VERBÊNIA NUNES COSTA

**Cardiotocografia computadorizada em
gestantes com diabetes mellitus:
efeitos da glicemia capilar materna na
frequência cardíaca fetal**

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

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientadora: Profa. Dra. 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

Costa, Verbênia Nunes

**Cardiotocografia computadorizada em gestantes com diabetes mellitus :
efeitos da glicemia capilar materna na frequência cardíaca fetal / Verbênia
Nunes Costa. -- 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.FREQÜÊNCIA CARDÍACA FETAL 2.GRAVIDEZ EM
DIABÉTICAS 3.GLICEMIA 4.CARDIOTOCOGRAFIA

USP/FM/SBD-121/06

Dedicatória

Aos meus pais e irmãos que, apesar da distância, estão sempre ao meu lado.

Obrigada pelo apoio.

Agradecimentos

A Deus, meu Pai,
princípio maior e essencial de todas as coisas.

Obrigada sempre!

Agradecimento especial

À minha orientadora,
Prof. Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura,
que para mim foi uma verdadeira professora na acepção da
palavra. Por sua paciência, compreensão, apoio e ensinamentos
extremamente valiosos que levarei comigo para sempre.

Muito obrigada!

Agradecimentos

Prof. Dr. Marcelo Zugaib

responsável direto pela consolidação e existência da mais conceituada
Clínica Obstétrica deste País.

Dra. Maria de Lourdes Brizot, meu agradecimento por seus ensinamentos,
por seu senso de responsabilidade e rigor que faz com que nos tornemos
melhores profissionais.

Dr. Adolfo Wenjaw Liao, cuja convivência muito me enriqueceu.

Setor de Vitalidade Fetal, Prof. Dr. Seizo Miyadahira e Dra. Rossana P. V.
Francisco, pelo incentivo na execução deste trabalho.

Dr. Pedro Paulo Pereira, Prof. Dr. Victor Bunduki, Dr. Waldemir W.
Rezende, presentes na minha banca de qualificação, obrigada por todas as
considerações.

Dr. Carlos Alberto Maganha, por seu incentivo e extrema paciência comigo!

Dra. Tânia Regina Shulpp Machado e Dr. Mário Henrique Burlachini de
Carvalho, obrigada pelos ensinamentos.

Estela Naomi Nishie, Fátima Targino, Júlio Toyama, Khatia Sakamoto, Luiz Watanabe, Tatiana Bernáth, Samir Abdala Mustafá, com quem tive a felicidade de conviver e aprender, obrigada pelo incentivo.

Aline Giroto Ricci e Carla Bicudo Ramos, amigas que estiveram ao meu lado em momentos importantes da minha vida.

Às novas amigas que a vida me presenteou: Cláudia de Oliveira, Cristiane Ortigosa, Luciana C. Longo E Pereira, Rita de Cássia A. Machado e Sâmia A. Alves.

E mais: Adriana Fukao, Juliana Limeira de Araújo M. Ramos, Márcio Requeijo e Renata Assunção.

Aos acadêmicos Aparecido e Letícia, pelo apoio no ambulatório.

Inêz Muras Fuentes Jazra, meu primeiro contato na Clínica Obstétrica, obrigada sempre.

A todos os funcionários do ambulatório de Obstetrícia e da Clínica Obstétrica, secretaria, informática, biblioteca e Enfermagem, que nunca me deixaram sem ajuda ou resposta quando precisei.

Serei eternamente grata a todos aqueles que me ajudaram, de forma direta ou indireta, na realização deste trabalho. Pelo apoio científico e moral que colaboraram em cada passo desta caminhada.

Sumário

Resumo	
Summary	
1 Introdução.....	1
2 Objetivos.....	9
3 Revisão da Literatura.....	11
3.1 Metabolismo da glicose fetal.....	11
3.2 Diabetes mellitus e gestação.....	15
3.3 Cardiotocografia.....	17
3.4 Cardiotocografia computadorizada.....	18
3.5 Influência da glicemia na cardiotocografia.....	23
4 Métodos.....	32
4.1 Casuística.....	32
4.2 Método.....	33
4.2.1 Critérios de inclusão.....	33
4.2.2 Critérios de exclusão.....	33
4.2.3 Diagnóstico de diabetes mellitus pré-gestacional.....	33
4.2.4 Coleta de dados.....	34
4.2.5 Dados do parto e do recém-nascido.....	41
4.2.6 Cálculo do tamanho amostral.....	42
4.2.7 Análise estatística	43
4.2.8 Caracterização da população	44
5 Resultados.....	51
5.1 Frequência cardíaca fetal basal.....	51
5.2 Idade gestacional e critérios de normalidade.....	55
5.3 Movimentação fetal e contrações uterinas.....	56
5.4 Acelerações e desacelerações da FCF.....	57
5.5 Episódios de alta e baixa variação da FCF.....	60
5.6 Variação de curto prazo.....	61
6 Discussão.....	66
7 Conclusões.....	80
8 Anexos.....	82
9 Referências.....	91

Resumo

COSTA, VN. Cardiotocografia computadorizada em gestantes com diabetes mellitus: efeitos da glicemia capilar materna na frequência cardíaca fetal. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 99 p.

Os efeitos da glicemia materna na regulação da frequência cardíaca fetal (FCF) constituem aspecto controverso na literatura, principalmente em gestações complicadas pelo diabetes mellitus. O objetivo deste trabalho foi estudar a influência da glicemia materna na FCF analisada pela cardiotocografia computadorizada. Método: Trinta e nove gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional foram avaliadas prospectivamente na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período compreendido entre julho de 2003 e fevereiro de 2005. As pacientes incluídas possuíam o diagnóstico de diabetes pré-gestacional, gestação única, idade gestacional entre 36 e 40 semanas e ausência de malformações fetais. Para a realização do estudo, cada paciente foi avaliada pela cardiotocografia computadorizada, durante uma hora, sendo analisados os seguintes parâmetros da FCF: frequência basal, tempo para atingir os critérios de normalidade, frequência de movimentos fetais, número de contrações uterinas, número de acelerações e desacelerações, episódios de alta e baixa variação, variação de curto prazo. Realizou-se a glicemia capilar imediatamente antes do início da cardiotocografia, 30 e 60 minutos após o começo do exame. Utilizou-se a média glicêmica para análise das relações com os achados cardiotocográficos, com os valores de corte de 100 mg/dL e 120mg/dL. Resultados: Do total de 39 pacientes analisadas, 25 (64,1%) apresentavam média glicêmica $\geq$ a 100 mg/dL e 19 (48,7%) $\geq$ a 120 mg/dL. A média da FCF mostrou aumento significativo nos grupos com a média glicêmica $\geq$ a 100 mg/dL ($p < 0,05$) e a 120mg/dL ($p < 0,05$). Houve correlação positiva significativa ($p < 0,05$ e $r = 0,57$) da FCF com a média glicêmica no exame. Verificou-se correlação negativa significativa ($p < 0,05$) da quantidade de acelerações transitórias acima de 10 bpm ($r = -0,32$) e de 15 bpm ($r = -0,44$) com a média glicêmica no exame. A variação de curto prazo da FCF apresentou associação significativa ($p < 0,05$) com a média glicêmica acima de 120mg/dL. Ocorreu correlação negativa significativa ($p < 0,05$) da variação de curto prazo da FCF ($r = -0,47$) com a média glicêmica no exame. Os demais parâmetros avaliados pela cardiotocografia computadorizada não mostraram diferença significativa com a média glicêmica. Conclusão: os níveis glicêmicos maternos, durante o exame, exercem influência sobre parâmetros da FCF analisada pela cardiotocografia computadorizada.

Descritores: 1.FREQÜÊNCIA CARDÍACA FETAL 2. GRAVIDEZ EM DIABÉTICAS 3. GLICEMIA 4.CARDIOTOCOGRAFIA

Summary

COSTA, VN. Computerized cardiotocography in pregnant affected by diabetes mellitus: effects of maternal capillary glycemia in the fetal heart rate. [dissertação]. “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2006. 99 p.

The effects of maternal glycemia over the of fetal heart rate (FHR) regulation appoint a controversial subject in the literature, mainly in pregnancies affected by diabetes mellitus. The objective of this research was to investigate the influence of maternal glycemia in the FHR indices analysed by computerized cardiotocography. Methods: Thirty nine patients with pre-gestational diabetes mellitus were examined prospectively in the Obstetrics Department of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- Brazil in a period of time between July of 2003 and February of 2005. The patients included had pre-gestational diabetes diagnosis, single pregnancy, gestational age between 36 and 40 weeks and absent of fetal malformations. Each patient were evaluated by computerized cardiotocography during 60 minutes, with analysis of these follow FHR parameters: basal FHR, time necessary to reach normality criteria, fetal movements rate, contraction peaks, accelerations and decelerations, episodes of high and low FHR variation, short-term FHR variation. The capillary glycemia were colleted immediately before the cardiotocography be performed, 30 and 60 minutes after the beginning of the exam. The glicemic mean level was used for analysis with the cardiotocografics results, with the cut values of 100 mg/dL and 120mg/dL. Results: From 39 patients studied, 25 (64,1%) presented glicemic mean $\geq$ to 100 mg/dL and 19 (48,7%) $\geq$ to 120 mg/dL. 1) The mean of FHR showed significant elevation in the groups with the glicemic mean $\geq$ to 100 mg/dL and to 120mg/dl ($p<0,05$); 2) There was significant positive correlation ($p<0,05$ and $r=0,57$) between the FHR and the mean glicemic; 3) There was significant negative correlation ($p<0,05$) between the number of transitory accelerations $\geq$ than 10bpm ($r=-0,32$) and $\geq$ than 15 bpm ($r=-0,44$) and the mean glicemic; 4) The short-term FHR variation presented significant association ($p<0,05$) with the mean glicemic $\geq$ 120mg/dL; 5) There was significant negative correlation ($p<0,05$) between short-term FHR variation ($r=-0,47$) and the mean glicemic. The others indices evaluated by computerized cardiotocography didn't exhibit significant difference with the mean glicemic. Conclusions: The maternal glicemic levels during computerized cardiotocography seem to have influence over these analised FHR parameters.

Descriptors: 1. FETAL HEART RATE 2. PREGNANCY IN DIABETICS 3. BLOOD GLUCOSE 4.CARDIOTOCOGRAPHY

1 Introdução

O acompanhamento pré-natal tem como objetivo assegurar o bem-estar materno e fetal. Ao observar as relações entre a gestante e o produto conceptual, o obstetra tem a oportunidade de recomendar terapêuticas e fornecer orientações com o intuito de atingir suas metas.

Quando a gestação apresenta intercorrências clínicas, a evolução e o resultado final da gravidez podem ficar comprometidos. O controle clínico da paciente é desejável e, em situações em que isso não ocorre, há aumento de riscos para a mãe e para o feto. Evidencia-se a necessidade de acompanhamento mais rigoroso associado à aplicação de estratégias com o objetivo de garantir o bem-estar materno-fetal.

O diabetes mellitus na gestação pode provocar alterações no crescimento e no desenvolvimento fetal, modificando a composição corpórea e a função endócrina pancreática do feto, aumentando a incidência de complicações fetais e neonatais^{1,2,3}. O acompanhamento multidisciplinar dessas gestantes tem como objetivos o controle dos níveis glicêmicos, a prevenção de malformações congênitas e a detecção precoce de alterações da vitalidade fetal, durante a gravidez e no trabalho de parto^{4,5,6}. O alvo final e principal é o termo da gravidez com redução das complicações neonatais.

Atualmente, existem vários métodos disponíveis para o controle da vitalidade fetal. A monitorização fetal eletrônica, difundida no meio obstétrico, na década de 1970, surge com a expectativa de se detectar precocemente a hipoxia fetal possibilitando a prevenção de danos fetais. Atualmente, após anos de uso rotineiro da cardiotocografia, observa-se que o método apresenta excelente capacidade para a identificação do feto com boa oxigenação, no entanto, apresenta baixa especificidade para detectar o feto com hipoxia⁷.

A cardiotocografia é um dos exames mais utilizados na avaliação do bem-estar fetal, principalmente por ser de fácil execução e de interpretação imediata. Este exame se baseia nos padrões da frequência cardíaca fetal (FCF), sendo efetuado por cardiotocógrafo, que registra em traçados próprios a FCF, a movimentação fetal e as contrações uterinas. As alterações no seu padrão refletem os diversos estados comportamentais do feto (ciclo sono-vigília), os distúrbios de sua oxigenação ou as anormalidades decorrentes da utilização de medicamentos pela gestante. A presença de acelerações transitórias da FCF, caracterizadas pelo aumento da FCF com amplitude mínima de 15 bpm, durante 15 segundos, está associada ao bem-estar fetal. Os traçados cardiotocográficos normais são indicativos de hígidez fetal⁸.

Vários fatores influenciam a FCF: a inter-relação entre os componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA), os quimio-receptores, os baro-receptores e as funções corticais maiores, todos refletidos na frequência basal e na variabilidade observadas nos traçados cardiotocográficos⁹. O

sistema nervoso parassimpático exerce atividade sobre o coração via nervo vago, que conduz impulsos da medula oblonga, no sistema nervoso central, para o nó sino-atrial no coração fetal. A estimulação do sistema parassimpático leva à diminuição da frequência cardíaca¹⁰.

O sistema nervoso simpático, além de sua atuação pela adrenalina e noradrenalina, tem fibras com terminações no músculo cardíaco e a sua estimulação causa aumento da frequência cardíaca e do trabalho cardíaco¹¹. A interação entre os sistemas simpático e parassimpático determina a variabilidade dos batimentos cardíacos. Em estudo com modelo animal, demonstra-se que o tônus simpático aumenta mais precocemente na gestação, enquanto que o tônus parassimpático é de instalação mais gradativa e torna-se mais ativo em fetos maduros. Por isso, a FCF de repouso decresce com o aumento da idade gestacional¹², explicando a queda observada na linha de base em gestações de termo.

Os quimiorreceptores, encontrados no arco aórtico e no sistema nervoso central, são sensíveis às mudanças do gradiente de concentração de oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2) dissolvidos no sangue. O aumento do CO_2 faz com que os quimiorreceptores sinalizem para a medula oblonga que, por sua vez, ativa o nervo vago e diminui a FCF. Os barorreceptores são localizados no arco aórtico e no seio carotídeo, e as alterações de pressão são detectadas rapidamente. A elevação da pressão sanguínea desencadeia reflexo vagal, ocasionando diminuição na FCF⁹.

