ANDRÉIA DAVID SAPIENZA

**Fatores preditores do uso de insulina em pacientes
com diabetes melito gestacional diagnosticado
pelo teste de tolerância à glicose oral de 100 gramas**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Mestre em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco

São Paulo

2009

*Dedico essa dissertação a **Murilo e Pedro**,
duas grandes paixões da minha vida,
inspiração diária para seguir em frente.*

A meus pais **Fátima** e **João Maurício**, por serem os grandes mestres da minha vida, me guiando e apoiando em todas as situações com delicadeza e sensibilidade, por me ajudarem a me tornar uma pessoa cada dia melhor.

A meu irmão **Leonardo**, pelo exemplo de capacidade e integridade, pelo carinho e companheirismo de toda a vida.

Aos que se tornaram minha família **Gabriela**, **Marília**, **Coelho**, **Juliana**, **Maurício**, **Jader**, **Carla** e a mais nova **Olívia**, por fazerem de meus dias mais alegres e cheios de vida, por me acolherem com carinho e compreensão.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, pelo apoio à minha carreira médica, pela confiança em mim depositada em tantas situações e pelas oportunidades oferecidas de crescimento intelectual e acadêmico.

À **Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, pessoa de grandes virtudes, por ser responsável em grande parte pelo êxito dessa dissertação, por ser uma líder admirável, por ter o dom de orientar com simplicidade e eficiência e, principalmente, pela grande amizade cultivada.

Aos doutores **Roberto Eduardo Bittar, Pedro Paulo Pereira e Maria Rita Bortolotto**, pelas fundamentais contribuições realizadas no momento da qualificação, pelo cuidado e dedicação dispensados ao engrandecimento da presente dissertação, pela participação intensa em minha formação e pela amizade.

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Carlos Alberto Maganha**, por ter sido responsável pelos meus primeiros passos no universo das endocrinopatias, pelo exemplo de grande profissional e por ter estruturado com tanto zelo o setor do qual faço parte.

À grande amiga e companheira de trabalho **Thatianne Coutheux Trindade**, pelas contribuições ao longo da confecção da dissertação, pelo jeito doce e meigo de cuidar das gestantes e de mim.

À querida amiga **Renata Lopes Ribeiro** por todos os momentos alegres que me proporciona no trabalho e na vida, pelo carinho que demonstra constantemente a mim e minha família.

Ao amigo de todas as horas **Felipe Fittipaldi**, por estar ao meu lado nos momentos bons e difíceis e por me dar a oportunidade de enxergar o mundo com outras cores.

A **Dra. Eliane Aparecida Alves**, pela amizade carinhosa e pela participação constante em minha formação e minha vida.

Ao **Dr. Eduardo Sérgio Valério Borges da Fonseca**, por dividir seus conhecimentos estatísticos e acadêmicos, pela motivação e pelo generoso coração.

Ao **Prof. Dr. Bussâmara Neme**, pelo exemplo de vida, de energia, de luta.

Aos amigos e colegas de trabalho e pós-graduação **Karen Cristine Abrão, Cristiane Ortigosa, Lisandra Stein Bernardes, Carolina Hoffmeister, Marcelo**

Costa de Barros, pelo valioso apoio nas tarefas diárias e pela participação assistencial das gestantes.

À secretária **Inez Muras Fuentes Jazra**, pelo auxílio constante na organização da documentação de pós-graduação e pela amizade, o que torna nossos dias mais leves.

A **Alan Garcia**, pela imprescindível contribuição com a programação e o aperfeiçoamento dos sistemas informatizados, sem o qual seria muito mais árduo o processo de coleta de dados.

A todo **corpo clínico da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP**, que contribuíram individual ou coletivamente para o acompanhamento exemplar das gestantes, porque nada podemos sozinhos.

À **equipe de enfermagem e da administração da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP**, pelo auxílio diário e pelo companheirismo, que torna essa uma instituição de excelência.

Aos **colegas Médicos Residentes**, por toda participação nos atendimentos das gestantes diabéticas e por estimularem o crescimento desse Hospital Escola.

A **todas as gestantes**, que fizeram parte do estudo e que são acompanhadas pelo Setor de Endocrinopatias e Gestação do HC-FMUSP, por serem a razão de nosso empenho na construção de um serviço cada vez melhor.

Só o que está morto não muda!
Repito por pura alegria de viver:
A salvação é pelo risco,
Sem o qual a vida não vale a pena!!!"

Clarice Lispector

Essa dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva e Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Página

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

RESUMO / SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
2. PROPOSIÇÃO	19
3. MÉTODO	21
3.1. Casuística	22
3.2. Método	22
3.2.1. Seleção das pacientes	22
3.2.1.1. Critérios de Inclusão	22
3.2.1.2. Critérios de Exclusão	23
3.2.1.3. Cálculo do tamanho amostral	23
3.2.2. Coleta de dados e acompanhamento das gestantes	24
3.2.2.1. Sistematização da coleta de dados (banco de dados e prontuário)	24
3.2.2.2. Diagnóstico de Diabetes Melito Gestacional	25
3.2.2.3. Seguimento Pré-Natal	27
3.2.2.4. Dieta e Exercícios	29
3.2.2.5. Controle Glicêmico	30
3.2.2.6. Terapêutica Insulínica	32
3.2.2.7. Parto, recém-nascido e puerpério	33
3.3. Análise estatística dos resultados	34
3.3.1. Seleção de grupos	34
3.3.2. Análise estatística univariada para avaliação dos fatores associados ao uso de insulina	35

