE OLHO			FUNDO DE OLHO:		
ECO FETAL:			ECO FETAL:		

Gesta:	PN:	PC:	PF:	AE:	AP:
MF:		Natimortos:		Pesos:	

DUM:	1° usg (/ /): ig de				2° usg (/ /): ig de				/CA:	/DBP:	/F:	/P:
USG (/ /)	IG:	BP:	CA:	F:	Plac:	LA:	P:	P%:				
USG (/ /)	IG:	BP:	CA:	F:	Plac:	LA:	P:	P%:				
DATA					DATA							
HBGLI					MICRO							
U/CR					PT24H							
AU					URO							

ANEXO D: IMPRESSO PARA COLETA DE DADOS (VERSO).

Data	IG	Peso	IMC	PA	AU	Bishop	Insulina / esquema:						ILA	Controle	
							N1	R1	N2	R2	R3	N3		média	% alterado últimos 7 dias

Data / IG		Intercorrência / Tratamento		Data	IG	Dias	Motivo Internação
							1ª internação

Dia Parto:	IG / Tipo:			C N F	Indicação resolução:			Indicação via:
Peso RN:	AIG	PIG	GIG		Sexo:	Apgar:		Int. imediatas:
Intercorrências RN:							Tempo internação RN:	
Cordão: Ph: /					Placenta:			
Puerpério:							Tempo internação mãe:	