Para o feto, a glicose é a principal fonte de energia, mantendo relação importante com a glicemia materna. As necessidades energéticas do conceito são mantidas principalmente pela disponibilidade materna, visto que o feto tem reduzida capacidade de síntese em território hepático (gliconeogênese). Na placenta, a transferência se faz rapidamente da mãe para o feto por difusão facilitada, no entanto, mantendo pequeno gradiente de concentração com os níveis fetais de glicose inferiores aos da mãe¹³.

Estudos tentam correlacionar a influência da glicemia materna sobre a FCF^{14,15}. Na prática obstétrica, considera-se que o nível glicêmico materno teria influência direta sobre a reatividade da FCF. Estudos ecocardiográficos demonstram que a função cardíaca fetal total altera-se, após a injeção endovenosa de glicose, principalmente das câmaras esquerdas, porém, não há alteração significativa na FCF quando avaliada por esse método¹⁵.

Em adultos, a avaliação das funções moduladas pelo SNA evidenciou que, em posição supina, ocorre aumento na frequência cardíaca, de maior magnitude, em pacientes com hiperglicemia induzida do que em pacientes normoglicêmicos. A hiperglicemia não causou nenhum outro efeito significativo em testes de reflexos cardiovasculares¹⁶. A interação entre o estado glicêmico e as alterações causadas no sistema autônomo têm sido assunto bastante estudado, principalmente em pacientes diabéticos, pois alterações apresentadas por estes têm associação com mudanças na resposta reflexa autonômica^{17,18}.

A infusão de soluções hipertônicas de glicose, durante o trabalho de parto, em modelos animais, tem sido associada à elevação das taxas de acidose e hipoxia fetal^{19,20,21}. O uso de soluções de ringer lactato com glicose a 5%, durante o trabalho de parto, parece reduzir a acidemia e a $p\text{CO}_2$, porém não altera o traçado cardiotocográfico desses fetos em relação àqueles de gestantes que utilizaram soluções sem acréscimo de glicose²².

A produção de energia pela célula miocárdica fetal depende quase que inteiramente da glicose como substrato, diferindo da célula miocárdica do adulto cujo metabolismo depende predominantemente da oxidação de ácidos graxos. A célula fetal tem capacidade oxidativa limitada para ácidos graxos de cadeia longa, mas detém elevada capacidade glicolítica²³. Em modelos animais, demonstra-se que o tratamento com infusão de glicose-insulina melhora a função cardíaca fetal e o metabolismo miocárdico, durante a taquicardia. Assim, demonstra-se a importância das reservas de glicose para a resposta cardíaca fetal, visto que a célula miocárdica não utiliza outras vias de substrato²⁴.

Revisão recente na literatura, procurando evidências da influência da administração materna de glicose em testes da FCF anteparto, mostrou que a administração de glicose não reduz a incidência de resultados não reativos em exames de cardiotocografia anteparto. Isso reforça a importância e a necessidade de novos estudos para que se possa determinar a eficácia, a dose ideal, a segurança e a associação da infusão de glicose com resultados perinatais²⁵.

A cardiotocografia, por ser método de avaliação do comportamento da FCF, possibilita o estudo pormenorizado da resposta cardíaca fetal quando em situações adversas.

Existem dois tipos de cardiotocografia: visual e computadorizada. A análise visual da FCF tem como principal ponto negativo a baixa reprodutibilidade na análise dos traçados entre observadores, mesmo com a existência de normas e critérios padronizados para a sua interpretação^{26,27,28}. A criação de sistemas computadorizados para análise da FCF, que permitem a normatização dos resultados, além de eliminar pontos considerados como fatores de confusão da análise visual²⁸, surge como método promissor, voltado principalmente para a pesquisa clínica, visto que os dados obtidos na análise computadorizada apresentam-se com maior objetividade.

Estudos realizados com o intuito de comparar os métodos de interpretação da cardiotocografia mostram que, em relação à análise visual, a avaliação da FCF realizada pelos sistemas computadorizados é mais consistente quanto aos resultados normais ou anormais, favorecendo a correlação clínica, reduzindo o número de exames adicionais por paciente e com menor duração de tempo para a realização do exame^{28,29}. A análise computadorizada apresenta interpretação objetiva dos parâmetros analisados pelo sistema, com a apresentação dos resultados de forma padronizada.

Nessa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo avaliar os padrões da FCF, de acordo com os valores glicêmicos maternos. A escolha da cardiotocografia computadorizada como método de análise da FCF teve como base a padronização de critérios e a objetividade na interpretação dos parâmetros. Optou-se pelo estudo de pacientes diabéticas, pois estas realizam rotineiramente os testes de avaliação da vitalidade fetal e as alterações nos valores glicêmicos são freqüentes. São pacientes que realizam diariamente a glicemia capilar, o que facilita a realização do estudo por estarem habituadas ao exame. O parâmetro utilizado durante o exame são os próprios valores glicêmicos obtidos em três momentos e a correlação direta entre esses valores e os resultados da cardiotocografia, na tentativa de se compreender os efeitos dos níveis glicêmicos maternos nos padrões da resposta cardíaca fetal.

2 Objetivos

O presente estudo, realizado em gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional, tem como objetivo:

- Avaliar os efeitos dos níveis glicêmicos maternos sobre os padrões da FCF, analisados pela cardiotocografia computadorizada.

3 Revisão da Literatura

3.1 METABOLISMO FETAL DA GLICOSE

A glicose, importante substrato no metabolismo fetal, é utilizada amplamente pelo feto, atingindo consumo de aproximadamente 5-8 mg/dL por minuto, que é taxa duas a três vezes maior que a observada no adulto, quando em comparação com o peso corpóreo. Todos os tecidos utilizam a glicose, no entanto, alguns fazem uso exclusivo desse substrato energético. O cérebro é notadamente o órgão mais importante que detém essa característica, consumindo cerca de um terço da glicose total utilizada pelo feto³⁰. Os eritrócitos, a córtex renal e a medula adrenal também se valem exclusivamente desse substrato³⁰.

Atualmente, novos conhecimentos sobre os mecanismos de transporte de glicose com a participação dos transportadores de glicose difusão-facilitada (GLUT “facilitated-diffusion glucose transporter”) tornaram possível maior compreensão sobre o transporte de glicose por meio da placenta e sua regulação^{31,32,33,34}. O advento de anticorpos transporte-específico e sondas cDNA para as várias isoformas da família GLUT possibilitou o renascimento dos estudos sobre a passagem transplacentária da glicose³¹.

Sob a forma de glicogênio, a glicose é armazenada em vários órgãos fetais e na placenta. No período inicial do desenvolvimento fetal, a placenta apresenta elevado teor de glicogênio e as enzimas placentárias são indispensáveis para a regulação da glicemia fetal. É provável que regulem a concentração sanguínea de glicose no feto até que seu próprio fígado possa fazê-lo. Com o progredir da gestação, o glicogênio hepático aumenta e o placentário diminui. A atividade da glicose-6-fosfatase, enzima que converte glicose-6-fosfato em glicose livre, provavelmente inicia sua atividade no fígado, somente após a 12ª semana. Dessa forma, presume-se que o fígado fetal seja capaz de armazenar o glicogênio e regular a glicemia, a partir desse período e que esse órgão só adquira plena atividade entre a 20ª e a 24ª semana de gestação³⁵.

A placenta é um órgão cuja função primária é o transporte de nutrientes e metabólitos entre as circulações materna e fetal. A concentração materna de nutrientes, a permeabilidade da barreira placentária e o fluxo sanguíneo uterino e umbilical são fatores que podem alterar o transporte por meio da placenta. A concentração materna de nutrientes pode ser alterada pela dieta, pelos intervalos de jejum e pelas mudanças endócrinas na gestante. Há elevado consumo de glicose pela placenta, pois o tecido útero-placentário utiliza alta taxa desse substrato energético, bem como do oxigênio, apresentando aproximadamente o mesmo consumo observado por tecidos do sistema nervoso central. Cerca de metade do oxigênio e 2/3 da glicose oriundos da circulação materna são utilizados por esses tecidos. Essas elevadas taxas de consumo de oxigênio e glicose pela placenta são importantes

fatores na determinação da baixa tensão de oxigênio e na concentração de glicose no sangue fetal³⁶.

No feto, a concentração de glicose depende da oferta pela veia umbilical, da produção endógena pela quebra do glicogênio e da síntese pelas fontes de carboidratos. Essa glicose é utilizada com os gastos próprios do metabolismo, com a produção de CO₂ e o consumo de oxigênio. Também pode ser armazenada em forma de depósitos de proteínas, reservas energéticas de gordura e glicogênio. A diferença entre a entrada e a saída de glicose das reservas fetais determina a taxa de utilização de glicose³⁶.

Em crianças prematuras, observa-se capacidade parcial de se obter suprimento de glicose pela produção endógena, ao ocorrer declínio da oferta exógena. A idade gestacional parece influenciar na maturação do metabolismo hepático da glicose e da atividade da glicose-6-fosfatase^{37,38}. Prematuros nascidos com idade gestacional maior que 30 semanas parecem manter mais facilmente a concentração de glicose plasmática, com adaptação mais eficiente na utilização de glicose periférica³⁷. O período neonatal é considerado fase de transição entre a completa dependência energética do feto e a independência do recém-nascido³⁹.

Em gestações normais, com o aumento da idade gestacional, observa-se decréscimo significativo da concentração de glicose na veia umbilical e aumento no gradiente de concentração de glicose materno-fetal. Quando há restrição do crescimento fetal, a diferença de concentração é ainda maior⁴⁰.

Os fetos considerados pequenos para a idade gestacional, em metade dos casos, têm níveis de glicose abaixo da média referida para fetos com crescimento adequado para a idade gestacional⁴¹.

Em pacientes não diabéticas, a concentração de glicose está associada ao crescimento fetal. Elevadas concentrações de glicose (>130mg/dL) mantêm relação significativa com diminuição do risco de restrição do crescimento fetal e aumento do risco fetal em tornar-se grande para a idade gestacional. Também foi relatado aumento no risco de parto prematuro, incidência de cesáreas e corioamnionite⁴².

As alterações dos níveis glicêmicos podem prejudicar o produto conceptual. A possibilidade de que a hipoglicemia possa ser teratogênica, tem sido assunto de interesse, principalmente, em pacientes diabéticas com terapia insulínica intensiva durante o período periconcepcional⁴³. Porém, não existem dados que demonstram que a associação entre hipoglicemia e malformações ocorra em humanos.

As malformações congênitas maiores permanecem como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em filhos de mães com diabetes pré-gestacional. Os níveis elevados de glicemia materna ou glico-hemoglobina, durante a embriogênese, estão associados com altas taxas de aborto espontâneo e malformações maiores em recém-nascidos^{44,45}.

3.2 DIABETES MELLITUS E GESTAÇÃO

O diabetes mellitus é doença metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. A manutenção crônica do estado hiperglicêmico está associada a lesões de longo prazo, caracterizadas por disfunção e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, sistema nervoso, coração e vasos sanguíneos⁴⁶.

A maioria dos casos de diabetes pertence a uma de duas categorias etiopatogênicas. Em uma delas (diabetes tipo 1), a causa é a absoluta deficiência da secreção de insulina. Em outra, com prevalência muito maior (diabetes tipo 2), a causa é a combinação da resistência à ação de insulina e a inadequada resposta compensatória de sua secreção⁴⁶.

Antes da introdução da insulina, em 1922, a associação diabetes e gravidez, freqüentemente, resultava em morte materna e/ou fetal⁴⁴. O uso da insulina, na prática clínica, associado ao aumento dos conhecimentos fisiopatológicos, aos cuidados pré-natais intensivos e ao acompanhamento por equipe multidisciplinar, assegurou melhores resultados perinatais. Todavia, o acompanhamento dessas gestantes continua sendo um desafio, visto que a maioria ainda engravida sem planejamento prévio, o que pode contribuir para o aumento nas taxas de abortamento espontâneo e de defeitos congênitos⁴⁴. Outra dificuldade, durante o pré-natal, é o controle glicêmico rigoroso, que estará relacionado principalmente à aderência da paciente ao tratamento.

A taxa de mortalidade perinatal é cinco vezes maior em gestantes diabéticas dependentes de insulina que na população geral. A monitoração fetal é considerada obrigatória em tais gestações^{2,47,48}.

Em decorrência das limitações do poder preditivo de vários métodos de monitoração fetal e da ausência de estudos randomizados, não existe concordância de qual seria a melhor forma de acompanhar a vitalidade fetal em gestantes diabéticas. As mais utilizadas no acompanhamento desses fetos incluem, entre outros, a avaliação do crescimento fetal pela ultra-sonografia, a monitoração da FCF, o controle da movimentação fetal, o perfil biofísico fetal e a dopplervelocimetria das circulações uterina e fetal⁴⁷.

Kjos et al.⁴⁹ realizam acompanhamento fetal de gestantes diabéticas pela cardiotocografia de repouso e pelo índice de líquido amniótico, avaliados duas vezes por semana, e constataam que a ausência de reatividade da FCF e a presença de desacelerações, no período anteparto, associam-se ao diagnóstico de sofrimento fetal no trabalho de parto. A avaliação do volume do líquido amniótico não demonstra ser parâmetro preditivo significativo para o sofrimento fetal intraparto nessas gestações.

3.3 CARDIOTOCOGRAMA

A cardiotocografia anteparto de repouso como método de avaliação da vitalidade fetal foi introduzida, na rotina obstétrica, na década de 1970. Desde o início, demonstrou ser exame de fácil realização, a despeito da precariedade tecnológica dos primeiros equipamentos desenvolvidos. O método sempre se caracterizou por não ser invasivo, facilitando a sua ampla utilização. Consiste na análise das repercussões da atividade motora fetal e das contrações de Braxton-Hicks sobre a frequência cardíaca do concepto. Nessa modalidade de exame, esses parâmetros são registrados concomitantemente, sem estímulos ou sobrecarga⁵⁰. Em geral, a duração varia de 20 a 30 minutos e a interpretação dos registros inclui a avaliação da frequência cardíaca basal, a variabilidade, a presença de acelerações e desacelerações na frequência cardíaca fetal, a partir da linha de base e a presença de contrações⁵⁰.