3.3.3. Análise estatística pelo modelo de regressão	
logística para avaliação dos fatores preditores	
do uso de insulina.....	37
3.4. Caracterização da população estudada.....	38
4. RESULTADOS	41
4.1. Análise estatística univariada para avaliação	
dos fatores associados ao uso de insulina.....	42
4.1.1. Quanto às características físicas.....	42
4.1.2. Quanto aos antecedentes familiares e pessoais.....	44
4.1.3. Quanto aos antecedentes obstétricos.....	45
4.1.4. Quanto às características da gestação atual.....	47
4.1.4.1. Achados clínicos.....	47
4.1.4.2. Achados fetais / obstétricos.....	48
4.1.4.3. Achados laboratoriais.....	50
4.2. Análise estatística pelo modelo de regressão	
logística para avaliação dos fatores preditores	
do uso de insulina.....	55
5. DISCUSSÃO	69
5.1. Análise dos aspectos metodológicos do estudo.....	70
5.2. Análise dos resultados.....	74
5.3. Aplicabilidade prática dos resultados e perspectivas futuras.....	83
6. CONCLUSÕES	85
7. ANEXOS.....	88
ANEXO I: Formulário para perfil glicêmico.....	89
ANEXO II: Resultados obstétricos e perinatais	
dos grupos de estudo.....	91
ANEXO III: Aprovação do protocolo de pesquisa pela CAPPesq.....	97
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ACOG	<i>American College of Obstetrics and Gynecology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AF	Antecedente Familiar
DM	Diabetes Melito
DMG	Diabetes Melito Gestacional
exp	exponencial
GIG	Grande para Idade Gestacional
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	hemoglobina
HbA1c	hemoglobina glicada
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Hp	haptoglobina
Hp1	haptoglobina 1
Hp2	haptoglobina 2
HU	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
ILA	Índice de Líquido Amniótico
IMC	Índice de Massa Corpórea
Kcal/Kg	quilocaloria por quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
mg/dL	miligramas por decilitro
MODY	<i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>
NDDG	<i>National Diabetes Data Group</i>
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
p ou P	probabilidade

PIG	Pequeno para Idade Gestacional
SILOG	Sistema Informatizado de Laudos da Obstetrícia e Ginecologia
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TTGO-75g	Teste de Tolerância à Glicose Oral de setenta e cinco gramas
TTGO-100g	Teste de Tolerância à Glicose Oral de cem gramas
UI	unidades internacionais
UI/Kg	unidades internacionais por quilograma

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 – Fatores de risco clínico que indicam a realização do TTGO-100g para diagnóstico de DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	26
Tabela 2 – Características do peso fetal pela ultra-sonografia mais próxima do momento do diagnóstico de DMG nos grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	40
Tabela 3 – Características do percentil de peso fetal pela ultra-sonografia mais próxima do momento do diagnóstico de DMG nos grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	40
Tabela 4 – Características e análise da variável idade materna nos grupo estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	43
Tabela 5 – Características e análise do IMC pré-gestacional (como variável contínua) nos grupo estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	43
Tabela 6 – Características e análise do IMC pré-gestacional (como variável categorizada para presença de obesidade) nos grupo estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	43
Tabela 7 – Distribuição dos fatores relacionados aos antecedentes familiares e pessoais das gestantes nos dois grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	44
Tabela 8 – Distribuição dos fatores relacionados aos antecedentes familiares e pessoais das gestantes nos dois grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	46

Tabela 9 – Apresentação das medidas de tendência central e de dispersão da idade gestacional de ambos os grupos no momento do diagnóstico de DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	47
Tabela 10 – Frequência e distribuição de gestações gemelares nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	48
Tabela 11 – Apresentação das medidas de tendência central e dispersão do Índice de Líquido Amniótico (ILA) nos grupos estudados, na ocasião do diagnóstico de DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	49
Tabela 12 – Frequência e distribuição das anormalidades do ILA presente nas gestações complicadas por DMG nos dois grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	49
Tabela 13 – Frequência e distribuição do número de valores anormais no TTGO-100g nos dois grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	52
Tabela 14 – Frequência e distribuição da glicemia de jejum do TTGO-100g nos dois grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	53
Tabela 15 – Apresentação das medidas de tendência central e de dispersão dos parâmetros glicêmicos laboratoriais e sua associação com uso de insulina em gestantes com DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	54
Tabela 16 - Resultados da análise das variáveis com significância estatística pelo modelo de Regressão Logística para predição do uso de insulina em gestantes com DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	56

Tabela 17 - Resultados da análise das variáveis categóricas do TTGO-100g pelo modelo de Regressão Logística para predição do uso de insulina em gestantes com DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	57
Tabela 18 - Resultados da análise das variáveis contínuas do TTGO-100g pelo modelo de Regressão Logística para predição do uso de insulina em gestantes com DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	58
Tabela 19 - Resultados da análise de obesidade, antecedente familiar de DM e número de valores anormais no TTGO-100g pelo modelo de Regressão Logística para o cálculo da probabilidade do uso de insulina – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	59
Tabela 20 – Cálculo da probabilidade do uso de insulina em gestantes com DMG de acordo com fatores obesidade, antecedente familiar e número de valores anormais no TTGO-100g – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	60
Tabela 21 - Resultados da análise de obesidade, antecedente familiar de DM, número de valores anormais no TTGO-100g e HbA1c pelo modelo de Regressão Logística para o cálculo da probabilidade do uso de insulina – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	62
Tabela 22 - Resultados da análise de obesidade, antecedente familiar de DM e valor da glicemia de jejum do TTGO-100g pelo modelo de Regressão Logística para o cálculo da probabilidade do uso de insulina – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	64

Tabela 23 - Resultados da análise de obesidade, antecedente familiar de DM, número de valores anormais no TTGO-100g e hemoglobina glicada pelo modelo de Regressão Logística para o cálculo da probabilidade do uso de insulina – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	66
Tabela 24 – Exemplo de escores correspondentes às curvas de probabilidade do gráfico 11 – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	67
Tabela 25 – Predição dos casos de gestantes que usaram e que não usaram insulina para controle glicêmico do DMG, segundo os quatro modelos analisados (“cut value” = 0,3) – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	68
Tabela 26 – Característica da idade gestacional ao nascimento nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	92
Tabela 27 – Característica do peso ao nascimento nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	93
Tabela 28 – Apresentação dos grupos de estudo quanto aos dados de Apgar dos recém-nascidos – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	94
Tabelas 29 – Distribuição das complicações neonatais nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	95
Tabela 30 – Distribuição do tempo de internação dos recém-nascidos no berçário nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	95