ANEXO F: TABELA DE PACIENTES

Paciente	RGHC	NOME	IDADE	COR	Internação (dias)	Total dias	Ig 1a consulta	Peso habitual(Kg)	IMC	Estatura (m)	Tempo dca (anos)	Idade inicial	HAC	DHEG	NEFROPATIA	RETINOPATIA	TIPO DM	PW	% alterado	média glicêmica	ILA geral
1	13497359J	AAF	27	PARD	9	9	12,22857	46	19,90997	1,52	1	26	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	23,98	89,66	16,54
2	13495228A	ABNT	33	BRANCA	16	16	12,12857	58	22,65625	1,6	9	24	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	25,41	94,85	20,91
3	13506521E	CAS	23	BRANCA	7	7	6,857143	79	27,01686	1,71	4	19	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	48,15	132,27	13,86
4	3310421C	CSP	18	BRANCA	14	14	15,28571	63	22,86254	1,66	6	12	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	27,08	106,02	11,45
5	13473932I	CDR	35	BRANCA	3	3	25	65	23,58833	1,66	5	30	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	41,19	122,55	14,8
6	2971182I	ED	37	NEGRA	7	7	11,71429	93	33,74946	1,66	1	36	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	15,29	91,54	15,35
7	13464642H	FGC	22	BRANCA	11	11	9,071428	56	20,56933	1,65	6	12	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	48,25	123,1	15,83
8	2515408D	FB	34	BRANCA	4	4	25,71429	59	24,55775	1,55	2	32	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	32,29	106,39	10,9
9	3094591H	MFS	41	NEGRA	20	20	22,67143	47	21,45727	1,48	10	31	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	38,16	108,02	15,35
10	13462745K	MN	39	NEGRA	14	14	18,57143	95	31,37799	1,74	1	38	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	21,58	96,68	11,64
11	2608250K	MNS	36	BRANCA	4	4	14,42857	55	19,48696	1,68	20	16	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	19,36	96,86	15,64
12	13464628H	MASL	24	BRANCA	23	40	24,85714	55,5	24,02181	1,52	13	11	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	17,95	97,88	11,9
13	13489478H	MG	27	BRANCA	13	13	10,14286	62	24,52435	1,59	2	25	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	40,24	105,84	17,05
14	3254619H	MPSF	19	BRANCA	19	25	8,714285	45	17,14678	1,62	7	12	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	52,56	110,29	18,39
15	13570019H	RVC	20	BRANCA	0		12	56	22,4323	1,58	4	16	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	9,38	98,72	15,61
16	6054420A	RAP	19	BRANCA	23	23	12,57143	56	22,15102	1,59	7	12	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	46,83	120,3	18,22
17	2845021D	SAAF	32	BRANCA	21	21	24,71429	51	21,50447	1,54	17	15	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	37,02	109,18	10,24
18	3281247C	VPC	26	BRANCA	0	0	25,85714	58	24,45606	1,54	2	24	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	7,02	89,27	13,3
19	13484042I	GRS	31	PARD	31	31	26	70	27,34375	1,6	4	27	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	28,97	108,54	17,56
20	13437385H	BBS	39	PARD	0	0	18,70572	68	28,67263	1,54	4	35	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	27,02	103,71	14,12
21	13631830B	AGY	32	BRANCA	10	10	22,85	62	23,05176	1,64	1	31	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	45,07	114,75	13,05
22	13624388A	MAS	24	PARD	7	7	21	61	22,95909	1,63	2	22	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	9,34	88,52	19,4
23	3263361A	SMS	21	BRANCA	13	13	6,285714	55	23,8054	1,52	7	14	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	35,23	95,91	17,44
24	3060606I	AAT	38	PARD	11	31	21,14143	77	29,70564	1,61	1	37	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	40,5	115,58	18,09
25	13598622B	WJRS	45	NEGRA	51	51	25,97143	75	31,21748	1,55	3	42	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	26	103,25	15,99
26	13625139G	SLS	37	PARD	15	15	24,14286	85	36,31082	1,53	1	36	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	45,07	116,8	13,99
27	2910151E	SGC	27	BRANCA	26	26	13,14286	47	19,06771	1,57	9	18	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	37,9	105,48	13,83
28	13601752E	PFMB	27	BRANCA	7	7	22,14286	88	39,11111	1,5	3	24	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	20,45	101,03	18,03
29	13618334F	MLAO	40	NEGRA	4	4	22,62857	72	28,125	1,6	4	36	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	38,96	108,23	13,03
30	6020612J	LPS	23	BRANCA	8	8	12,57143	69	27,6398	1,58	7	16	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	30,83	103,49	18,77
31	13609192J	KPS	27	PARD	17	17	22,57143	58	20,54989	1,68	9	18	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	50,65	116,06	11,26
32	3371219I	IRN	28	BRANCA	44	44	17	60	21,77384	1,66	4	24	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	32,53	106,26	17,61
33	13592707G	ARL	22	BRANCA	17	17	22,92857	55	23,1911	1,54	10	12	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	35,3	124,33	21
34	13591807H	DAPO	21	BRANCA	10	10	10,42857	82	28,71048	1,69	11	10	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	45,88	109,46	15,43
35	3326507G	ISSA	41	NEGRA	19	21	9,657143	78	34,66667	1,5	16	25	Não	Não	Não	NAO	DM2	C2	41,14	104	16,78
36	13445335E	LF	29	BRANCA	13	13	12,28571	67	25,21736	1,63	3	26	Sim	Não	Não	NAO	DM2	B	24,36	101,54	15,08
37	6054311G	VAC	17	BRANCA	15	15	8,287143	55	21,48438	1,6	7	10	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	20,25	96,81	19,26
38	13552585F	BBA	30	PARD	26	26	13,57143	51	20,42942	1,58	6	24	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	25,21	100,15	14,33
39	3381502A	MVAS	35	BRANCA	42	42	17,28572	50	21,35931	1,53	8	27	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	27,5	95,38	17,07
40	55373758G	MVS	38	PARD	19	24	13,28571	68	29,43213	1,52	1	37	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	18,09	100,13	12,41
41	3281208C	CRMS	33	NEGRA	26	26	21,07143	60	23,4375	1,6	16	17	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	27,04	102,44	16,85
42	2772207K	SFL	35	BRANCA	85	85	9,914286	54	20,32444	1,63	15	20	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	38,03	109,18	10,8
43	3066651B	SMS	37	BRANCA	31	31	9,685714	54	21,35991	1,59	9	26	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	7,8	86,37	12,3
44	13547850K	VLSL	41	BRANCA	41	41	20,85714	61	26,05836	1,53	3	38	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	13,02	100,42	22,86
45	13542895H	QSL	36	PARD	43	43	17,1	85	35,84079	1,54	2	34	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	3,86	82,61	9,62
46	13541003H	PAO	20	BRANCA	7	7	14,42857	64	25	1,6	6	14	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	9,02	97	11,41
47	3014963C	MBS	22	BRANCA	15	15	20,4	70	24,80159	1,68	4	18	Não	Não	Não	NAO	DM2	C1	19,64	89,09	17,5
48	2806073F	CMMS	38	BRANCA	111	130	5,285714	53	19,94806	1,63	7	31	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	40,89	110,17	20,51
49	3348948K	ECC	25	BRANCA	19	19	19,57143	72	29,5858	1,56	4	21	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	12,11	90,6	21,57
50	2141304I	EB	32	BRANCA	82	82	15,52857	55	22,89282	1,55	16	16	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	34,11	106,38	16,63
51	13546220E	MFOS	39	PARD	11	11	18,71429		1,63		2	27	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	20,17	91,15	18,19
52	13514128G	MM	34	BRANCA	18	18	15,2	75	29,66655	1,59	12	22	Não	Não	Não	NAO	DM2	C2	9,49	90,11	15,2
53	2766174E	RPM	25	BRANCA	48	48	12,42857	67	25,21736	1,63	2	23	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	29,93	115,07	15
54	3024649I	VLS	27	PARD	41	41	17,85714	71,85	26,71401	1,64	11	16	Não	Não	Não	NAO	DM1	C2	38,17	118,64	18,53
55	2979686K	MPJS	33	PARD	90	93	10,78571	69,6	24,65986	1,68	3	30	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	24,89	97,65	18,075
56	13438870B	MGC	43	PARD	24	24	13,06571	52	21,92613	1,54	1	42	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	7,99	90,48	13,85
57	3169009K	FCC	17	BRANCA	30	30	17,35714	52	18,87066	1,66	7	10	Não	Não	Não	NAO	DM1	C1	54,78	128,31	16
58	13547263G	OARL	37	BRANCA	62	62	13,35143	94	36,26403	1,61	3	34	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	30,25	102,38	17,27
59	3282562G	NMS	33	BRANCA	10	10	12	60	24,65483	1,56	4	39	Não	Não	Não	NAO	DM2	B	34,57	113,15	15,54
60	3153473E	EFC	27	PARD	8	12	6,14	52	18,42404	1,68	6	21	Não	Não	Não	NAO	DM1	B	14,21	91,45	14,5