A linha de base considerada normal corresponde à faixa compreendida entre 120 e 155 batimentos por minuto (bpm). Considera-se bradicardia quando abaixo de 120 bpm e taquicardia, valores iguais ou acima de 160 bpm. A variabilidade da FCF é definida como oscilações da linha de base e é determinada pela interação dos dois componentes do sistema nervoso autônomo (SNA): simpático e parassimpático. Existem dois componentes na variabilidade: microoscilação e macrooscilação. Microoscilação é a variabilidade compreendida entre uma batida e outra. Macrooscilação consiste na oscilação de longa duração que a FCF descreve em 2 a 6 ciclos (ascensos e descensos) no decurso de um minuto. A diferença entre os níveis

superiores e inferiores (amplitude) desses ciclos é utilizada para a definição de variabilidade. Acelerações transitórias são aumentos transitórios da FCF com amplitude de pelo menos 15 bpm por 15 segundos. Desacelerações são quedas temporárias da FCF⁸.

A idade gestacional exerce influência sobre os padrões da FCF. Sabe-se que a maioria dos fetos exibe acelerações apenas após a 24ª semana e que as desacelerações da FCF e episódios de bradicardia são observados em fetos entre 20 e 30 semanas. Os ciclos de sono/vigília ocorrem, com maior frequência, quanto maior a idade gestacional e estão presentes em 80% das análises de fetos com 31 semanas. A variabilidade também aumenta com o avanço da gestação, principalmente nos períodos de vigília e, em contraste, nos períodos de quietude, a variabilidade diminui a partir da 30ª semana⁵¹.

3.4 CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A avaliação da FCF anteparto pela cardiotocografia de repouso ou “nonstress test” tem sido bastante difundida na prática obstétrica, porém, demonstra limitações, principalmente pelo seu resultado ser dependente da interpretação visual dos operadores. A análise subjetiva associada à variação intra e inter-observadores pode ocasionar o aparecimento de resultados que nem sempre correspondem ao verdadeiro

estado da vitalidade fetal. Esses problemas da avaliação visual são minimizados com o aparecimento de sistemas computadorizados para a análise da FCF.

O sistema computadorizado mais difundido foi inicialmente desenvolvido, em 1978, no Hospital *John Radcliffe*, em Oxford, Reino Unido. Sua primeira versão foi desenvolvida tendo como base um banco de dados com 8.000 cardiocografias de repouso, o que resultou no lançamento, em 1989, do Sistema Sonicaid 8000. Em 1994, surge a nova versão, atualizada em análise de 48.339 registros da FCF, que foi denominado Sistema Sonicaid 8002⁵².

Para o estudo da FCF, divide-se cada minuto do traçado em 16 episódios de 3,75 segundos, nos quais é calculada a média da FCF, em cada episódio, em bpm e em intervalos de milissegundos (ms). A média de intervalo de pulso em cada episódio é então usada para a análise. Após dez minutos de traçado, o programa fornece a primeira interpretação dos dados coletados e repete a avaliação a cada dois minutos⁵³.

O estudo da linha de base da FCF permite identificar e mensurar acelerações e desacelerações. O algoritmo trabalha filtrando o traçado da FCF. A aceleração é definida como aumento na FCF, acima da linha de base, que dure no mínimo 15 segundos e que tenha elevação superior a 10 batimentos por minuto. A desaceleração é o decréscimo da FCF, abaixo da linha de base, com duração superior a 30 segundos e queda superior a 20 bpm ou que dure mais que 60 segundos e com queda maior que 10 bpm⁵³.

Os fetos com 28 semanas de idade gestacional apresentam ciclos de atividade e quietude. Os ciclos de atividade estão associados às acelerações da FCF, aos períodos de alta variação dessa frequência e à movimentação fetal, enquanto que ciclos de quietude estão associados à baixa variação da FCF e à reduzida movimentação fetal⁵².

A função primária dos sistemas computadorizados é detectar episódios de alta e baixa variação da FCF. Para cada minuto, os picos máximo e mínimo da FCF, a partir da linha de base, são determinados e a soma desses dois valores fornece a média do minuto. Essa análise é feita em períodos que duram de cinco a seis minutos consecutivos, com variação de pico a pico, por minuto. Intervalos com desacelerações ou parte delas são desprezados, bem como a perda de sinal ou artefatos. A variação pico a pico é definida como a excursão entre o máximo positivo e o mínimo negativo, a partir da linha de base⁵².

O sistema Oxford considera dois tipos de variação: variação de curto e longo prazo, ambas excluindo desacelerações⁵³. A variação de longo prazo (*long term variation*) representa a média de um minuto de intervalo de pulso. A variação de curto prazo (*short term variation*) é calculada como a média das diferenças sucessivas de intervalo de pulso. Episódios de alta ou baixa variação são identificados quando, durante minutos consecutivos do traçado, a variação de longo prazo excede ou cai abaixo de certo limite, definido como o primeiro percentil de medidas entre 30 e 33 semanas, para minimizar os efeitos da idade gestacional⁵³. O terceiro e o décimo percentis são usados posteriormente na análise e indicam a média

do minuto para episódios de alta variação que é excedido por 97% e 90%, respectivamente, de fetos saudáveis para cada semana de gestação⁵².

A leitura da cardiotocografia de repouso é conclusiva como normal se contém pelo menos um episódio de alta variação; de outra forma, é anormal⁵². A frequência cardíaca basal é definida como a média da FCF, em batimentos por minuto, incluindo todos os episódios de baixa variação ou na ausência destes, pela frequência de distribuição dos intervalos de pulso.

Os critérios de normalidade foram derivados dos registros obtidos em 48.339 exames realizados em repouso (*Sonicaid System 8002*) e, por razões históricas, tornaram-se conhecidos como os critérios de Dawes/Redman⁵². Pelo menos um episódio de alta variação deverá estar sempre presente (99%), a partir de 28 semanas, em fetos normais. Os episódios de baixa variação podem durar até 50 minutos em fetos saudáveis próximo ao termo da gestação. Por esse motivo, o período estabelecido para a duração do exame irá depender do preenchimento dos critérios. Na ausência de episódios de alta variação, a variação de curto prazo deve ser considerada como melhor guia para a análise do resultado⁵³.

A figura 1 mostra a análise de uma cardiotografia computadorizada. Verifica-se que o traçado da FCF e o registro tocométrico são apresentados de forma condensada. Entre os dois, aparecem pequenos traços verticais que correspondem a marcações referentes à percepção materna da movimentação fetal e pequenas cruzes que indicam as contrações uterinas.

FIGURA 1 - LAUDO IMPRESSO DA CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA - SISTEMA 8002

A linha de base é sobreposta ao traçado da FCF como uma linha pontilhada e com setas acima e abaixo dela, indicando acelerações e desacelerações, respectivamente. Barras sólidas acima do traçado da FCF indicam episódios de baixa e alta variação; a média do minuto para cada episódio é referida em batimentos por minuto. A parte inferior do relatório apresenta a análise dos resultados em formato de texto. A perda do sinal, a frequência cardíaca basal, as contrações, os movimentos fetais, as acelerações maiores que 10 e 15 bpm, as desacelerações, os episódios de baixa e alta variação e a variação de curto prazo são descritos.

O laudo final apresenta a indicação sobre o tempo de exame em que os critérios de normalidade são atingidos. Nos casos em que os critérios não são atingidos, os motivos são destacados com duplo asterisco. Também podem surgir informações adicionais como, por exemplo: percentis de normalidade para determinada idade gestacional ou indicação de padrão sinusoidal.

3.5 INFLUÊNCIA DA GLICEMIA MATERNA NA CARDIOTOCOGRAFIA

O controle da vitalidade fetal em gestações complicadas pelo diabetes mellitus tem motivado estudos de vários grupos^{54,55,56,57}. Landon e Gabbe⁵⁴ consideram que a cardiotocografia de repouso deve ser realizada duas vezes por semana, em pacientes diabéticas dependentes de insulina, a partir da 32ª semana de gestação.

As atividades biofísicas fetais, entre elas, a cardiotocografia, são avaliadas no terceiro trimestre por Devoe et al.⁵⁵ que estudam 18 gestantes com diabetes mellitus insulino-dependentes e 18 gestantes normais. Essas pacientes são submetidas à avaliação do perfil biofísico fetal, a cada 15 dias, entre a 30^a e 38^a semana. Em cada estudo, com duração de 60 minutos, são realizadas gravações do exame ultrassonográfico da frequência e movimentos respiratórios fetais, linha de base da frequência cardíaca e movimentos corpóreos. Os níveis de glicose são determinados no começo e no final de cada estudo. Os fetos das gestantes diabéticas apresentam maior média de episódios de movimentos respiratórios, maior linha de base da FCF e maior frequência de movimentos respiratórios. A frequência de acelerações da FCF é menor que no grupo controle. Entretanto, não se verifica correlação significativa entre os níveis glicêmicos no exame e os parâmetros analisados.

Reece et al.⁵⁶ analisam os efeitos da hipoglicemia induzida na FCF. Os autores realizam infusão de insulina em 10 gestantes diabéticas com idade gestacional entre 27^a e 37^a semana. Após 10 a 12 horas de jejum, obtêm amostras de sangue para a determinação da glicemia basal e dos níveis hormonais (glucagon, cortisol, epinefrina, e hormônio do crescimento); procedem então à inserção de cateter na veia antecubital para a monitoração da glicemia plasmática. Iniciam a infusão de insulina humana ultra-rápida, com taxa de infusão contínua de 2mU/kg/min, precedida primeiro por 8mU/kg/min, durante cinco minutos, e, em seguida, 4mU/kg/min durante cinco minutos. Também infundem dextrose a 20% com a finalidade de estabilizar a glicose plasmática, em 95 mg/dL, nos primeiros 40 minutos do estudo. A glicose plasmática é reduzida em 10mg/dL, a cada 40 minutos,

até 45 mg/dL ou até a ocorrência de sintomas de hipoglicemia. Em cada período de 40 minutos, realizam a gravação da monitoração eletrônica da FCF, nos primeiros 10 minutos, em seguida, a gravação ultra-sonográfica dos movimentos corpóreos e respiratórios fetais. Os autores observam que não há alterações significativas no traçado da FCF com a progressiva diminuição dos níveis de glicose plasmática. Em quatro casos, que não atingem os critérios de normalidade, a idade gestacional é inferior a 28 semanas. Em nenhum caso evidencia-se desaceleração ou diminuição da variabilidade da linha de base, mesmo quando a glicose plasmática atinge o nível de 45mg/dL. Não há correlação significativa entre as alterações hormonais durante a hipoglicemia materna e o traçado da FCF, movimentos respiratórios e corpóreos fetais.

Björklund et al.⁵⁷ estudam grupo de 10 grávidas diabéticas, dependentes de insulina, no terceiro trimestre, com idade gestacional média de 31 semanas. As pacientes são internadas e recebem infusão endovenosa contínua de insulina de ação rápida com suspensão do uso subcutâneo. O ritmo de infusão é ajustado de acordo com a glicemia capilar determinada em intervalos entre uma e três horas, mantendo os valores glicêmicos entre 4 e 7 mmol/L. Em veia periférica é inserido cateter para coleta de amostras venosas de p-adrenalina, p-noradrenalina, e B-glicose, durante o procedimento. Outro cateter é introduzido na artéria radial e conectado a sistema automático de análise de glicose, a cada 90 segundos, enquanto que a glicose venosa é aferida a cada 15 minutos. Inicia-se, então, infusão de insulina com o objetivo de produzir a hipoglicemia, com taxa de infusão de 0,144UI/kg/h durante 150 minutos. A FCF é gravada durante todo o período. Há aumento no número e magnitude de

acelerações da FCF em resposta à indução de hipoglicemia materna. A adrenalina plasmática materna também aumenta, de forma significativa, após estabelecimento da hipoglicemia.

Weiner et al.⁵⁸ analisam os parâmetros da FCF pela cardiotocografia computadorizada (utilizando o System 8000, Oxford Sonicaid, Oxford, Reino Unido), no terceiro trimestre, comparando fetos de mães diabéticas e não diabéticas. Há baixa variação e frequência de acelerações da FCF em fetos de pacientes com diabetes classe A, quando comparados com fetos de pacientes não diabéticas. Em pacientes classes B-R, há significativa redução na variação da FCF e na frequência de acelerações, na 34^a semana de gestação, quando comparados com fetos de não diabéticas. Em todas as classes de diabetes, na 38^a semana, ocorre significativa redução da variação da FCF, bem como diminuição da frequência de acelerações. Todas as pacientes diabéticas incluídas nesse estudo possuem controle glicêmico satisfatório.

Tincello et al.⁵⁹ observam alta proporção de exames de cardiotocografia computadorizada que não atingem os critérios de normalidade, em gestantes diabéticas dependentes de insulina e correlacionam esses dados com resultados perinatais. Nesses casos, os critérios não são atingidos com base na análise dos episódios de alta variação. A idade gestacional de realização dos exames varia entre a 27^a e 38^a semana. Não há diferença na incidência de complicações neonatais em recém-nascidos com exames anormais, quando comparados aos de exames normais, apesar do número reduzido de pacientes. A frequência com que os episódios de alta

variação estão ausentes é maior que nos dados padronizados publicados dos critérios de normalidade.

Zimmer et al.⁶⁰ examinam o efeito da ingestão oral de glicose na FCF, em gestações normais, entre a 37^a e 40^a semana de idade gestacional. A análise computadorizada da FCF é realizada 30 minutos antes e 60 minutos após a ingestão de 50g de glicose pela gestante. Amostras de sangue materno para a avaliação dos níveis glicêmicos são coletados antes, com 30 e 60 minutos após a ingestão de glicose. São analisados os percentuais de alteração dos níveis de glicemia materna e os índices da FCF, 30 e 60 minutos após a ingestão de glicose. O mesmo método é realizado, substituindo-se a glicose pela ingestão de água em pacientes do grupo controle. Entre os vários índices da FCF, apenas são demonstradas alterações significativas nos episódios de baixa variação da FCF, 30 minutos após a ingestão de glicose. Correlação negativa significativa é encontrada entre as alterações nos níveis glicêmicos, 30 minutos após a ingestão de glicose e mudanças no número de acelerações, 30 e 60 minutos após a ingestão de glicose.