LISTA DE GRÁFICOS

Página

Gráfico 1 – Distribuição da forma de rastreamento de DMG na população estudada – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)....	38
Gráfico 2 – Distribuição da indicação de insulinoterapia em diabéticas gestacionais – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	39
Gráfico 3 – Distribuição dos valores de TTGO-100g anormais na população estudada – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)....	51
Gráfico 4 – Representação gráfica das probabilidades previstas para uso de insulina, de acordo com o primeiro modelo de análise – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	61
Gráfico 5 – Representação da probabilidade do uso de insulina de acordo com o valor da hemoglobina glicada, escalonada para presença ou ausência de obesidade e de antecedente familiar de DM – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	63
Gráfico 6 - Representação da probabilidade do uso de insulina de acordo com o valor da glicemia de jejum do TTGO-100g, escalonada para presença ou ausência de obesidade e de antecedente familiar de DM – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	65
Gráfico 7 – Exemplo de representação da probabilidade do uso de insulina, de acordo com o valor da glicemia de jejum do TTGO-100g, escalonada para presença ou ausência de obesidade e de antecedente familiar de DM, considerando valores de hemoglobina glicada de 5% e 6% – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	67

Gráfico 8 – Distribuição dos tipos de parto nos diferentes grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	91
Gráfico 9 – Distribuição de partos prematuros, de termo e pós-data nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	92
Gráfico 10 – Distribuição da classificação do peso dos recém-nascidos nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	94
Gráfico 11 – Distribuição dos resultados do TTGO-75g após o período puerperal – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	96

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1 – Formulário para controle ambulatorial da glicemia capilar de ponta de dedo, padronizado pelo Setor de Endocrinopatias e Gestação – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	103
Figura 2 – Exemplos de controle glicêmico satisfatório com dieta e exercícios físicos e não satisfatório, indicando o uso de insulina – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008).....	104

RESUMO

SAPIENZA AD. **Fatores preditores do uso de insulina em pacientes com diabetes melito gestacional diagnosticado pelo teste de tolerância à glicose oral de 100 gramas** [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 131p.

Objetivo: O objetivo desse estudo foi identificar a associação entre fatores clínicos e laboratoriais com o uso de insulina em gestantes com DMG no momento do diagnóstico e analisar os possíveis fatores preditores do uso de insulina. **Método:** Foram estudadas, de forma retrospectiva, 294 pacientes com diabetes melito gestacional (DMG) diagnosticado por meio do teste de tolerância à glicose oral de 100 gramas (TTGO-100g) entre 24 e 33 semanas completas de gestação, cujo seguimento pré-natal foi realizado ambulatorialmente pelo setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1 de julho de 2002 a 30 de junho de 2008. Os seguintes fatores clínicos e laboratoriais, que pudessem estar associados ao uso de insulina para controle glicêmico, foram analisados: idade materna, obesidade pré-gestacional - índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 Kg/m², antecedente familiar de diabetes melito (DM), tabagismo, hipertensão arterial, uso de corticosteróides sistêmicos, antecedente obstétrico de DMG e de macrosomia fetal, nuliparidade, multiparidade, antecedente obstétricos de natimortos e neomortos, idade gestacional no momento do diagnóstico, gemelidade, índice de líquido amniótico (ILA) aumentado - ILA ≥ 18 cm, polidrâmnio (ILA ≥ 25 cm), número de valores anormais do TTGO-100g, glicemia de jejum anormal no TTGO-100g - glicemia de jejum ≥ 95 mg/dL; média das quatro glicemias aferidas no TTGO-100g; valor da glicemia de jejum, de 1^a, 2^a e 3^a horas do TTGO-100g e hemoglobina glicada (HbA1c). A associação entre cada fator e a necessidade de insulinoterapia foi analisada individualmente (χ^2 de Pearson / teste exato de Fisher e teste t de Student). O modelo de regressão logística para a análise multivariada foi usado para prever a probabilidade desses fatores em relação ao uso de insulina. **Resultados:** Das 294 pacientes avaliadas, 39,8% (117/294) necessitaram de insulinoterapia para controle glicêmico. Observou-se correlação positiva entre o uso de insulina e obesidade pré-gestacional, antecedente familiar de DM, hipertensão arterial, antecedente obstétrico de DMG e de macrosomia fetal, número de valores anormais no TTGO-100g, glicemia de jejum ≥ 95 mg/dL no TTGO-100g; média das quatro glicemias aferidas no TTGO-100g; valor da glicemia de jejum, de 1^a, 2^a e 3^a horas do TTGO-100g e HbA1c pela análise univariada ($P < 0,05$). Na análise do modelo de regressão logística foram desenvolvidos dois modelos que incluíam os seguintes fatores preditores do uso de insulina: obesidade pré-gestacional, antecedente familiar de DM, número de valores anormais no TTGO-100g (só modelo 1) e valor da glicemia de jejum do TTGO-100g (só modelo 2). Os dois primeiros modelos foram novamente analisados, incluindo-se a variável HbA1c para verificação de sua contribuição na predição do uso de insulina. Curvas de probabilidade e escores foram construídos com base nas quatro combinações de fatores preditores. **Conclusões:** É possível estimar a probabilidade do uso de insulinoterapia para controle glicêmico em gestantes com DMG por meio de IMC pré-gestacional, antecedente familiar de DM, número de valores anormais do TTGO-100g, valor da glicemia de jejum no TTGO-100g e da HbA1c.

Descritores: diabetes gestacional, intolerância à glucose, teste de tolerância a glucose, insulina, gravidez de alto risco, modelos logísticos

SUMMARY

SAPIENZA AD. **Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus diagnosed by the 100-g/3-h oral glucose tolerance test** [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 131p.