REFERÊNCIAS

1. Diabetes SBD. Diagnóstico e classificação do diabetes mellitus e tratamento do diabetes mellitus tipo 2. *Consenso Brasileiro Sobre Diabetes*. 2000, São Paulo: 2-9.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
3. Walkinshaw SA. Type 1 and type 2 diabetes and pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol*. 2004;14:375-86.
4. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S88-90.
5. Walkinshaw SA. Pregnancy in women with pre-existing diabetes: management issues. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(4):307-15.
6. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
7. ACOG. ACOG practice bulletin. Pregestational diabetes mellitus. Number 60-March 2005. Committee on Practice

-
- Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obst Gynecol*. 2005;105(3):675-85.
8. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Tr Obst Soc Lond*. 1882;24:256-85.
9. Mestman JH. Historical Notes on Diabetes and Pregnancy. *The Endocrinologist*: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 224-242.
10. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can Med Assoc J*. 1922;12(2):141-46.
11. Wilder RM, Parsons E. Treatment of diabetes during pregnancy. *Colorado Med*. 1928;25:372.
12. Skipper E. Diabetes mellitus in pregnancy: A clinical and analytical study. *QJM*. 1933;7:353-80.
13. Nelson HB, Gillespie L, White P. Pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 1953;1(2):219-25.
14. Pedersen J, Brandstrup E. Foetal mortality in pregnant diabetics; strict control of diabetes with conservative obstetric management. *Lancet*. 1956;270(6923):607-10.
15. Peel J. Progress in the knowledge and management of the pregnant diabetic patient. *Am J Obstet Gynecol*. 1962;83:847-56.

16. Pedersen J. A diabética grávida e seu recém-nascido. 2 ed. Munksgaard: Editora Manole, 1979.
17. Maganha CA, Bernardini MA, Vanni DGBS, Nomura RMY, Zugaib M. Repercussões do diabetes no feto e recém-nascido. *Rev Gynec & Obst.* 2002;13(3):158-162.
18. Macfarlane CM, Tsakalacos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem.* 1988;6(2):68-73.
19. Campbell S. An improved method of fetal cephalometry by ultrasound. *J Obstet Gynecol Br Common.* 1968;75:568-76.
20. Maganha CA. Diabetes melito. In: Zugaib M, Bittar RE, eds. Protocolos Assistenciais da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da USP. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2003: 150-157.
21. Nomura RMY, Francisco RPV, Maganha CA, Miyadahira S, Neto JDB, Zugaib M. Vitalidade Fetal em Gestações Complicadas com Diabetes Melito Pré-Gestacional: Um Estudo Longitudinal. *Rev Bras Gyn Obstet.* 2002;24(2):113-20.
22. Zugaib M, Cha SC, Monteiro S, Alego JL, Neme B. Polidrâmnio. Aspectos clínicos. *J Bras Gynec.* 1985;95:429-32.
23. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to

- perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(3):250-4.
24. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med*. 1987;32(8):601-4.
25. Carlson DE, Platt LD, Medearis AL. The ultrasound triad of fetal hydramnios, abnormal hand posturing, and any other anomaly predicts autosomal trisomy. *Obstet Gynecol*. 1992;79(5 (Pt 1)):731-4.
26. Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(5):1168-73.
27. Moore TR. Clinical assessment of amniotic fluid. *Clin Obstet Gynecol*. 1997;40(2):303-13.
28. Schrimmer DB, Moore TR. Sonographic evaluation of amniotic fluid volume. *Clin Obstet Gynecol*. 2002;45(4):1026-38.
29. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Pregnancy in the diabetic woman. Guidelines for a successful outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(2):433-56.
30. Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(4):901-4.

-
31. Bar-Hava I, Scarpelli SA, Barnhard Y, Divon MY. Amniotic fluid volume reflects recent glycemic status in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(4):952-5.
  32. Smith FG, Lumbers ER. Effects of maternal hyperglycemia on fetal renal function in sheep. *Am J Physiol*. 1988;255(1 Pt 2):F11-4.
  33. Weiss PA, Hofmann H, Winter R, Purstner P, Lichtenegger W. Amniotic fluid glucose values in normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1985;65(3):333-9.
  34. Romem Y, Loven A, Agam G, Leiberman JR. The temporal relationship between maternal blood and amniotic fluid glucose levels. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(2):611-4.
  35. Kurjak A, Kirkinsen P, Latin V. Ultrasonic assessment of fetal kidney function in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141:266-70.
  36. Yasuhi I, Ishimaru T, Hirai M, Yamabe T. Hourly fetal urine production rate in the fasting and the postprandial state of normal and diabetic pregnant women. *Obstet Gynecol*. 1994;84(1):64-8.
  37. Victor A. Normal blood sugar variation during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1974;53:37-41.
  38. Gillmer MD, Beard RW, Brooke FM, Oakley NW. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Part I. Diurnal plasma glucose

- profile in normal and diabetic women. *Br Med J*. 1975;3(5980):399-402.
39. Zugaib M, Monaci J, Toma O, Sancovski M, Neme B. Excursão de 24 horas e ritmo diurnal da glicemia em gestantes normais próximas do termo. *Rev Paul Med*. 1985;103(1):7-10.
40. Parreti E, Mecacci F, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, Mello G. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies. *Diabetes Care*. 2001;24(1319-23).
41. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):949-53.
42. Pedersen J. The Pregnant Diabetic and Her Newborn. Problems and Management. In: Hellman LM, Pritchard JA, eds. *Willians Obstetrics*. Baltimore, 1977.
43. Persson B, Lunell NO. Metabolic control in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122(6):737-45.
44. Skyler JS, O'Sullivan MJ, Robertson EJ, et al. Blood glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*. 1980;3(1):69-76.
45. ACOG. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200--December 1994 (replaces No. 92, May 1986).

- Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;48(3):331-9.
46. Callaway LK, Lust K, McIntyre HD. Pregnancy Outcomes in Women of Very Advanced Maternal Age. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60(9):562-563.
47. Homko CJ, Khandelwal M. Glucose monitoring and insulin therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996;23(1):47-74.
48. Homko CJ, Reece EA. Ambulatory care of the pregnant woman with diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(3):584-96.
49. Jovanovic L. American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: summary and discussion. Therapeutic interventions. *Diabetes Care* 1998;21 suppl 2:B131-7.
50. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT, Main EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1089-95.
51. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care.* 1992;15(10):1251-7.

-
52. al-Najashi SS. Control of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;49(2):131-5.
53. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Maestá I, Souza LMS, Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabete. *Rev Bras Gin Obstet*. 1995;17(1):26-32.
54. Bastos AM. Diabetes e gravidez: critério de avaliação do controle glicêmico materno e suas repercussões perinatais. Doutorado: Universidade de São Paulo, 1997.
55. Sacks DA, Chen W, Greenspoon JS, Wolde-Tsadik G. Should the same glucose values be targeted for type 1 as for type 2 diabetics in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(5):1113-9.
56. Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *J Perinatol*. 2005;25(5):341-8.
57. Gilbert WM, Brace RA. Amniotic fluid volume and normal flows to and from the amniotic cavity. *Semin Perinatol*. 1993;17(3):150-7.
58. Abramovich D. Fetal factors influencing the volume and composition of liquor amnii. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology. of the British Commonwealth* 1970;77(10):865-77.