Serra-Serra et al.⁶¹ analisam a influência da glicemia prandial nos parâmetros objetivos da FCF, avaliados pela cardiotocografia computadorizada, em gestantes diabéticas e não diabéticas. A cardiotocografia computadorizada e a medida da glicemia capilar são realizadas antes e uma hora após a refeição padronizada pela instituição. A idade gestacional, no momento do estudo, é de aproximadamente 28 semanas. Não há correlação entre as alterações nos níveis maternos de glicose e os parâmetros da FCF, pré e pós-prandial, em nenhum dos grupos avaliados. Concluem

que, na prática, clínicos podem interpretar a cardiotocografia sem a necessidade de considerar a ingestão de glicose recente.

Tincello et al.⁶² realizam estudo prospectivo, em continuação à investigação anteriormente relatada, em gestantes com diabetes mellitus. Analisam a cardiotocografia computadorizada em gestações pré-termo, cuja idade gestacional média é de 30 semanas. São realizadas duas coletas de glicemia capilar, uma no começo e outra ao final de cada exame. A duração da cardiotocografia é padronizada para todas as pacientes em 60 minutos. Os resultados obtidos são comparados com os critérios de normalidade estabelecidos por Dawes e Redman. Os resultados encontrados são semelhantes ao estudo anterior, com maior incidência de traçados com ausência dos episódios de alta variação na FCF, nos fetos das gestantes diabéticas, sem associação com resultados perinatais adversos. A variação de curto prazo apresenta níveis significativamente menores nos fetos das gestantes diabéticas, porém maiores que o limite inferior de normalidade, podendo ser, portanto, considerado como parâmetro válido associado ao bem-estar fetal.

Nomura⁶³ analisa a correlação entre a cardiotografia computadorizada e os resultados perinatais em gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional. São avaliadas 61 gestantes com realização da cardiotocografia computadorizada, a partir da 28ª semana de gestação, e feita a correlação dos resultados obtidos com o pH ao nascimento e o peso dos recém-nascidos. Aqueles considerados grandes para a idade gestacional apresentam, na avaliação dos traçados cardiotocográficos, frequência menor de movimentos fetais por hora, na 30ª semana, FCF basal com valores mais

elevados, na 33ª e 36ª semana, menor frequência de acelerações de 15 bpm, na 37ª, e maior variação nos episódios de alta variação, na 28ª semana, e menor variação na 37ª semana. Nos casos em que há acidemia no nascimento, observa-se menor frequência de movimentos fetais por hora, na 36ª semana, e de acelerações de 10 bpm e de 15 bpm, na 33ª semana, assim como maior número de casos que não apresentam acelerações de 15 bpm na 37ª semana. Também houve correlação entre a menor duração dos episódios de alta variação da FCF e maior duração dos episódios de baixa variação da FCF, em relação à duração total do traçado, e menor valor na variação de curto prazo, com 38-39 semanas e acidemia neonatal.

Weissman et al.⁶⁴ investigam os parâmetros da FCF pela cardiografia computadorizada (sistema computadorizado Sonicaid 8000), durante o teste oral de tolerância à glicose 100g, em grávidas entre a 26ª e 28ª semana de gestação. Avaliam se existem diferenças entre fetos de gestantes cujo diagnóstico de diabetes gestacional é confirmado e fetos de gestantes cujo diagnóstico é excluído. São realizadas coletas de sangue em jejum, com 60, 120 e 180 minutos após a ingestão de glicose. Os registros da FCF são efetuados 30 minutos antes do início do estudo, e 30 minutos nos tempos 60, 120, 180 de realização do exame. Há aumento significativo da FCF com 120 e 180 minutos, após ingestão da solução de glicose, em ambos os grupos. Não se observam desacelerações da FCF ou outras alterações significativas entre os grupos.

Rouzi-Berretta et al.⁶⁵ correlacionam os resultados da cardiotocografia computadorizada com resultados neonatais em 27 gestantes com diabetes mellitus

pré-gestacional e em 46 gestantes normais do grupo controle. Todas as pacientes possuem idade gestacional maior que 37 semanas. Entre os parâmetros da cardiotocografia, as acelerações de 15 bpm, os episódios de alta variação em minutos e em milissegundos e os episódios de curta variação são significativamente menores, em comparação com o grupo controle de pacientes não diabéticas. A cardiotocografia não mostra correlação com pH e pCO₂, em análise da gasometria do sangue do cordão umbilical.

4 Métodos

4.1 CASUÍSTICA

Foram avaliadas, prospectivamente, 40 gestantes que apresentavam o diagnóstico de diabetes mellitus pré-gestacional (tipo 1 e tipo 2) e foram seguidas pelo Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). A pesquisa abrangeu o período compreendido entre julho de 2003 e fevereiro de 2005.

Todas as gestantes foram acompanhadas, durante o pré-natal, pelo Setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica. Essas pacientes foram oriundas do ambulatório de Endocrinologia do HCFMUSP ou referenciadas de unidades básicas ou centros de saúde. Durante o pré-natal, realizaram controle glicêmico diário, com valores glicêmicos anotados e que embasaram o ajuste das doses de insulina pelo obstetra, quando necessário, conforme protocolo do Setor. Nos casos de difícil controle glicêmico ou quando se verificava dificuldade da paciente na adesão ao tratamento, optou-se pela internação para controle. A partir da 20^a semana, iniciava-se a avaliação do volume de líquido amniótico e, da 28^a semana, a realização da cardiotocografia.

O projeto de pesquisa referente ao estudo bem como o termo de consentimento livre e esclarecido, utilizados nesta investigação, foram apresentados e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (anexo 1), sob número 465/03.

4.2 MÉTODO

4.2.1 Critérios de inclusão

A seleção das pacientes incluídas no estudo obedeceu aos seguintes critérios:

- ✓ Diagnóstico de diabetes mellitus pré-gestacional;
- ✓ Gestação entre a 36ª e 40ª semana;
- ✓ Gestação única;
- ✓ Ausência de malformações fetais diagnosticada à ultra-sonografia.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas as pacientes que apresentaram os seguintes critérios:

- ✓ Diagnóstico pós-natal de malformação fetal;
- ✓ Pacientes que, ao realizar a cardiotocografia computadorizada, apresentaram perda do sinal da FCF, em mais de 25% do traçado.

4.2.3 Diagnóstico de diabetes mellitus pré-gestacional

O diagnóstico de diabetes mellitus pré-gestacional incluiu pacientes com alteração na secreção e/ou ação da insulina, que foram classificadas como portadoras de diabetes tipo 1 ou diabetes tipo 2.

4.2.3.1 Diabetes mellitus tipo 1

O diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependente) é caracterizado por níveis baixos ou ausentes de insulina, diagnosticado em pacientes com menor faixa etária e é geralmente controlado com insulina exógena⁶⁶.

4.2.3.2 Diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2, também denominado não insulino-dependente, atinge pacientes com maior faixa etária, associando-se mais frequentemente à obesidade, com baixa resposta ao tratamento insulínico (a insulina plasmática encontra-se em níveis normais ou até elevados, pois apresentam resistência à insulina), sendo mais efetivo o tratamento com hipoglicemiantes orais⁶⁶.

4.2.4 Coleta de dados

As gestantes com Diabetes Melito acompanhadas pelo Setor de Endocrinopatias na gestação, que preencheram os critérios de inclusão, foram convidadas a participarem do estudo. Após esclarecimento dos objetivos da pesquisa e dos exames a que seriam submetidas, foi solicitado o consentimento da paciente pelo termo em anexo (Anexo 2). Na idade gestacional proposta, as pacientes foram avaliadas pela cardiotocografia computadorizada pelo período de uma hora. O exame

foi realizado na mesma data em que a paciente comparecia para a consulta com o pré-natalista e cada paciente foi incluída apenas uma vez na pesquisa.

4.2.4.1 Avaliação glicêmica

A glicemia materna, no momento do exame, foi avaliada pela glicemia capilar. A medida da glicemia capilar é de realização rápida que requer coleta de mínimas amostras de sangue (2,5µL), permitindo faixa de medição entre 20 e 500mg/dL.

Utilizou-se o glicosímetro portátil de marca *Accu-Chek Advantage II* fabricado pela Roche®. Esse aparelho encontra-se disponível no ambulatório da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O equipamento consta de monitor com visor que mostra os resultados, um lancetador com ponta para acoplar lancetas para punção do dedo e tiras de teste para a coleta do sangue. Não foi preconizado jejum para a realização do exame. Todas as pacientes seguiam as orientações dietéticas recomendadas pelo Setor. Inicialmente foi realizada a antisepsia da região lateral da polpa digital com algodão embebido em álcool. Após completa secagem da superfície digital, a punção foi realizada com auxílio do lancetador, que dispõe de lancetas descartáveis para cada punção. Uma gota de sangue foi colocada no local indicado na tira de teste (curva da tira), própria do modelo do aparelho, tira essa já posicionada no dispositivo que faz a mensuração da glicemia capilar. A amostra de sangue, ao tocar a curva da tira, é absorvida automaticamente. Ouve-se um alarme avisando que a quantidade de sangue absorvida

foi suficiente para o início do teste. O dispositivo inicia a análise e, após 26 segundos, é emitido novo sinal sonoro e surge, no visor do equipamento, o resultado do exame (em mg/dL).

A glicemia capilar materna foi mensurada nos seguintes momentos do exame:

- ✓ imediatamente antes do início da cardiotocografia (tempo 0);
- ✓ com 30 minutos de exame cardiotocográfico (tempo 30 minutos);
- ✓ com 60 minutos de exame cardiotocográfico (tempo 60 minutos).

Foi calculada a média dos três valores glicêmicos obtidos de cada paciente e os casos foram analisados tendo como base dois valores de corte: 100mg/dL e 120mg/dL. O limite de 100mg/dL é habitualmente utilizado para caracterizar valores glicêmicos normais quando mensurados no jejum, pela manhã, e o limite de 120mg/dL é utilizado para a interpretação das glicemias pós-prandiais.

4.2.4.2 Cardiotocografia computadorizada

A cardiotocografia foi realizada com a paciente em posição sentada, sendo utilizado o aparelho de cardiotocografia computadorizada da marca Sonicaid (*Sonicaid System 8002*, Oxford, Reino Unido).

Dois transdutores foram colocados sobre o abdome da paciente, um sobre o foco fetal para a captação dos batimentos cardíacos fetais, e o outro na região do

fundo uterino para a detecção das contrações uterinas. Para a localização do foco fetal, inicialmente, procedeu-se à palpação do abdome materno com o intuito de verificar a posição do dorso fetal e identificar a apresentação. O transdutor de ultrassom doppler era então posicionado no local mais provável do foco, com gel de contato, e seu posicionamento era corrigido até que se obtivesse a melhor captação, o que é sinalizado no visor de cristal líquido do equipamento. O transdutor para as contrações uterinas foi sempre posicionado no fundo uterino. Ambos os transdutores foram fixados por meio de cintas elásticas de modo que a paciente se sentisse confortável. Pela palpação, uma vez que era certificada a ausência de contração uterina, procedeu-se ao nivelamento do tônus uterino em 10 mmHg, sendo este considerado o tônus basal, a partir do qual seriam identificadas as contrações.

Para a marcação dos movimentos fetais, a paciente recebeu o marcador de eventos, dispositivo manual acoplado ao cardiotocógrafo. Foi então orientada a acionar esse marcador a cada movimento fetal percebido. Automaticamente, o evento era registrado no monitor da cardiotocografia computadorizada.

O sistema computadorizado perfaz a análise inicial, após 10 minutos de exame e, em seguida, a cada dois minutos, os dados são analisados novamente e a interpretação é visualizada no monitor do computador. Quando as informações analisadas atingem os critérios de normalidade há indicação no monitor.

A perda do sinal de captação da FCF pode ocorrer durante o traçado e o operador é alertado, por sinal sonoro, para ajustar o transdutor se a perda do sinal

exceder 30% em qualquer período de cinco minutos. A perda de sinal, os picos de contrações, os movimentos fetais, a frequência cardíaca basal, as acelerações maiores que 10 e 15 batimentos por minuto, as desacelerações, os episódios de alta e baixa variação e a variação de curto prazo são descritos ao final do exame.

Os critérios de normalidade do Sistema Sonicaid incluem:

- ✓ Presença de pelo menos um episódio de alta variação;
- ✓ Variação de curto prazo superior a 3,0 ms, mas se for menor que 4,5 ms, a variação de longo prazo, em todos os episódios de alta variação, deve ser maior que o terceiro percentil para a idade gestacional;
- ✓ Inexistência de ritmo sinusoidal;
- ✓ Ocorrência de pelo menos uma aceleração, ou taxa de movimentação fetal maior ou igual a 20 por hora;
- ✓ Média de variação de longo prazo por meio de todos os episódios de alta variação maior que o décimo percentil para a idade gestacional;
- ✓ Existência de pelo menos um movimento fetal ou três acelerações;
- ✓ Ausência de desacelerações maiores que 20 “lost beats” de decréscimo da FCF, se o traçado for menor que 30 minutos, ou não mais que uma desaceleração de 21-100 “lost beats”, se o traçado for maior que 30 minutos. Nenhuma desaceleração maior que 100 “lost beats”;
- ✓ A FCF basal deve ser entre 116-160 bpm, se o traçado for menor que 30 minutos;

- ✓ A variação de longo prazo, acima de três desvios padrões do seu valor estimado ou: (a) a variação de curto prazo maior que 5,0 ms; (b) a existência de um episódio de alta variação com taxa de movimentação fetal por minuto maior ou igual a 0,5; (c) a FCF basal maior ou igual a 120 bpm, e (d) a perda de sinal inferior à 30%;
- ✓ A parte final do traçado não deve conter desaceleração para exame com duração inferior a 60 minutos;
- ✓ Não deve haver suspeita de artefatos, no final do traçado, se a duração for menor que 60 minutos.⁴⁴

Ao final, o laudo indica o período de tempo total do exame e em que momento o critério de normalidade foi atingido. Após 60 minutos, o sistema encerra automaticamente o exame e inicia a impressão do laudo, mesmo quando os critérios não foram atingidos.