Objective: To determine the association between clinical and laboratory parameters and insulin requirement in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus (GDM), and to evaluate possible factors predicting the need for insulin therapy. **Methods:** A total of 294 patients with GDM diagnosed by the 100-g/3-h oral glucose tolerance test (OGTT) between 24 and 33 complete weeks of gestation were retrospectively studied. These patients were under prenatal follow-up at the Obstetric Clinic of the University of Sao Paulo School of Medicine (HC-FMUSP) between July 1, 2002 and June 30, 2008. The clinical and laboratory factors which could be associated to the need for insulin therapy were analyzed: maternal age, prepregnancy obesity – body mass index (BMI) ≥ 30 Kg/m², family history of diabetes mellitus (DM), smoking, hypertension, use of systemic corticosteroids, prior GDM, prior fetal macrosomia, nulliparity, multiparity, prior stillbirth, prior neonatal death, gestational age at diagnosis of GDM, multiple pregnancy, elevated amniotic fluid index (AFI) – AFI ≥ 18 cm, polyhydramnios (AFI ≥ 25 cm), number of abnormal 100-g/3-h OGTT values, 100-g/3-h OGTT fasting plasma glucose ≥ 95 mg/dL, mean of the four 100-g/3-h OGTT values, 100-g/3-h OGTT fasting/one/two/three plasma glucose values, and glycated hemoglobin (HbA1c). The association between each factor and the need for insulin therapy was then analyzed individually (Pearson's chi-square/Fisher's exact or Student *t* test). The performance of these factors to predict the probability of insulin therapy was estimated using a logistic regression model. **Results:** Among the 294 patients studied, 39.8% (117/294) required insulin for glycemic control. Univariate analysis showed a positive correlation between insulin therapy and prepregnancy obesity, family history of diabetes, hypertension, prior GDM, prior fetal macrosomia, number of abnormal 100-g/3-h OGTT values, 100-g/3-h OGTT fasting plasma glucose ≥ 95 mg/dL, mean of the four 100-g/3-h OGTT values, 100-g/3-h OGTT fasting/one/two/three plasma glucose values, and HbA1c ($P < 0.05$). Two logistic regression models were developed and included the following parameters: prepregnancy obesity, family history of diabetes, number of abnormal 100-g/3-h OGTT values (just model 1) and 100-g/3-h OGTT fasting plasma glucose (just model 2). The two first models were analysed another time including the variable HbA1c to verify its contribution on prediction of the need for insulin therapy. Probability curves and scores were constructed based on the four combinations of predictive factors. **Conclusions:** The probability of insulin therapy can be estimated in pregnant women with GDM based on prepregnancy obesity, family history of diabetes, number of abnormal 100-g/3-h OGTT values, 100-g/3-h OGTT fasting plasma glucose, and HbA1c concentration.

Keywords: gestational diabetes, glucose intolerance, glucose tolerance test, insulin, high risk pregnancy, logistic model

INTRODUÇÃO

1

1. INTRODUÇÃO

Muitas facetas do diabetes melito gestacional (DMG) vêm sendo estudadas ao longo das duas últimas décadas e, embora muito já se tenha desvendado, ainda restam dúvidas cruciais relacionadas à definição, rastreamento, diagnóstico e tratamento dessa doença.

A definição de DMG contempla todo e qualquer tipo de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez⁽¹⁾. É importante ressaltar que essa definição inclui diferentes graus de intolerância à glicose ou hiperglicemia, diagnosticados por critérios diversos e em qualquer idade gestacional. Acredita-se, portanto, que essa doença apresente um amplo espectro de gravidade, que deve se correlacionar com os resultados perinatais⁽²⁾ e com o risco de desenvolvimento de diabetes melito (DM) tipo 2 ao longo da vida da mulher⁽³⁾.

Trata-se de intercorrência clínico-obstétrica, cuja prevalência varia amplamente de acordo com a população estudada e com os critérios diagnósticos adotados. Dados da *American Diabetes Association* (ADA) relatam desde incidências menores que 1%, em determinadas populações de índias americanas, até ocorrências de 14%, em populações de alto risco genético e ambiental⁽⁴⁾. O Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional revelou que 7,6% das gestantes do país apresentam essa intercorrência, o que a torna questão de saúde pública⁽⁵⁾.

Diagnóstico de DMG

Em relação ao diagnóstico de DMG por teste de tolerância à glicose oral, em um de seus primeiros trabalhos realizado em 1964, O'Sullivan e Mahan adotam critérios baseados no risco de desenvolvimento de DM tipo 2 após a gravidez para a determinação de intolerância à glicose durante a gestação⁽⁶⁾. Três décadas depois, Carpenter e Coustan propõem novos critérios diagnósticos para DMG, em razão da nova técnica de dosagem da glicemia venosa. A partir desse momento, a aferição plasmática da glicemia passa a ser realizada pelo método enzimático e deixa-se de utilizar a técnica de Somogyi-Nelson, que superestima o valor da glicemia⁽⁷⁾. A mudança dos valores de referência para diagnóstico de DMG baseia-se, portanto, apenas em questões técnicas laboratoriais⁽⁸⁾. Embora não haja perspectivas atuais de mudança em tais critérios, questiona-se o fato do diagnóstico não ser baseado no risco de acometimento fetal, o que seria mais adequado aos objetivos terapêuticos⁽⁹⁾.

O diagnóstico de DMG pode ser realizado por glicemia aleatória, glicemia de jejum ou teste de tolerância à glicose oral. Diagnósticos realizados em idades gestacionais muito precoces ou por meio de glicemias de jejum acima dos valores de referência remetem a intolerância à glicose ou DM prévios à gestação e deveriam, por isso, acompanhar-se de seguimento pré-natal semelhante aos casos de DM tipo 1 ou tipo 2, em razão do risco de malformações fetais causadas pela hiperglicemia na primeira metade da gravidez⁽¹⁰⁾. As últimas recomendações da ADA determinam que glicemias de jejum maiores ou iguais a 100 mg/dL já são consideradas intolerância à glicose e, durante a gestação, poderiam ser reconhecidas como uma das formas de diagnóstico de DMG⁽¹¹⁾.

No entanto, a grande maioria das mulheres com DMG serão diagnosticadas por teste de tolerância à glicose oral com sobrecarga de 75 ou 100 gramas (TTGO-75g ou TTGO-100g) no início do terceiro trimestre de gravidez. Os dois tipos de teste são atualmente considerados com igual validade, mas os critérios e valores diagnósticos diferem segundo a experiência de cada grupo de estudo, sendo motivo de persistentes controvérsias. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza a utilização do TTGO-75g e considera o diagnóstico presente nas ocasiões em que a glicemia de jejum é maior ou igual a 110 mg/dL e/ou a glicemia após duas horas da sobrecarga apresenta-se maior ou igual a 140 mg/dL⁽¹²⁾. Os mesmos critérios estão presentes nas recomendações atuais do Ministério da Saúde (MS)⁽⁵⁾.