-
59. Benzie RJ, Doran TA, Harkins JL, Owen VM, Porter CJ. Composition of the amniotic fluid and maternal serum in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;119(6):798-810.
60. Wladimiroff JW, Campbell S. Fetal urine production rates in normal and complicated pregnancy. *Lancet*. 1974;1:151-54.
61. van Otterloo LC, Wladimiroff JW, Wallenburg HC. Relationship between fetal urine production and amniotic fluid volume in normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977;84(3):205-9.
62. Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S. Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1264-66.
63. Gilbert WM, Brace RA. The missing link in amniotic fluid volume regulation: intramembranous absorption. *Obstet Gynecol*. 1989;74(5):748-54.
64. Abramovich DR, Garden A, Jandial L, Page KR. Fetal swallowing and voiding in relation to hydramnios. *Obstet Gynecol*. 1979;54(1):15-20.
65. Pritchard JA. Deglutition by normal and anencephalic fetuses. *Obst Gynecol*. 1965;25:104-6.
66. Brace RA, Vermin ML, Huijssoon E. Regulation of amniotic fluid volume: intramembranous solute and volume fluxes

- in late gestation fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):837-46.
67. Yamamoto RM, Miyadahira S, Zugaib M. Avaliação do volume do líquido amniótico: diagnóstico ultra-sonográfico e conduta no oligoidrâmnio e poliidrâmnio. *Rev Ginec & Obst*. 1996;7(1):25-32.
68. Halperin ME, Fong KW, Zalev AH, Goldsmith CH. Reliability of amniotic fluid volume estimation from ultrasonograms: intraobserver and interobserver variation before and after the establishment of criteria. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153(3):264-7.
69. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;136(6):787-95.
70. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(3):245-9.
71. Bottoms SF, Welch RA, Zador IE, Sokol RJ. Limitations of using maximum vertical pocket and other sonographic evaluations of amniotic fluid volume to predict fetal growth: technical or physiologic? *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(1):154-8.

-
72. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med*. 1987;32(7):540-2.
73. Rutherford SE, Smith CV, Phelan JP, Kawakami K, Ahn MO. Four-quadrant assessment of amniotic fluid volume. Interobserver and intraobserver variation. *J Reprod Med*. 1987;32(8):587-9.
74. Bruner JP, Reed GW, Sarno AP, Jr., Harrington RA, Goodman MA. Intraobserver and interobserver variability of the amniotic fluid index. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(4):1309-13.
75. Peedicayil A, Mathai M, Regi A, Aseelan L, Rekha K, Jasper P. Inter- and intra-observer variation in the amniotic fluid index. *Obstet Gynecol*. 1994;84(5):848-51.
76. Magann EF, Nolan TE, Hess LW, Martin RW, Whitworth NS, Morrison JC. Measurement of amniotic fluid volume: accuracy of ultrasonography techniques. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(6):1533-7.
77. Pedersen J, Jorgensen G. Hydramnios in diabetics amount of amniotic fluid in relation to treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1954;15(4):333-41.
78. Smith CV, Plambeck RD, Rayburn WF, Albaugh KJ. Relation of mild idiopathic polyhydramnios to perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):387-9.

-
79. Weiss PA, Hofmann HM, Winter RR, Lichtenegger W, Purstner P, Haas J. Diagnosis and treatment of gestational diabetes according to amniotic fluid insulin levels. *Arch Gynecol*. 1986;239(2):81-91.
80. Yasuhi II, Hirai M, Oka S, Ishimaru T. Maternal Meal Ingestion Does Not Affect Amniotic Fluid Index during Short-period Observation in Normal Pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal Investigation*. 1998;8(1):21-2.
81. Alexander GR, Himes J, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obst Gynecol*. 1996;87(2):163-68.
82. White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;130(2):228-30.
83. Moore TR. Superiority of the four-quadrant sum over the single-deepest-pocket technique in ultrasonographic identification of abnormal amniotic fluid volumes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):762-7.