Foram analisados os seguintes parâmetros da cardiotocografia computadorizada:

- ✓ **Contrações uterinas:** são identificadas quando o traçado tocométrico, que é medido em uma escala de 0 a 100%, eleva-se em relação ao nível basal/de repouso, acima de 16% por, no mínimo, 30 segundos. Quando elas surgem, são sinalizadas por pequenas cruzes acima do traçado. O total do número de contrações aparece no final do exame.

- ✓ **Movimentos fetais:** são registrados pela mãe e aparecem no monitor como pequenos traços verticais, todas as vezes que a gestante aciona o dispositivo. O resultado é demonstrado em número de movimentos por hora.
- ✓ **FCF basal:** frequência verificada em batimentos por minuto (bpm), com cálculo baseado na divisão do traçado em 16 episódios de 3,75 segundos, nos quais é calculada a média da FCF, em cada episódio, em batimentos por minuto e em intervalos de milissegundos(ms).
- ✓ **Acelerações da FCF:** presença de aumento da FCF com amplitude superior a 10 e 15 bpm, por 15 segundos, e o número de acelerações, que são indicadas como setas, acima da linha de base.
- ✓ **Desacelerações da FCF:** definidas como queda da FCF, abaixo da linha de base superior a 20 bpm, com duração superior a 30 segundos, ou queda abaixo da linha de base superior a 10 bpm, com duração superior a 60 segundos. A presença de desacelerações é indicada por setas abaixo da linha de base.
- ✓ **Episódios de alta e baixa variação:** duração dos episódios em minutos, que são calculados pela variação pico a pico, com cálculo do intervalo, entre a variação máxima e mínima da FCF, a partir da linha de base, após exclusão de períodos com desacelerações, perda de sinal ou artefatos, e que são detectados em períodos de cinco ou seis minutos consecutivos. O limite para alta variação

é de 32 ms e para baixa variação é de 30 ms no intervalo de pulso. Barras sólidas acima do traçado indicam os episódios de baixa e alta variação.

- ✓ **Variação de curto prazo:** é o cálculo da média das diferenças sucessivas do intervalo de pulso, pelo qual se calcula a FCF média de cada período, com resultado em milissegundos.

4.2.5 Dados do parto e do recém-nascido

As pacientes arroladas para o presente estudo foram seguidas pelo Setor de Endocrinopatias e pelo Setor de Vitalidade Fetal do ambulatório da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e foram internadas na Clínica Obstétrica no momento de resolução da gestação.

A idade gestacional no momento do parto foi calculada com base na data da última menstruação, concordante com datação por ultra-sonografia realizada no primeiro trimestre, ou quando a data da última menstruação foi incerta, o cálculo foi realizado por duas ultra-sonografias concordantes realizadas entre a 12^a e 20^a semana.

O peso do recém-nascido (em gramas) foi classificado em pequeno, adequado e grande para a idade gestacional, após avaliação por percentis previamente estabelecidos na curva de normalidade de Alexander et al.⁶⁷. Aqueles com peso

abaixo do percentil 10 foram considerados pequenos para a idade gestacional e aqueles acima do percentil 90 foram considerados grandes para a idade gestacional.

O escore de Apgar⁶⁸ foi utilizado para avaliação do recém-nascido, com verificação da frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor no primeiro e quinto minuto após o nascimento. Os índices maiores ou iguais a sete foram considerados normais.

4.2.6 Cálculo do tamanho amostral

O tamanho da amostra foi calculado de acordo com a possibilidade de se verificar a diferença da frequência cardíaca fetal, entre as gestantes diabéticas, de acordo com a média glicêmica. A hipótese a ser testada é a de que a FCF de gestantes diabéticas em hiperglicemia, no momento do exame, pela maior oferta desse substrato à circulação fetal, irá demonstrar diferença nos valores, quando comparados aos fetos de gestantes diabéticas em normoglicemia, no período gestacional proposto. Foi aceito o valor de 10% para o erro tipo II (β) e o nível de significância adotado foi de 5% ($p=0,05$). Considerando-se que se pretende demonstrar diferença entre os valores da FCF de cada grupo de 9,5 bpm (1DP), e que ambas as populações em estudo apresentam desvios-padrão da FCF de, aproximadamente, 9,5 bpm, nesses grupos, foi adotada a seguinte fórmula:

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) (Z_\alpha + Z_\beta)^2}{d^2}$$

onde: n=tamanho da amostra em cada grupo de estudo; σ_1 , σ_2 = desvios-padrão de cada população; Z_α = valor correspondente ao percentil associado ao nível de

significância ($p=0,05$, $z=1,65$); z_{β} = valor correspondente ao percentil associado ao erro beta (erro de 10%, $z=1,28$); diferença entre as médias dos dois grupos para que seja rejeitada a hipótese de nulidade. O tamanho amostral calculado foi de 17,2 pacientes para cada grupo e, considerando-se eventuais perdas, ficou determinado o tamanho amostral mínimo de 18 pacientes para cada grupo.

4.2.7 Análise estatística

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada pelo cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

Para a avaliação da correlação entre as variáveis contínuas, foi utilizada a regressão simples, sendo calculado o coeficiente de correlação (r). 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 U para amostras independentes. Para as comparações entre as proporções, foram utilizadas análises pelo teste exato de Fisher.

Adotou-se como nível de significância o valor 0,05 ($\alpha = 5\%$). Com isso, níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes ($p<0,05$).

4.2.8 Caracterização da população

Foram selecionadas 40 pacientes, de acordo com os critérios de inclusão propostos. Todas foram avaliadas pelo Setor de Vitalidade Fetal, com realização da cardiotocografia computadorizada e mensuração da glicemia capilar, no período compreendido entre julho de 2003 e fevereiro de 2005. Apenas um caso foi excluído desta pesquisa, por apresentar, ao final do exame, perda do sinal na cardiotocografia computadorizada, em proporção superior a 25%.

4.2.8.1 Idade materna

A média da idade materna nas pacientes que participaram do estudo foi 30,2 anos, com variação entre 18 e 45 anos e desvio-padrão de 6,8 anos. A distribuição da população, de acordo com a faixa etária, está demonstrada no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Histograma da distribuição das gestantes com diabetes pré-gestacional segundo a faixa etária- HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

4.2.8.2 Tipo de diabetes mellitus

No Gráfico 2, pode-se observar a distribuição das pacientes de acordo com o tipo de diabetes mellitus pré-gestacional. Verifica-se que, entre as pacientes que participaram do estudo, a maioria apresentava diagnóstico de diabetes mellitus não insulino-dependente (tipo 2).

Gráfico 2 – Distribuição das pacientes de acordo com o tipo de diabetes mellitus pré-gestacional - HCFMUSP – Jul/2003 A Fev/2005

4.2.8.3 Hemoglobina glicosilada

O histograma do Gráfico 3 demonstra os valores da hemoglobina glicosilada das pacientes, na época da realização da cardiotocografia computadorizada. A média foi de 6,45%, com desvio-padrão de 1,49%, variando entre 4,2% e 10,8%. Para a análise desse dado, foi considerada a dosagem realizada até 60 dias da data de realização do exame cardiotocográfico.

Gráfico 3 – Histograma da distribuição das pacientes com diabetes mellitus pré-gestacional, segundo a hemoglobina glicosilada na época do exame – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

4.2.8.4 Idade gestacional no parto

A média da idade gestacional no momento do parto foi de 38 semanas, com desvio-padrão de 0,82 semanas e variação entre 36 e 40 semanas. A distribuição das pacientes, de acordo com a idade gestacional no momento do parto, está demonstrada no gráfico 4. A distribuição, de acordo com a média glicêmica adotada neste estudo, está demonstrada no Anexo 3.

Gráfico 4 - Histograma da distribuição das pacientes com diabetes pré-gestacional, segundo a idade gestacional no parto – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

4.2.8.5 Peso do recém-nascido e índices de Apgar

A média do peso dos recém-nascidos foi de 3390,8g com desvio-padrão de 533,5g. A distribuição dos casos, de acordo com os níveis glicêmicos adotados neste estudo, está demonstrada no Anexo 4. Vinte e seis (66,7%) recém-nascidos foram classificados como adequados para a idade gestacional. Aqueles considerados grandes para a idade gestacional constituíram 25,6% (10 casos) da amostra e apenas 7,7% (três casos) dos recém-nascidos apresentaram-se como pequenos para a idade

gestacional. A distribuição dos recém-nascidos, de acordo com a adequação do peso nos grupos classificados segundo a média glicêmica, está demonstrada no Anexo 5.

Quanto ao resultado do índice de Apgar de 1º minuto, verificou-se que cinco recém-nascidos apresentaram índice inferior a sete (12,8%). Todos os recém-nascidos apresentaram índice de Apgar de 5º minuto dentro dos valores normais, isto é, valores superiores a sete. A distribuição dos casos de acordo com o índice de Apgar de 1º e 5º minuto, nos grupos classificados conforme a média glicêmica, pode ser verificada no Anexo 6.

5 Resultados

Os grupos constituídos foram analisados de acordo com o cálculo da média obtida, a partir dos três valores glicêmicos, verificados durante a realização da cardiotocografia computadorizada. Os casos analisados foram categorizados com base nos limites adotados para a presente análise, com base nos valores de 100mg/dL e 120mg/dL para a média glicêmica.

5.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA FETAL BASAL

Na Tabela 1, estão demonstrados os valores da FCF média e seus desvios-padrão, de acordo com as categorias elaboradas, conforme a média glicêmica. Nos resultados obtidos, observa-se que as pacientes com maior média glicêmica, tanto acima de 100 mg/dL como acima de 120mg/dL, apresentam aumento significativo ($p < 0,05$, teste de Mann-Whitney-U) na média dos valores da FCF.

Tabela 1-Médias e desvios-padrão da FCF basal na cardiotocografia computadorizada nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	Número de pacientes (%)	FCF média (desvio-padrão)	p*
< 100 mg/dl	14 (35,9%)	133,4 (8,5)	0,01
≥ 100 mg/dl	25 (64,1%)	144,7 (9,3)	
< 120 mg/dl	20 (51,3%)	136,7 (10)	0,001
≥ 120 mg/dl	19 (48,7%)	144,8 (9,4)	

* Teste de Mann-Whitney U

Nos Gráficos 5 e 6, observam-se as representações das médias e desvios-padrão da FCF basal nos grupos analisados, categorizados de acordo com o limite da média glicêmica, respectivamente, de 100mg/dL e 120 mg/dL, dos valores obtidos nas glicemias capilares efetuadas durante a cardiotocografia computadorizada.

Os gráficos permitem visualizar os valores apresentados na tabela anterior, facilitando a verificação da ocorrência de maior FCF basal, nos casos com maior média glicêmica.

Gráfico 5 – Representação das médias e desvios-padrão da FCF basal na cardiotocografia computadorizada, de acordo com o limite da média glicêmica ($<$ ou ≥ 100 mg/dl) no exame - HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Gráfico 6 – Representação das médias e desvios-padrão da FCF basal na cardiotocografia computadorizada, de acordo com o limite da média glicêmica ($<$ ou ≥ 120 mg/dl) no exame - HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

No Gráfico 7, observa-se a distribuição da média glicêmica de todos os casos, correlacionando com o valor da FCF basal observada na cardiocardiografia computadorizada.

Gráfico 7 – Correlação entre a média glicêmica no exame e a FCF basal na cardiocardiografia computadorizada - HCFMUSP – Jul2003 a Fev/2005

5.2 IDADE GESTACIONAL E CRITÉRIO DE NORMALIDADE

A idade gestacional média, no momento de realização da cardiotocografia computadorizada, foi de 37,3 semanas (DP = 0,1). O tempo médio demandado para que o sistema computadorizado indicasse que o exame havia atingido os critérios de normalidade foi de 27,4 minutos (DP = 2,5).

A Tabela 3 compara, entre os grupos categorizados de acordo com a média das glicemias verificadas durante a realização do exame cardiotocográfico, os valores da idade gestacional média, bem como os desvios-padrão, na época de realização do exame, e o tempo médio demandado para se atingir os critérios de normalidade e seus respectivos desvios-padrão. Não houve variação significativa com relação a esses parâmetros, quando analisados de acordo com a média glicêmica.

Tabela 3 – Média e desvios-padrão da idade gestacional e do tempo para atingir os critérios de normalidade na cardiotocografia computadorizada, nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	Idade gestacional em semanas (DP)	p*	Tempo para atingir critério de normalidade em minutos (DP)	p*
< 100 mg/dL	37,3 (0,7)	0,741	27,5 (19,1)	0,958
≥ 100 mg/dL	37,3 (0,9)		27,2 (18,3)	
< 120 mg/dL	37,2 (0,7)	0,494	24,4 (17,6)	0,314
≥ 120 mg/dL	37,4 (1,0)		30,6 (19,8)	

* Teste de Mann-Whitney U

5.3 MOVIMENTAÇÃO FETAL E CONTRAÇÕES UTERINAS

A Tabela 4 demonstra a média dos movimentos fetais por hora e o número de contrações uterinas, de acordo com a média glicêmica constatada durante a realização da cardiotocografia. Observa-se que, quando a média glicêmica foi maior ou igual a 120mg/dL, houve aumento na média dos movimentos fetais, porém sem significância estatística. A diferença entre os grupos quando foram analisados os episódios de contrações uterinas também não foi significativa.