Outros grupos, como o *National Diabetes Data Group* (NDDG) e a ADA, consideram o diagnóstico de DMG, realizado com qualquer um dos testes, nas situações em que dois ou mais valores de glicemia apresentam-se iguais ou acima das referências recomendadas: jejum ≥ 95 mg/dL; 1ª hora ≥ 180 mg/dL; 2ª hora ≥ 155 mg/dL e 3ª hora ≥ 140 mg/dL^(1, 11, 13). Importante salientar que o TTGO-75g é exame realizado com até duas horas após a sobrecarga, o que altera consideravelmente a sensibilidade e a especificidade do método, se comparados os critérios diagnósticos da OMS com os da ADA, no qual são necessários dois de três valores anormais, em níveis mais elevados de glicemia.

As diferenças anteriormente citadas dificultam, e por vezes impedem, a comparação entre os resultados dos diversos estudos da literatura médica mundial, uma vez que modificam a prevalência da doença, indicam tratamento para níveis de hiperglicemia divergentes e preconizam condutas diferentes para o mesmo grau de intolerância à glicose.

Repercussões do DMG

Mesmo considerando-se as dificuldades e divergências acima referidas, sabe-se que gestações que cursam com DMG, quando não tratadas, apresentam aumento considerável do risco de complicações perinatais. Em 2005, Langer *et al.* estudam os desfechos perinatais de gestantes com DMG não-tratado e os comparam com os resultados de gestantes tratadas e de gestantes sem a doença. Nesse trabalho, os autores observam risco relativo duas a três vezes maior de ocorrência de fetos macrossômicos ou grandes para idade gestacional (GIG), 10 vezes maior para hipoglicemia e eritrocitose neonatais e, aproximadamente, quatro vezes maior para desconforto respiratório e hiperbilirrubinemia neonatais no grupo não-tratado. A ocorrência de distocia de biacromial durante o trabalho de parto apresenta-se quatro vezes mais freqüente nesse mesmo grupo, quando comparado ao grupo tratado e ao grupo sem doença⁽¹⁴⁾.

No mesmo ano, Crowther *et al.* encontram resultados semelhantes em relação ao maior risco de fetos macrossômicos e de distocia de biacromial durante o parto de gestantes com diagnóstico de intolerância à glicose⁽¹⁵⁾, segundo os critérios da OMS⁽¹⁶⁾.

Em 2008, por meio de trabalho prospectivo, controlado e multicêntrico, Metzger *et al.* concluem que mesmo níveis mais leves de hiperglicemia podem gerar resultados perinatais adversos e que, por essa razão, devem ser diagnosticados e tratados. Referem ainda que o risco observado dessas complicações é proporcional, e provavelmente aumente de forma linear, aos níveis glicêmicos maternos. No entanto, os autores ainda não conseguem determinar

valores limites ou de referência da glicemia que nos permitam assegurar a partir de que ponto o risco de complicações passa a ser considerável ou não⁽²⁾.

Os riscos decorrentes do surgimento de DMG não se limitam ao período perinatal. Estima-se que aproximadamente 10% a 30% dessas mulheres desenvolverão algum grau de intolerância à glicose no pós-parto⁽¹⁷⁾ e que 15% a 70% apresentarão diagnóstico de DM tipo 2 nos cinco a doze anos subsequentes⁽¹⁸⁾. Recém-nascidos de gestantes com DMG também apresentam risco aumentado para obesidade⁽¹⁹⁾ e intolerância à glicose ao longo de sua infância e adolescência⁽²⁰⁾, bem como na vida adulta^(20, 21).

Em razão da elevada prevalência da doença e na tentativa de minimizar riscos de complicações perinatais e de prevenir a ocorrência de DM tipo 2, os esforços mundiais para o diagnóstico e tratamento dessa enfermidade não têm sido escassos.

Tratamento do DMG

O objetivo principal do tratamento do DMG é garantir níveis glicêmicos maternos normais e estáveis, que mais se aproximem da fisiologia metabólica da gestante sem doença. A hiperglicemia materna gera hiperglicemia fetal, uma vez que o transporte de glicose ocorre por difusão facilitada através da placenta. O excesso de substrato no sangue fetal acarreta uma série de modificações metabólicas, entre elas: aumento do estresse oxidativo tecidual; hiperinsulinismo, com conseqüente anabolismo e aumento dos depósitos de gordura; hipoxia crônica, pelo maior consumo de oxigênio para metabolização de gordura e pela maior massa corpórea; aumento da glicação da hemoglobina fetal, deslocando o equilíbrio

de dissociação e aumentando sua afinidade por oxigênio; e hipertrofia miocárdica, em razão do aumento da carga metabólica e do peso fetal⁽²²⁾.

O conhecimento da fisiopatologia da doença permite alcançar resultados perinatais favoráveis baseados no controle da glicemia materna. Já é amplamente difundido o fato de que o sofrimento fetal causado pelo DMG é passível de prevenção e remediado pela manutenção do controle glicêmico rigoroso, mas é pouco previsível por métodos hemodinâmicos e biofísicos de avaliação e vigilância da vitalidade fetal^(23, 24).

O tratamento do DMG inclui medidas dietéticas, exercícios físicos, automonitorização glicêmica e terapia medicamentosa, quando necessária. Inicia-se com mudanças de hábitos e estilo de vida, por meio de introdução de dieta direcionada para intolerância a carboidratos e de exercícios físicos. A dieta desejada para controle glicêmico objetiva a oferta adequada de nutrientes para as demandas maternas e fetais. As necessidades nutricionais diárias durante a gestação são similares para mulheres com e sem DMG. As recomendações atuais da ADA e do *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) recomendam terapia nutricional, enfatizando escolhas alimentares que promovam o adequado ganho de peso e a normoglicemia sem cetonúria, com restrição energética para gestantes obesas^(25, 26).

Entretanto, dispõem-se apenas de recomendações dietéticas de bom senso, mas sem evidências científicas. Muitas dúvidas ainda pairam a respeito da quantidade calórica diária mais adequada, da distribuição de macronutrientes, dos tipos de carboidratos e gorduras a serem ingeridos e do ganho de peso ideal,

específicos para essas gestantes. Estudos atuais mostram controvérsias sobre esses tópicos, não permitindo conclusões definitivas até o presente momento⁽²⁷⁻²⁹⁾.

As pesquisas no campo da dietética em DMG são ainda iniciais e utilizam diferentes métodos e parâmetros de avaliação, o que não permite comparação entre os resultados obtidos. É possível, ainda, haver divergências étnicas e culturais que influenciem na metabolização e na escolha dos alimentos. A realização de aconselhamento nutricional individualizado, levando-se em consideração o peso, as preferências alimentares e as condições obstétricas da gestante ainda é a melhor conduta para garantir a alimentação saudável e a aderência da paciente⁽²⁶⁾.

Já é consenso que a execução orientada de exercícios físicos em mulheres com DMG faça parte da terapia para controle glicêmico. Acredita-se que a realização contínua e freqüente de exercícios reduza as taxas de insulinização ou postergue o início do tratamento⁽³⁰⁾.

Ainda assim, 15% a 70% das gestantes com DMG irão necessitar de terapia medicamentosa coadjuvante para alcançar o controle glicêmico^(1, 31). As taxas de insulinização são muito variáveis, pois dependem da aderência da gestante à mudança do estilo de vida e dos parâmetros glicêmicos adotados como satisfatórios para cada grupo de estudo. A insulina é modalidade terapêutica mais segura e experimentada, mas estudos recentes já demonstram benefícios e segurança com medicações orais anti-diabéticas para o controle e a manutenção dos níveis glicêmicos em patamares desejáveis⁽³²⁾. Independentemente do tratamento medicamentoso empregado, essas são as gestantes de mais difícil manejo e controle e, portanto, com maior risco para complicações perinatais.

Acredita-se que as gestantes que não atingem o controle metabólico com as medidas iniciais de dieta e exercícios apresentem um grau de intolerância à glicose diferente e, portanto, mais acentuado que aquelas que mantêm o controle glicêmico em níveis desejáveis apenas com a terapêutica de mudança de hábitos. É muito provável que os riscos fetais também sejam maiores e que as medidas de vigilância metabólica precisem ser mais rigorosas^(15, 33).

Indicações de terapêutica insulínica em DMG

Os parâmetros para introdução de insulino-terapia em gestantes com DMG variam amplamente entre os acadêmicos de todo o mundo e controvérsias têm sido debatidas exaustivamente ao longo dos últimos anos. A média glicêmica é ferramenta utilizada universalmente como indicadora do mau controle metabólico e, portanto, da necessidade do uso de insulina. Além disso, permite a avaliação dos resultados obstétricos e perinatais em diferentes grupos de gravidade da doença. Menores incidências de complicações são encontradas com média glicêmica abaixo de 110 mg/dL, conforme estudos de Landon, em 1987, e Al-Najashi, em 1995^(34, 35).

Langer *et al.*, em 1994, encontram menor ocorrência de fetos GIG, sem aumento das taxas de fetos pequenos para a Idade gestacional (PIG), ao se manter a média glicêmica entre 87 e 105 mg/dL⁽³⁶⁾.

A quantidade de aferições anormais da glicemia capilar de ponta de dedo oferece bom parâmetro para a determinação do mau controle metabólico, uma vez que exclui a possibilidade de classificar erroneamente gestantes com médias glicêmicas adequadas, mas com excursões glicêmicas amplas. Bastos, em tese de doutorado defendida em 1997, verifica redução significativa da morbidade neonatal

com 80% das glicemias capilares em níveis satisfatórios⁽³⁷⁾. Hoffman *et al.*, em publicação realizada em 1998, recomendam a introdução de insulinoterapia nas ocasiões em que duas ou mais medidas de glicemias capilares aferidas no período de uma semana apresentarem valores acima dos objetivos preconizados⁽³⁸⁾.

Outro fato a ser considerado na decisão pela introdução de insulina é o crescimento fetal exacerbado. É muito provável que a ocorrência de macrosomia fetal, a despeito da normoglicemia, seja, na verdade, produto de hiperglicemia materna não detectada⁽³⁹⁾. Em razão desses resultados, estudos vêm sendo realizados, levando-se cada vez mais em consideração parâmetros ultrasonográficos do crescimento fetal para a adoção de critérios mais rigorosos de controle glicêmico materno e para a introdução de insulinoterapia.

Se as indicações para utilização de insulina são um pouco mais claras, sejam elas o controle glicêmico inadequado ou o crescimento fetal acentuado, pouco se sabe sobre a possibilidade de identificar quais pacientes apresentariam maior risco para utilização de insulinoterapia. A fim de identificar esse grupo de pacientes, torna-se necessário o conhecimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento do DMG, alguns dos quais ainda não foram completamente esclarecidos.

Modificações metabólicas no sentido de redução da sensibilidade periférica à insulina no terceiro trimestre da gravidez ocorrem em todas as gestantes. Acredita-se que essas alterações contribuam de forma aguda para o desenvolvimento de hiperglicemia em gestantes com algum grau de disfunção pancreática crônica. O aumento da resistência periférica à insulina induzida

fisiologicamente pela gestação acaba por desnudar defeitos das células β do pâncreas que ainda não haviam sido evidenciados⁽³¹⁾.

A presença de fatores genéticos, auto-imunes e ambientais contribui para o aparecimento de DMG⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. A concomitância de mais de um desses fatores pode determinar formas mais graves de hiperglicemia, que necessitem de cuidados mais intensivos. Seria de grande interesse o reconhecimento dessas gestantes de mais alto risco obstétrico, de tal forma que fosse possível o seguimento pré-natal diferenciado.

Fatores relacionados ao grau de intolerância à glicose durante a gestação

O DMG reflete a existência de alterações no metabolismo materno de carboidratos, que se apresentam como um amplo espectro de níveis de intolerância à glicose durante a gestação. A forma de gradação desses níveis ainda é motivo de contradições, mas algum consenso reside no fato de que quanto maior o risco de acometimento fetal, maior a gravidade da doença. Inúmeras são as possibilidades de estratificação desse risco, embora o valor absoluto da glicemia materna pareça ser o parâmetro que melhor se correlaciona com os resultados perinatais^(2, 15, 33, 36, 37, 44-46).