Tabela 4 – Média e desvios-padrão dos movimentos fetais por hora e dos episódios de contrações uterinas detectados na cardiotocografia computadorizada, nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	MF/hora (desvio-padrão)	p*	Contrações uterinas (desvio-padrão)	p*
< 100 mg/dL	36,1 (21,3)	0,722	2,4 (2,2)	0,199
≥ 100 mg/dL	39,3 (28,5)		3,8 (3,9)	
< 120 mg/dL	32,5 (19,4)	0,161	2,4 (2,2)	0,073
≥ 120 mg/dL	44,2 (30,7)		4,3 (4,2)	

* Teste de Mann-Whitney U

5.4 ACELERAÇÕES E DESACELERAÇÕES DA FCF

Foi avaliada a relação entre a média glicêmica e a presença de acelerações e desacelerações da FCF. Nos grupos analisados, foram verificadas acelerações maiores que 10 bpm e maiores que 15 bpm. Também foi avaliado o número de desacelerações, de acordo com critérios definidos anteriormente. Em nenhum dos grupos observou-se influência significativa dos níveis glicêmicos sobre esses parâmetros (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 – Médias e desvios-padrão do número de acelerações transitórias (AT) da FCF maiores que 10 bpm e 15 bpm, detectados na cardiocardiografia computadorizada, nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	n° de AT > 10 bpm Média (DP)	p*	n° de AT > 15 bpm Média (DP)	p*
< 100 mg/dL	19,8 (9,4)	0,249	14,4 (8,7)	0,068
≥ 100 mg/dL	16,6 (7,4)		9,6 (6,9)	
< 120 mg/dL	18,7 (9,5)	0,462	13,3 (8,3)	0,104
≥ 120 mg/dL	16,7 (6,7)		9,2 (6,9)	

* Teste de Mann-Whitney U

Tabela 6 – Médias e desvios-padrão do número de desacelerações da FCF detectados na cardiotocografia computadorizada, nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	nº de desacelerações da FCF Média (DP)	p*
< 100 mg/dL	0 (0)	0,206
≥ 100 mg/dL	0,2 (0,6)	
< 120 mg/dL	0 (0)	0,08
≥ 120 mg/dL	0,3 (0,7)	

* Teste de Mann-Whitney U

As correlações entre o número de acelerações da FCF de amplitude superior a 10 bpm e a 15 bpm, constatadas na realização da cardiotocografia computadorizada, e o valor da média das glicemias, verificadas durante o exame, estão demonstradas nos Gráficos 8 e 9, respectivamente. Ambas as análises demonstraram correlação positiva e apresentaram-se significativas, com $p < 0,05$ e valores de r de -0,324 e -0,437, respectivamente, para o número de acelerações transitórias da FCF com amplitude superior a 10 bpm e a 15 bpm.

Gráfico 8 – Correlação entre a média glicêmica no exame e o número de acelerações da FCF maiores que 10 bpm na cardiocardiografia computadorizada - HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Gráfico 9 – Correlação entre a média glicêmica no exame e o número de acelerações da FCF maiores que 15 bpm na cardiocardiografia computadorizada - HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

5.5 EPISÓDIOS DE ALTA E BAIXA VARIAÇÃO DA FCF

A Tabela 7 demonstra a relação entre a média glicêmica e a duração dos episódios de alta e de baixa variação da FCF, verificadss no exame de cardiotocografia computadorizada. Não foram observadas diferenças significativas quanto à duração desses episódios, nos grupos categorizados conforme a média glicêmica.

Tabela 7 – Médias e desvios-padrão da duração em minutos dos episódios de alta e baixa variação da FCF, na cardiotocografia computadorizada, nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	Duração dos episódios de AV média (DP)	p*	Duração dos episódios de BV média (DP)	p*
< 100 mg/dL	31,2 (17,2)	0,288	8,1 (10,6)	0,954
≥ 100 mg/dL	25,7 (14,3)		8,0 (11,6)	
< 120 mg/dL	30,5 (16,2)	0,244	8,0 (10,3)	0,993
≥ 120 mg/dL	24,7 (14,4)		8,2 (12,1)	

* Teste de Mann-Whitney U, AV=alta variação, BV=baixa variação

5.6 VARIAÇÃO DE CURTO PRAZO

A Tabela 8 mostra a média da variação de curto prazo, de acordo com a média das glicemias capilares verificadas durante o exame cardiotocográfico. Não foi observada diferença significativa na variação de curto prazo, quando comparados os grupos categorizados de acordo com o limite da média glicêmica de 100 mg/dL.

No entanto, utilizando-se o valor de 120 mg/dL como limite, observou-se que os fetos das gestantes com maior média glicêmica apresentaram significativa ($p=0,026$) redução da variação de curto prazo verificada pela cardiotocografia computadorizada.

Tabela 8 – Médias e desvios-padrão da variação de curto prazo da FCF em minutos, na cardiotocografia computadorizada, nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	Variação de curto prazo Média (DP)	p*
< 100 mg/dL	11,0 (3,6)	0,084
≥ 100 mg/dL	8,8 (2,4)	
< 120 mg/dL	10,4 (3,4)	0,026
≥ 120 mg/dL	8,7 (2,5)	

* Teste de Mann-Whitney U

Os Gráficos 10 e 11 demonstram as médias e os desvios-padrão dos resultados da variação de curto prazo, na cardiocografia computadorizada, considerando os grupos categorizados conforme a média glicêmica calculada, utilizando-se os limites de 100mg/dL e 120mg/dL, respectivamente.

Quando as pacientes foram categorizadas em grupos, utilizando-se o limite da 100 mg/dL para a média glicêmica, não foi verificada diferença estatística significativa na variação de curto prazo da FCF monitorada pela cardiocografia computadorizada (Gráfico 10).

Gráfico 10 – Representação das médias e desvios-padrão da variação de curto prazo da FCF na cardiocografia computadorizada, de acordo com o limite da média glicêmica (< ou $\geq$ 100mg/dl) no exame - HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

No grupo em que foi verificada média glicêmica superior ou igual a 120mg/dL, houve diferença estatística significativa no valor na variação de curto prazo da FCF, apresentando menor magnitude desse parâmetro, quando comparado ao grupo com média glicêmica inferior a 100mg/dL (gráfico 11).

Gráfico 11 – Representação das médias e desvios-padrão da variação de curto prazo da FCF na cardiocografia computadorizada, de acordo com o limite da média glicêmica ($<$ ou $\geq$ 120mg/dl) no exame - HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Na análise de regressão simples, foi constatada correlação negativa significativa ($p < 0,05$) entre o valor da variação de curto prazo da FCF, verificada pela cardiocardiografia computadorizada, e o valor da média glicêmica obtida pelas glicemias capilares realizadas durante o exame, conforme demonstrado no Gráfico 12, com r de -0,466.

Gráfico 12 – Correlação entre a média glicêmica no exame e a variação de curto prazo da FCF na cardiocardiografia computadorizada - HCFMUSP – Jul2003 a Fev/2005

Discussão

A glicemia fetal encontra-se relacionada ao nível glicêmico materno, porém, além do mecanismo de difusão facilitada, outros fatores participam dessa regulação e tornaram-se alvo de investigações nas últimas décadas^{31,32,33}. O conhecimento dos mecanismos de transporte da glicose no território placentário é de fundamental importância para a compreensão dos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos relacionados aos efeitos desse substrato energético na FCF. As alterações da glicemia materna, em gestantes diabéticas, podem provocar aumento importante do nível glicêmico fetal como resultado de alterações nos mecanismos de transporte desse substrato energético no território placentário.

O conhecimento adquirido sobre os transportadores de glicose na placenta humana, identificados como transportadores de glicose difusão-facilitada (GLUT), e a sua participação nesse evento, trouxe novos questionamentos sobre o envolvimento de outros mecanismos regulatórios do transporte placentário de glicose. Apesar de ainda não terem sido completamente elucidados, são descritos seis tipos de proteínas

transportadoras (GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4, GLUT5 e GLUT6) que diferem entre si quanto à localização, distribuição e função³¹.

O transportador primário de glicose, presente no tecido viloso placentário, principal responsável pela transferência materno-fetal, é o GLUT1, com distribuição assimétrica, maior expressão no sinciciotrofoblasto e mais predominante na membrana microvilosa que na membrana basal. Essa proteína transportadora também está presente em células do citotrofoblasto e células vasculares fetais³¹.

As outras proteínas transportadoras parecem não exercer papel predominante no transporte materno-fetal da glicose. A proteína GLUT3 parece estar presente apenas no endotélio vascular arterial, apesar de o mRNA GLUT3 estar amplamente distribuído pelo tecido viloso³¹.

Outra proteína transportadora, o GLUT4, parece estar presente nas células estromais intravilosas. São observadas diferenças importantes quando se compara a ação e a presença das proteínas transportadoras em modelos não humanos com os dados de placentas humanas³¹. Para maior compreensão dos mecanismos envolvidos, deverão surgir novas linhas de pesquisa com tecido placentário humano, pois os resultados obtidos em outras espécies de mamíferos não necessariamente representam a fisiologia na espécie humana.

A expressão da proteína transportadora GLUT1 está relacionada à disponibilidade de glicose. Alterações na expressão do GLUT1 induzidas pela

hiperglicemia parecem interferir no balanço e na disponibilidade de glicose ao coração, no período embrionário, o que pode afetar a morfogênese cardíaca, em estudo realizado com modelo animal⁶⁹.

As gestantes com diabetes pré-gestacional cursam com alterações nos mecanismos fisiológicos decorrentes da própria doença e conseqüente alteração na regulação endógena da glicemia, com repercussões sobre o produto conceptual. Especula-se que, nas gestações complicadas pelo diabetes, possivelmente, no período prévio ao diagnóstico ou durante períodos de controle inadequado, a hiperglicemia materna levaria à hiperglicemia fetal, principalmente pela transferência placentária regulada pelas proteínas transportadoras³¹.

A idade gestacional também parece ter influência sobre a ação das proteínas transportadoras^{31,33,34}. Estudo realizado em gestantes com diabetes gestacional não encontra associação com alterações nos mecanismos transportadores. Os autores acreditam que a maior susceptibilidade das proteínas transportadoras de glicose, regulando a disponibilidade de nutrientes, está limitada ao início da gestação, não sofrendo influência nos segundo e terceiro trimestres³³. Em gestantes com diabetes pré-gestacional, com hiperglicemia durante o primeiro trimestre, parece ocorrer a “*up regulation*” desses transportadores placentários³⁴. Apesar dos novos aspectos descobertos sobre a regulação da glicemia, muitos ainda permanecem obscuros, necessitando de novos estudos.

A hiperglicemia fetal ocasiona, ainda, aumento na produção de outros fatores, como o fator de crescimento insulina-like (IGF-I), que estimula o crescimento fetoplacentário, inclusive, promovendo aumento na expressão das proteínas transportadoras de glicose na membrana basal do sinciciotrofoblasto³¹. O aumento contínuo do fluxo transplacentário de glicose seria processo que se sustentaria pela elevada produção dos fatores de crescimento e justificaria o crescimento fetal excessivo e a macrossomia, mesmo em gestantes com controle glicêmico satisfatório durante maior parte da gestação³¹. Estudo realizado com gestantes diabéticas revela que a concentração do IGF-I materno é maior nessas pacientes que no grupo controle e que esses níveis elevados correlacionam com cardiomiopatia por hipertrofia septal em neonatos⁷⁰.

O estudo da função cardíaca em fetos de gestantes diabéticas com mau controle glicêmico (hemoglobina glicosilada maior que 6,5%) mostra que não houve diferença quanto ao tamanho cardíaco, espessura do septo, fração de ejeção e pico da velocidade de fluxo aórtico e pulmonar, quando comparado com grupo de diabéticas com controle glicêmico satisfatório. Apenas a relação E/A atrioventricular direita diminui, de forma significativa, em fetos de gestantes com mau controle glicêmico⁷¹. O estudo dos efeitos do diabetes tipo 1 sobre a função cardíaca fetal, em gestantes com controle glicêmico adequado, mostra que há aumento do débito cardíaco fetal enquanto que, em gestações normais, ocorre diminuição significativa. Essa diferença sugere a existência de mecanismos compensatórios que aumentam o débito cardíaco e causam hipertrofia cardíaca em fetos de gestantes com diabetes melito tipo 1⁷².

Os estudos sobre o transporte placentário e dos efeitos da glicose relacionados ao funcionamento dos órgãos e sistemas fetais propiciam maior conhecimento sobre a fisiologia da gestação e as reações do organismo fetal. Nas gestações complicadas pelo diabetes, a redução dos índices de complicações obstétricas e neonatais está associada ao controle glicêmico dessas pacientes, com adequação da ingestão diária de alimentos e do uso da insulina, visando manter a maior parte (80%) das glicemias com valores inferiores a 100mg/dL, no jejum, e 120mg/dL, no período pós-prandial (2 horas)⁷³.

Em gestantes normais, o estudo pormenorizado das glicemias, durante as 24 horas do dia, evidencia que os valores médios de jejum situam-se abaixo de 100mg/dL (média de 74,2 mg/dL) e que os picos de glicemia pós-prandial não ultrapassam 120mg/dL⁷⁴. O estudo da glicemia plasmática diurnal em gestações normais e diabéticas demonstra que a média glicêmica plasmática permanece abaixo de 5-6mmol/mL (100mg/dL)⁷⁵. Níveis glicêmicos maiores que 120 mg/dL estão associados com maior índice de complicações neonatais⁷⁶.

A avaliação dos resultados materno-fetais em mulheres com diabetes gestacional e bom controle glicêmico demonstra que a glicemia plasmática média inferior a 120 mg/dL associa-se à diminuição das complicações⁷⁷, indicando que acima desse limite, reações diferentes devem ser esperadas no organismo fetal, muito provavelmente com aumento do transporte desse substrato no território placentário, favorecendo a passagem de glicose para o feto.

Em gestações normais, os níveis plasmáticos de glicemia raramente excedem a média de 100mg/dL, com níveis de jejum em torno de 60-90 mg/dL e níveis duas horas pós-prandiais de 120 mg/dL ou menos. A normalização dos níveis maternos de glicemia reduz a mortalidade fetal e a morbidade neonatal, de forma que os valores acima citados são utilizados como metas na terapêutica das gestações complicadas pelo diabetes melito⁷⁸.

Diante dos achados na literatura, de forma geral, os valores glicêmicos maternos em gestações normais encontram-se inferiores a 100 mg/dl, no jejum, e a 120 mg/dL, no pós-prandial, de forma que os limites de 100 e 120 mg/dL foram utilizados nesta pesquisa, com o intuito de verificar as alterações da FCF. Particularmente, na gestante portadora de diabetes pré-gestacional, é de se esperar que as alterações no transporte de glicose pela barreira placentária favoreçam mudanças agudas na glicemia fetal.

Vários métodos de investigação diagnóstica tentam avaliar a preservação do equilíbrio entre a gestante e o feto, principalmente nas situações em que o sofrimento fetal possa ocorrer com maior probabilidade. A avaliação fetal pela ultra-sonografia, cardiotocografia e pelos estudos dopplervelocimétricos são alguns desses métodos^{4,54,55}. Seu uso tem sido bastante difundido, principalmente por serem exames não invasivos que fornecem informações relevantes sobre a condição fetal. Entretanto, nenhum deles por si só é considerado método propedêutico que forneça resultado definitivo.