Além dos valores glicêmicos, outros fatores relatados na literatura são motivo de constantes investigações em busca de correlações com uso de insulina ou com os desfechos obstétricos e perinatais.

A idade gestacional no momento do diagnóstico é fator determinante do prognóstico da doença durante e após a gestação. Sabe-se que diagnósticos realizados antes do início do terceiro trimestre estão relacionados a maiores índices de insulinização e à permanência de algum grau de intolerância à glicose no pós-parto^(47, 48).

Os critérios diagnósticos são amplos e assumem valores de hiperglicemia que variam desde níveis diagnósticos fora da gestação até graus discretamente acima do valor de referência, mas relacionados a resultados perinatais adversos⁽³¹⁾. As formas de se firmar o diagnóstico de DMG se associam à gravidade da doença. O diagnóstico realizado por meio de glicemias de jejum demonstra fase mais avançada de intolerância à glicose e maiores índices de macrosomia fetal, se comparado ao diagnóstico determinado após testes com sobrecarga glicêmica⁽⁴⁹⁾.

O número de valores anormais dos testes de tolerância à glicose oral também mostram correlação gradual com resultados perinatais. Embora não considerado oficialmente como critério diagnóstico, TTGO-100g com apenas um valor anormal está relacionado a maiores taxas de eventos perinatais adversos se comparado com a população que apresenta todos os valores dentro dos limites de referência^(50, 51). O perfil glicêmico e as características dessas gestantes são muito similares às mulheres com diagnóstico de DMG. O mesmo é observado em gestantes cujo teste de tolerância à glicose oral simplificado (ou de 50 gramas) apresenta-se acima dos valores de normalidade, porém com TTGO-100g normal⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

As controvérsias mais debatidas se estendem pelo campo dos níveis de glicemia capilar. Nota-se a existência de estudos que demonstram desde bons resultados com glicemias mais elevadas e vigilância ultra-sonográfica do crescimento fetal⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ até pesquisas que provam benefícios ainda maiores na redução rigorosa da glicemia a níveis próximos, se não iguais, ao de gestantes não-diabéticas^(2, 36, 44).

O papel da hemoglobina glicada (HbA1c) no controle metabólico de gestações complicadas pelo DMG ainda não está definido. Recomendações para pacientes diabéticos fora do período gestacional são pela manutenção dos níveis de HbA1C abaixo de 7%^(59, 60). No entanto, considerando que os níveis glicêmicos verificados em gestantes normais são muito abaixo dos observados na população geral^(61, 62), é possível que os valores de referência preconizados estejam muito além do esperado, mesmo para mulheres com DMG.

Em estudo recente realizado por Mosca *et al.*, em 2006, fica evidente as diferenças dos níveis de HbA1c encontrados em gestantes normais em comparação aos níveis de mulheres não-gestantes, não-diabéticas com mesma faixa etária. Em gestantes normais, a mediana da HbA1c é de 4,8%, apresentando níveis entre 3,3 e 5,7%, valores esses significativamente menores que os do grupo controle (mediana de 5,6%, valores entre 4,3 e 6,2%). Além desses dados, os autores encontram aumento do valor mínimo aferido no grupo de gestantes durante o terceiro trimestre, com diferença estatística em relação ao primeiro e segundo trimestres de gravidez (mediana de 5,0%, valores entre 4,3 e 5,6%)⁽⁶³⁾. Essa discreta elevação do valor mínimo encontrado após a 28ª semana de gravidez confirma os achados de Hartland *et al.*, em 1999⁽⁶⁴⁾, mas não os resultados de O'Kane *et al.*, em 2001⁽⁶⁵⁾, que não observam diferença entre os trimestres, ou os

de Nielsen *et al.*, em 2004⁽⁶⁶⁾, que relatam decréscimo ainda mais acentuado da concentração de HbA1c no fim da gestação.

Apesar do uso da HbA1c no controle glicêmico ser limitado nas gestações complicadas pelo DMG, uma vez que a maior parte das pacientes é diagnosticada no início do terceiro trimestre, o fato de o teste refletir o controle metabólico das 10 a 12 semanas que o antecedem poderá ser útil na identificação de casos que necessitem de utilização de insulinoterapia.

Se o objetivo primordial do tratamento do DMG é diminuir a incidência de complicações obstétricas e perinatais, a evidência ultra-sonográfica de crescimento fetal exacerbado é prova do mau controle metabólico. Assim a presença de fetopatia somática comprova maior gravidade ao grupo que a apresenta. No entanto, ainda não foi encontrada correlação direta do crescimento fetal com os índices glicêmicos⁽⁴⁵⁾, sendo possível a existência de gestantes com níveis elevados de glicemia sem macrosomia fetal e de gestantes com fetos GIG e níveis glicêmicos não tão exacerbados^(58, 67). Deve, portanto, haver outros fatores que influenciem no crescimento e desenvolvimento fetais.

Dois fatores elegíveis para explicar as interferências no crescimento do produto conceptual, além dos níveis glicêmicos, são a obesidade materna e a herança genética de diabetes ou de doença auto-imune^(68, 69).

Já foi demonstrado que o peso materno contribui para o crescimento exagerado do feto como fator independente da coexistência de diabetes na gravidez^(70, 71). Além disso, sua concomitância com a doença modifica os parâmetros glicêmicos, retardando o pico de insulina, aumentando os índices de

insulinização e contribuindo ainda mais com o aumento da resistência periférica a esse hormônio^(61, 72).

Langer *et al.*, em 2005, observam melhores resultados perinatais em gestantes obesas com DMG que usaram insulina em relação às gestantes obesas e diabéticas que alcançaram bom controle glicêmico apenas com dieta⁽⁶⁹⁾.

Gestantes com antecedente familiar de diabetes insulino-dependente ou de doença auto-imune pancreática apresentam maior probabilidade de desenvolver DMG, mesmo na ausência de outros fatores de risco. Essa evidência denota forte influência genética envolvida no desequilíbrio da secreção de insulina em situações de sobrecarga metabólica como a gravidez^(40, 43).