A resposta cardíaca fetal estudada principalmente pela cardiotocografia, ao surgir como método de fácil execução, rapidamente tornou-se exame rotineiro na prática obstétrica⁷. Seu uso, tanto em pesquisas clínicas quanto no dia-a-dia do obstetra para avaliação do bem-estar fetal, em gestações com pós-datismo ou no período intraparto, tornou o método bastante utilizado. O desenvolvimento de sistemas computadorizados de análise da frequência cardíaca fetal se deu principalmente para facilitar a padronização da interpretação do método^{52,53}.

A influência dos níveis glicêmicos sobre os padrões da FCF analisada pela cardiotocografia tem sido foco de vários estudos^{55,56,57,58,59,60,61,62,64,65,79}.

No estudo de Devoe et al.⁵⁵, 18 gestantes com diabetes pré-gestacional apresentam FCF com maior linha de base, quando comparadas às gestantes do grupo controle, achado concordante com o do presente estudo. Nele se constata uma FCF média maior, nos grupos com maior média glicêmica, apesar da divergência quanto ao método de avaliação da FCF: cardiotocografia computadorizada, neste estudo, e cardiotocografia convencional, no de Devoe et al.

Em estudo em que é promovida a queda dos níveis glicêmicos maternos, não são observadas alterações significativas no traçado da FCF⁵⁶. Entretanto, Björklund et al.⁵⁷ relatam maior concentração de adrenalina plasmática materna, nos períodos de hipoglicemia materna, o que poderia provocar aumento da FCF. No presente estudo, não foi possível constituir grupo com baixo nível glicêmico para que fossem investigados os efeitos da hipoglicemia na FCF. Também não se considera ético

provocar artificialmente a hipoglicemia materna somente para estudo das reações fetais.

Weiner et al.⁵⁸ analisam a FCF pela cardiotocografia computadorizada, no entanto, não verificam diferença no aumento da FCF, no grupo de gestantes diabéticas, ao contrário do que foi verificado neste estudo e no realizado por Devoe et al.⁵⁵ Essas divergências nos resultados relatados provavelmente, devem-se ao fato de que, no estudo de Weiner et al.⁵⁸, a cardiotocografia não foi realizada por período prolongado, em todos os casos. Com o intuito de se evitar esse tipo de interferência nos resultados, optou-se, na presente pesquisa, por realizar a cardiotocografia computadorizada por 60 minutos.

Weissman et al.⁶⁴ também relatam aumento significativo da FCF, pela análise da cardiotocografia computadorizada, realizada após a ingestão de solução de glicose. Esse aumento é significativo no grupo em que o exame cardiotocográfico foi realizado 120 e 180 minutos após a ingestão de glicose, o que faz suspeitar que a influência da glicemia sobre a FCF não se faz de forma imediata nessas pacientes, pois nos grupos em que a análise da FCF foi realizada 30 e 60 minutos, após a ingestão, não se apresentaram os mesmos resultados. Entretanto, essa investigação, realizada em pacientes submetidas ao teste de tolerância à glicose, engloba aquelas cujo metabolismo glicêmico, na maioria das vezes, era normal, diferentemente da presente pesquisa realizada com diabéticas pré-gestacionais.

Zimmer et al.⁶⁰, em estudo realizado em gestantes normais que realizaram a cardiotocografia computadorizada após a ingestão de glicose, encontram correlação negativa significativa entre o aumento da glicemia plasmática materna e o aparecimento de acelerações maiores (com amplitude maior que 15 bpm). No presente estudo, apesar de não ter sido demonstrada a significância estatística, parece que existe a tendência de verificar-se menor número de acelerações maiores nos grupos com maiores médias glicêmicas. Provavelmente, com grupo maior de pacientes, seja possível obter resultados significativos. Devoe et al.⁵⁵ não verificam diferença significativa no número de acelerações transitórias mesmo no grupo de pacientes que apresentaram maior média glicêmica. Rouzi-Berretta et al.⁶⁵, analisando grupos de gestantes normais e de gestantes diabéticas, também encontram menor presença de acelerações de 15 bpm e menor variação de curto prazo, em pacientes diabéticas quando comparadas com grupo controle. Esses fetos apresentam também menor pH ao nascimento quando comparados ao controle. Em estudo com gestantes normais em jejum, se observa menos episódios de acelerações maiores, quando comparado com grupo controle⁷⁹, em concordância com os resultados observados nesta investigação.

Em estudo longitudinal com gestantes diabéticas, observa-se que, em 30% dos exames cardiotocográficos computadorizados, realizados entre a 27^a e a 38^a semana, não se atinge o critério de normalidade, sem sinal aparente de maior comprometimento da vitalidade fetal ou das condições de nascimento. No entanto, no termo, esses fetos de mães diabéticas apresentam significativo aumento da FCF basal,

redução do número de acelerações e diminuição da variação de curto prazo, em relação aos controles⁵⁹.

Tincello et al.⁵⁹, avaliando a atividade cardíaca fetal, pela cardiotocografia computadorizada, em gestantes diabéticas, encontram menor número dos episódios de alta variação. Esses achados são concordantes com aqueles encontrados por Rouzi-Berretta et al.⁶⁵, no entanto, não foram demonstrados nesta investigação.

Zimmer et al.⁶⁰ encontram correlação significativa entre o aumento da glicemia materna e os episódios de baixa variação da FCF. Estes achados também são discordantes do presente estudo, pois não foi encontrada significância entre os níveis glicêmicos e alterações nos episódios de baixa variação da FCF.

Tincello et al.⁶² encontram menor variação de curto prazo em gestantes diabéticas. Rouzi-Berretta et al.⁶⁵ também demonstram resultados semelhantes. Com maiores níveis glicêmicos (≥ 120 mg/dL), observa-se queda significativa na média da variação de curto prazo, na presente investigação, em concordância com o que foi observado na literatura. A variação de curto prazo é parâmetro utilizado geralmente nos casos graves de hipoxia fetal, predizendo ocorrência de acidemia, tanto em gestações normais quanto em gestações com restrição de crescimento fetal^{80,81}. Em gestantes diabéticas pré-gestacionais, verificou-se menor valor da variação de curto prazo com 39/39 semanas e acidemia fetal⁶³. Anceschi et al.⁸² analisam os achados da cardiotocografia computadorizada em gestações normais de termo e a presença de acidemia neonatal, não encontrando correlação significativa entre os parâmetros da

cardiotocografia com os valores do pH. A presença de acelerações maiores e a taxa de movimentação fetal por hora maior que 21 foram associadas aos recém-nascidos com $\text{pH} > 7,20$ e Apgar do quinto minuto maior que sete.

No presente estudo, foram selecionadas pacientes diabéticas com o intuito de se obter extremos de níveis glicêmicos, visto que as oscilações da glicemia são freqüentes, o que permitiu verificar a influência sobre a atividade cardíaca fetal. Pensou-se, inicialmente, em incluir no estudo um grupo de gestantes cujo rastreamento para diabetes na gestação fosse negativo (teste de tolerância à glicose oral normal). Porém, no decorrer da coleta de dados, observou-se certo constrangimento em convidar gestantes normais a realizar a cardiotocografia, pelo período de uma hora, e submetê-las a três coletas de glicemia, principalmente pelo fato de não estarem habituadas, tanto quanto as gestantes com diabetes, à realização desses procedimentos. Isso não favoreceu a elaboração do grupo controle e o estudo ficou restrito ao grupo das diabéticas pré-gestacionais; foram incluídas apenas pacientes com diabetes melito tipo 1 e 2.

Os resultados da cardiotocografia computadorizada foram analisados de acordo com a média obtida dos três valores da glicemia coletados durante o exame. Estudos semelhantes são descritos na literatura, porém sem haver concordância nos métodos adotados para a obtenção da glicemia materna^{57,60,61,62}.

A introdução dos sistemas computadorizados, permitindo estudo detalhado de aspectos singulares da FCF, possibilita o surgimento de informações sobre a atividade

cardíaca fetal e sua resposta de acordo com alterações advindas do organismo materno. As alterações causadas pelo diabetes mellitus na paciente gestante envolvem diversos aspectos principalmente pelo fato de essa doença cursar com repercussões sistêmicas e com resultados catastróficos quando do seu descontrole, durante a gestação, o que foi amplamente observado nos anos que antecederam o uso da insulina¹.

O aparecimento de estudos com cardiotocografia computadorizada nessas pacientes^{58,59,60,61,62,63,64,65} decorre possivelmente da necessidade de se conhecer com detalhes as reações do organismo fetal, visto que não há concordância na literatura quanto ao seguimento da vitalidade em gestantes diabéticas⁴⁹.

O papel das proteínas transportadoras de glicose tem sido objeto de estudos^{31,32} e muitos aspectos obscuros ainda necessitam de elucidação para melhor compreensão de como o feto é exposto a episódios agudos de hiperglicemia e como é a resposta da FCF nessas situações. A importância da glicemia materna sobre o desenvolvimento da macrosomia fetal em gestantes diabéticas, com o controle glicêmico satisfatório, ou o aparecimento de fetos com restrição de crescimento de causa desconhecida podem ser melhor compreendidos quando forem realizadas pesquisas sobre o papel das proteínas transportadoras na placenta^{33,34}.

É possível que a maior oferta de glicose ao feto, pela atuação das proteínas transportadoras, possa favorecer a alteração abrupta e aguda da glicemia fetal³⁴, favorecendo a acidose fetal grave e até o óbito súbito. Essas alterações no transporte

da glicose podem não estar relacionadas com o estrito controle do perfil glicêmico da gestante diabética, no terceiro trimestre, mas, talvez, ao necessário controle desde a concepção.

A presente investigação bem como os demais trabalhos da literatura procuram esclarecer as relações entre a glicemia materna e sua repercussão sobre o organismo fetal. Diante dos vários fatores envolvidos, nota-se a importância de novas investigações, possibilitando o desenvolvimento de linhas de pesquisa, tanto em gestantes diabéticas quanto nas gestantes normais, a fim de que o acompanhamento, a conduta e os exames realizados, durante o pré-natal, possam, cada vez mais, serem aperfeiçoados.

Conclusões

O presente estudo, realizado em gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional, analisou os parâmetros da cardiotocografia computadorizada e a influência dos níveis glicêmicos na FCF, permitindo as seguintes conclusões:

- ✓ A média glicêmica acima de 100mg/dL e 120 mg/dL apresentou associação com elevação da FCF basal;
- ✓ A média glicêmica no exame apresentou correlação negativa com o número de acelerações transitórias (acima de 10 bpm e de 15 bpm)
- ✓ A média glicêmica acima de 120 mg/dL apresentou associação com a redução da variação de curto prazo da FCF.
- ✓ A média glicêmica no exame apresentou correlação negativa com a variação de curto prazo.

Anexos

Anexo 1 – Aprovação do projeto de pesquisa pela CAPPesq

<p>HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO CAIXA POSTAL, 3471 – SÃO PAULO - BRASIL</p>
<p>DIRETORIA CLÍNICA</p>	
<p><u>Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa</u></p>	
<p><i>APROVAÇÃO</i></p>	
<p>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 16.07.03, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 465/03, intitulado: "Efeitos dos níveis glicêmicos nos padrões da frequência cardíaca fetal avaliada pela cardiotocografia computadorizada em gestantes com diabetes melito" apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.</p>	
<p>Pesquisador(a) Responsável: PROFA. DRA. ROSELI MIEKO YAMAMOTO NOMURA</p>	
<p>CAPPesq, 16 de Julho de 2003.</p>	
<p> PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa</p>	
<p><i>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")</i></p>	

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA - EFEITOS DOS NÍVEIS GLICÊMICOS
NOS PADRÕES DA FREQUÊNCIA CARDÍACA FETAL AVALIADA
PELA CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA EM PACIENTES
COM DIABETES MELITO NA GESTAÇÃO

2. PESQUISADOR: ..VERBÊNIA NUNES COSTA
CARGO/FUNÇÃO:..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 98820
UNIDADE DO HCFMUSP: ...OBSTETRÍCIA.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO () RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ()
RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA :2 ANOS.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ;
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. desconfortos e riscos esperados;
4. benefícios que poderão ser obtidos;
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Estamos convidando você a participar desta pesquisa, onde, durante o pré-natal você será acompanhada pelos setores de endocrinopatias e vitalidade onde realizamos exames para avaliar o bem-estar do seu bebê. Para saber se o seu nível de glicose no sangue está normal ou se o diabetes está descompensado nós coletamos o sangue através de uma pequena punção no dedo. Isso já é uma rotina para muitas mães que já tinham diabetes antes de engravidar ou que se tornaram diabéticas na gravidez, pois essa é uma maneira simples de saber de a dieta e/ou a quantidade de insulina está sendo suficiente para controlar o diabetes. Quando a glicose está elevada a mãe e o bebê podem correr riscos. Quando você for fazer a cardiocotografia- o exame que registra os batimentos do coração do bebê e que é um exame que pode avaliar a saúde do bebê, nós coletaremos 3 amostras de sangue para saber se a quantidade de glicose no sangue pode alterar o resultado do exame do seu bebê. O sangue será coletado da mesma forma como você faz em casa ou no posto de saúde. Estes exames não prejudicarão você nem o seu bebê.

Em qualquer momento você pode ter os resultados dos exames feitos nesta pesquisa e tirar qualquer dúvida que aparecer sobre o tipo de exame que está sendo feito, sobre o risco deste exame fazer mal a você ou ao seu bebê, e sobre as vantagens e benefícios dos exames. Você também pode desistir a qualquer momento do seu consentimento sem prejudicar o seu atendimento neste hospital. Todos os seus dados e exames vão ser guardados em segredo, e o seu nome não aparecerá em nenhum resultado nesta pesquisa.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
 2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
 3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
 4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
 5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

VERBÊNIA NUNES COSTA Tel: 30696209

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro
1996)**

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

Anexo 3– Médias e desvios-padrão da idade gestacional no parto nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	Idade gestacional no parto (sem)	p*
	Média (DP)	
< 100 mg/dL	38,1 (1,1)	0,618
≥ 100 mg/dL	38,0 (0,7)	
< 120 mg/dL	38,1 (1,0)	0,855
≥ 120 mg/dL	38,0 (0,7)	

* Teste de Mann-Whitney U

Anexo 4- Médias e desvios-padrão do peso dos recém-nascidos e distribuição nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	Peso do recém-nascido (g)					
	Média	(DP)	p*	> 4000	≤ 4000	p**
< 100 mg/dL	3220,7	(539,0)	0,169	0 (0%)	14 (100%)	0,540
≥ 100 mg/dL	3486,0	(516,6)		3 (12,0%)	22 (88,0%)	
< 120 mg/dL	3268,5	(524,3)	0,177	1 (5,0%)	19 (95,0%)	0,605
≥ 120 mg/dL	35195	(525,9)		2 (10,5%)	17 (89,5%)	

* Teste de Mann-Whitney U, ** Teste exato de Fisher, g=grama

Anexo 5- Distribuição dos recém-nascidos de acordo com a classificação da adequação do peso nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	Adequação do peso do recém-nascido			p*
	GIG	AIG	PIG	
< 100 mg/dL	4 (28,6%)	8 (57,1%)	2 (14,3%)	0,448
≥ 100 mg/dL	6 (24,0%)	18 (72,0%)	1 (4,0%)	
< 120 mg/dL	6 (30,0%)	12 (60,0%)	2 (10,0%)	0,650
≥ 120 mg/dL	4 (21,1%)	14 (73,7%)	1 (5,3%)	

* Teste de qui-quadrado

Anexo 6 – Distribuição dos casos de acordo com os índices de Apgar de 1º e 5º minuto nos grupos classificados de acordo com a média glicêmica – HCFMUSP – Jul/2003 a Fev/2005

Média glicêmica	Índice de Apgar n(%)					
	1º min ≥ 7	1º min < 7	p*	5º min ≥ 7	5º min < 7	p*
< 100 mg/dL	12 (85,7%)	2 (14,3%)	1,0	14	0	-
≥ 100 mg/dL	22 (88,0%)	3 (12,0%)		25	0	
< 120 mg/dL	17 (85,0%)	3 (15,0%)	1,0	20	0	-
≥ 120 mg/dL	17 (89,5%)	2 (10,5%)		19	0	

* Teste exato de Fisher

Referências

1. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med.* 1949;7(5):609-16.
2. Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, Goesbelsmann UT, Lowensohn RI, Nochimson D, et al. Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, classes B to R. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129:723-32.
3. Karlsson K, Kjellmer I. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112:213-20.
4. Landon MB, Gabbe SG. Fetal surveillance in the pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol.* 1991;34:535-43.
5. Harman CR, Menticoglou SM. Fetal surveillance in diabetic pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1997;9:83-90.
6. Beard RW, Nathanielsz PW. Diabetes mellitus and the fetus. In: Gilmer MDG, Oakley NW, Persson B, editores. *Fetal Physiology and Medicine*. New York: Dekker; 1984. Cap. 7, p.211-13.
7. Martin Jr CB. Eletronic fetal monitoring; A brief summary of its development, problems and prospects. *Eur J Obstet Gynecol.* 1998;78:133-40.
8. Zugaib M, Miyadahira S, Nomura RMY, Francisco RPV. *Vitalidade fetal*. São Paulo: Atheneu; 2000. Cap. 10, p 85: cardiotocografia.

9. King T, Parer J. The Physiology of fetal heart rate patterns and perinatal asphyxia. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2000;14(3):19-39.
10. Dalton KJ, Phil D, Dawes GS, Patrick JE. The autonomic nervous system and fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;146(3):456-62.
11. Parer JT. Physiologic regulation of fetal heart rate. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 1976;5: 26-9.
12. Zugaib M. *Contribuição ao estudo do controle autonômico das funções cardiovasculares fetais e neonatais*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1980.
13. Rezende J, Montenegro CAB. *Obstetrícia fundamental*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987. Cap.5, p.74-5: Modificações do organismo materno.
14. Bocking A, Adamson L, Carmichael L, Patrick J, Probert C. Effect of intravenous glucose injection on human maternal and fetal heart rate at term. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148: 414-20.
15. Hata T, Senoh D, Makihara K, Aoki S, Hata K, Kitao M. Maternal glucose loading and fetal cardiac function in human. *Int J Gynecol Obstet*. 1990;34: 115-19.
16. Yeap BB, Russo A, Fraser RJ, Wittert GA, Horowitz M. Hyperglycemia affects cardiovascular autonomic nerve function in normal subjects. *Diabetes Care*. 1996;19(8):880-82.
17. Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*. 1982;285: 916-18.
18. Horowitz M, Fraser RJ. Disordered gastric motility in diabetes mellitus. *Diabetol*. 1994;37: 543-51.

19. Robillard JF, Sessions C, Kennedy RL, Smith F. Metabolic effects of constant hypertonic glucose infusion in well-oxygenated fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;130:199-203.
20. Phillips AF, PortePJ, Stabiasky S, Rosenkrantz TS, Raye JR. Effects of chronic hyperglycemia upon oxygen consumption in the ovine uterus and conceptus. *J Clin Invest.* 1984;74: 279-86.
21. Fiser RH, Ernberg A, Fisher DA, Oh W, Blood gas and pH changes during glucose infusion in the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115:942-45.
22. Fisher AJ, Huddleston JF. Intrapartum maternal glucose infusion reduces umbilical cord acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:765-69.
23. Hoerter JÁ, Opie LH. Perinatal changes in glycolytic function in response to hypoxia in the incubated or perfused rat heart. *Biol Neonate.* 1978;33:144-61.
24. Schimidt MR, Kristiansen SB, White P, Smerup M, Botker H E, Vogel M et al.. Glucose-insulin infusion improves cardiac function during fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:445-52.
25. Tan KH, Sabapathy A. Maternal glucose administration for facilitating tests of fetal wellbeing (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Oxford: Update Software.
26. Flynn AM, Kelly J, Matthews K, O'Connor M, Viegas O. Predictive value of, and observer variability in, several ways of reporting antepartum cardiotocographs. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89:434-40.
27. Borgotta L, Shrout PE, Divon MY. Reability and reproducibility of nonstress test readings. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:554-8.
28. Devoe L, Golde S, Kilman Y, Morton D, Shea K, Waller J. A comparison of visual analyses of intrapartum fetal heart rate tracings according to the new National Institute of Child Health and Human Development guidelines with

- computer analyses by an automated fetal heart rate monitoring system. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(2): 361-66.
29. Bracero LA, Morgan S, Byrne DW. Comparison of visual and computerized interpretation of nonstress test results in a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1254-58.
30. Beard R W, Nathanielsz P W. Fetal fat and glucose metabolism. In: Milner, RDG, editor. *Fetal Physiology and Medicine*: 2nd ed. New York: Dekker, 1984. Cap5, p.158.
31. Iiisley NP. Glucose transporters in the Human Placenta. *Placenta.* 2000;21:14-22.
32. Iiisley NP, Sellers MC, Wright RL. Glycaemic Regulation of glucose transporter expression and activity in the human placenta. *Placenta.* 1998;19:517-24.
33. Jansson T, Ekstrand Y, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:111-6.
34. Jansson T, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport and GLUT1 expression in insulin-dependent diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:163-8.
35. Briquet R. *Obstetrícia normal*. São Paulo: São Paulo editora ; 1970. Cap. VI, p.108: Fisiologia da placenta.
36. Beard R W, Nathanielsz P W. Energy and substrate requiriments for fetal and placental growth and metabolism. In: Bataglia FC, Hay WW, editores. *Fetal Physiology and Medicine*: New York: Dekker, 1984. Cap18, p.604-17.
37. Kemper V. Adaptation of glucose production and gluconeogenesis to diminishing glucose infusion in preterm infants at varying gestational ages. *Pediatr Res.* 2003;53-4:628-34.
38. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Developmental disorders of glucose metabolism in infants. *Child Care Health Dev.* 2002;28(suppl 1):45-7.

39. Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol.* 2004;9:37-47.
40. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol.* 1996;87-6:937-42.
41. Economides DL, Nicolaides KH. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestation-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160:1091-4.
42. Scoll TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation and pregnancy complications. *Am J Epidemiol.* 2001;154(6):514-20.
43. Persson B, Hansson U. Hypoglycaemia in pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1993;7(3):731-9.
44. American Diabetes Association: clinical practice recommendations. Preconception care of woman with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 (suppl 1):576-78.
45. Hiéronimus S, Cupelli C, Durand-Réville M, Bogain A, Fénichel P. Pregnancy and type 2 diabetes: which fetal prognosis?. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004;32(1):23-7.
46. American Diabetes Association: clinical practice recommendations. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2004;suppl 1:5-10.
47. Sidiqi F, James D. Fetal monitoring in type 1 diabetic pregnancies. *Early Hum Dev.* 2003;72:1-13.
48. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. The art and science of maintenance of normoglycemia in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 1996;2:130-43.

49. Kjos S L, Leung A, Henry O A, Victor M R, Paul R H, Medearis. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: Predictors of fetal distress in labor. A L. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1532-9.
50. Zugaib, M, Neto, CM. *Monitoragem fetal*, São Paulo: Roca;1981. Cap. II, p25.
51. Pillai, M, James, D. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1990;76:812-6.
52. Pardley J, Muolden M, Redman CWG. A computer system for numerical analysis of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):1095-1103.
53. Dawes G, Meir YJ, Mandruzzato GP. Computerized evaluation of fetal heart-rate patterns. *J Perinat Med.* 1994;22:491-9.
54. Landon MB, Gabbe SG. Fetal surveillance in the pregnancy complicated by diabetes mellitus. Diabetes in pregnancy. *Clin Perinatol.* 1993;20(3):549-560.
55. Devoe LD, Youssef AA, Castillo RA, Croom CS. Fetal biophysical activities in third-trimester pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(2):298-305.
56. Reece EA, Hagay Z, Roberts AB, DeGennaro N, Homko CJ, Connolly-Diamond M, et al. Obstetrics: fetal doppler and behavioral responses during hypoglycemia induced with the insulin clamp technique in pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1):151-5.
57. Björklund AO, Adamson UKC, Almström NHH, Enocksson EA, Gennser GM, Lins PES, et al. Effects of hypoglycaemia on fetal heart activity and umbilical artery doppler velocity waveforms in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:413-20.
58. Weiner Z, Thaler I, Farmakides G, Barnhard Y, Maulik D, Divon MY. Fetal heart rate patterns in pregnancies complicated by maternal diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;70:111-5.

59. Tincello DG, El-Sapagh KM, Walkinshaw SA. Computerised analysis of fetal heart rate recordings in patients with diabetes mellitus: the Dawes-Redman criteria may not be valid indicators of fetal well-being. *J Perinat Med*. 1998;26:102-6.
60. Zimmer EZ, Paz Y, Goldstick O, Beloosesky R, Weiner Z. Computerized analysis of fetal heart rate after maternal glucose ingestion in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93:57-60.
61. Serra-Serra V, Camara R, Sarrión P, Jarenõ M, Cervera J, Bellver J, et al. Effects of prandial glycemic changes on objective fetal heart rate parameters. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(11):953-57.
62. Tincello DG, White S, Walkinshaw SA.. Computerised analysis of fetal heart rate recordings in maternal type I diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(8):853-7.
63. Nomura RMY. *Cardiotocografia computadorizada em gestações com diabetes melito pré-gestacional: correlação com recém-nascidos grandes para a idade gestacional e com a acidemia no nascimento* [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
64. Weissman A, Goldstick O, Geva A, Zimmer EZ. Computerized analysis of fetal heart rate indices during oral glucose tolerance test. *J Perinat Med*. 2003;31:302-6.
65. Rouzi-Berretta A, Piazze JJ, Cosmi E, Cerekja A, Kashami A, Anceschi MM. Computerized cardiotocography parameters in pregnant women affected by pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2004;32:426-9.
66. Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hanks GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. Applenton & Lange; 1997. Cap. 52, p 1059: Diabetes.
67. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87:163.

68. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32-260.
69. Joyner NT, Smoak IW. In vivo hyperglycemia and its effect on Glut-1 expression in the embryonic heart. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(7):438-48.
70. Hayati AR, Cheah FC, Yong JF, Tan AE, Norizah WM. The role of insulin-like growth factor I (IGF-I) in neonatal outcome. *J Clin Pathol*. 2004;57(12):1299-301.
71. Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, McIntyre HD, Oats JJ. Cardiac function in fetuses of poorly-controlled pre-gestational diabetic pregnancies – a pilot study. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;56(2):113-6.
72. Lisowski LA, Verheijen PM, De smedt MM, Visser GH, Meijboom EJ. Altered fetal circulation in type-1 diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):365-9.
73. Bastos AM. *Diabetes e gravidez: critério de avaliação do controle glicêmico materno e suas repercussões perinatais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1997.
74. Zugaib M, Monaci J, Toma O, Sancovski M, Neme B. Excursão de 24 horas e ritmo diurno da glicemia em gestantes normais próximas do termo. *Rev Paul Med*. 1985;103(1):7-10.
75. Gillmer MDG, 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;3:399-404.
76. 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;156:1089-95.
77. Al-Najashi SS. Control of gestational diabetes. *Int J Gynecol Obstet*. 1995;49:131-5.

78. American College of Obstetricians and gynecologists. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 1995;48:331-9.
79. Mirghani HM, Weerasinghe S, Al-Awar S, Abdulla L, Ezimokhai M. The effect of intermittent maternal fasting on computerized fetal heart tracing. *J Perinatol.* 2005;25(2):90-2.
80. Bellver J, Perales A, Maiques V, Serra V. Can antepartum computerized cardiotocography predict the evolution of intrapartum acid-base status in normal fetuses? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(3):267-71.
81. Anceschi MM, Rouzi-Berretta A, Piazze JJ, Cosmi E, Cerekja A, Meloni P, et al. Computerized cardiotocography in the management of intrauterine growth restriction associated with doppler velocimetry alterations. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;86(3):365-70.
82. Anceschi MM, Piazze JJ, Vozzi G, Rouzi-Berretta A, Figliolini C, Vigna R et al. Antepartum computerized CTG and neonatal acid-base status at birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;65(3):267-72.