Por fim, a necessidade de insulina para o tratamento do DMG pode, por si só, representar mau controle glicêmico. Como as indicações para insulinização das gestantes são muito variáveis, torna-se difícil comparar resultados obstétricos e perinatais entre os diferentes estudos. Independentemente do critério adotado, o uso de insulina delimita um subgrupo de gestantes com maior risco para descontrole glicêmico e, portanto, de acometimento fetal⁽⁷³⁾. Essa pode ser uma nova forma de classificar, em ao menos dois, os diversos graus de intolerância à glicose presentes na gravidez. Abordagem dessas gestantes deveria, então, ser individualizada e mais rigorosa, com o propósito de se reduzir as taxas de complicações obstétricas e perinatais.

Fatores relacionados ao uso de insulina para controle do DMG

Inúmeros fatores de risco como: idade materna, antecedente familiar de DM, obesidade, macrossomia fetal e DMG prévios, têm sido associados à ocorrência de DMG. No entanto, ainda não está determinado se existem fatores de risco para o uso de insulina para controle metabólico dessa enfermidade. A possibilidade de prever quem serão as gestantes que não alcançarão controle glicêmico com medidas de mudança de hábitos permite investir de forma mais orientada no processo educacional da paciente, planejar melhor o seguimento clínico delas, objetivar o controle mais rigoroso e iniciar intervenções precocemente, na intenção de diminuir as taxas de complicações obstétricas e perinatais.

Poucos estudos conseguiram determinar alguns dos fatores relacionados ao mau prognóstico do controle glicêmico. Langer *et al.*, em 1998, encontram forte associação entre glicemia de jejum acima de 105 mg/dL e complicações maternas e perinatais, como macrossomia fetal, hipoglicemia neonatal, síndromes hipertensivas e parto cesariano. Esses achados levam os pesquisadores a concluir que glicemias de jejum acima desse valor são indicativas de insulinoterapia imediata. Além desse fato, relatam que 70% das gestantes com glicemia de jejum menores ou iguais a 95 mg/dL são capazes de alcançar controle glicêmico satisfatório com medidas dietéticas, enquanto apenas 30% das gestantes com glicemia de jejum acima de 95 mg/dL conseguem níveis glicêmicos adequados com terapia nutricional⁽⁷⁴⁾. A partir desses dados, a glicemia de jejum se torna potente preditor do uso de insulina em mulheres com DMG.

Em 2001, Svare *et al.* analisam resultados perinatais de mulheres com DMG, comparando-os com os resultados de gestantes normais, e avaliam os riscos do

surgimento precoce do diagnóstico. Os autores encontram menor idade gestacional no momento do parto e maiores índices de internação dos recém-nascidos no grupo de gestantes diabéticas. Concluem também que o diagnóstico de DMG antes de 20 semanas de gestação está associado a risco quatro vezes maior de necessidade de insulina para controle glicêmico, em relação às gestantes cujo diagnóstico foi realizado mais tardiamente⁽⁴⁸⁾.

Em 2005, Langer *et al.* investigam a relação entre o peso materno, a modalidade terapêutica, o controle glicêmico e os resultados perinatais de mulheres com DMG. Mulheres obesas que atingem o controle metabólico satisfatório apresentam resultados obstétricos e perinatais comparáveis às gestantes com peso normal e sobrepeso apenas quando são tratadas com insulina. Gestantes obesas que alcançaram controle metabólico adequado somente com medidas dietéticas apresentaram risco duas a três vezes maior de complicações perinatais, evidenciando a obesidade como importante fator para indicação terapêutica de insulina⁽⁶⁹⁾.

Em 2008, González-Quintero *et al.* publicam importante estudo avaliando fatores preditores do uso de insulina para tratamento do DMG. Nesse trabalho, os autores encontram associação de multiparidade, idade gestacional no momento do diagnóstico, obesidade, história prévia de DMG, HbA1c e glicemia de jejum do TTGO-100g maior que 95 mg/dL com o uso de insulina em mulheres com DMG. Na análise pelo modelo de regressão logística, a idade gestacional no momento do diagnóstico, a concentração plasmática de HbA1c e a glicemia de jejum do TTGO-100g mostraram-se como fatores preditores independentes da necessidade de insulina para controle glicêmico⁽⁷⁵⁾.

Ao considerarmos as diferenças individuais relacionadas aos níveis de intolerância à glicose nas gestantes com DMG, surge uma preocupação em classificar essas gestantes em grupos, de tal forma que permita a adoção de condutas específicas para cada uma dessas subpopulações. A alocação de recursos humanos e financeiros para os grupos de maior potencial para complicações perinatais seria, dessa forma, mais apropriada. Ao mesmo tempo, o seguimento das gestantes com menor risco permite a tranquilização dessas pacientes e autoriza centros de saúde menos equipados a acompanhar algumas das gestantes diabéticas com segurança.

O presente estudo vem ao encontro dessas perspectivas ao buscar fatores de risco, dentro do grupo de gestantes que já apresentam diagnóstico de DMG, que sejam capazes de prever quais delas terão maior probabilidade de mau controle glicêmico com medidas como dieta e exercícios e, portanto, que necessitarão de insulinoterapia. Ainda existe carência de trabalhos na literatura médica mundial que possam orientar condutas mais precisas e eficazes para gestantes que desenvolvem DMG, considerando os diferentes níveis de intolerância à glicose.

PROPOSIÇÃO

2

2. PROPOSIÇÃO

O presente estudo avaliou gestantes com DMG classificadas em dois grupos, de acordo com o tipo de tratamento instituído e objetivou:

- 1) identificar fatores clínicos e laboratoriais que se associam com o uso de insulina em gestantes com DMG;
- 2) analisar quais desses fatores são capazes de prever o uso de insulina nessas gestantes.

MÉTODO

3

3. MÉTODO

3.1. Casuística

Foram avaliados, de forma retrospectiva, dados de gestantes com DMG, diagnosticado por meio de teste de tolerância à glicose oral com sobrecarga de 100 gramas entre 24 e 33 semanas completas de gestação, cujo seguimento pré-natal foi realizado ambulatorialmente pelo setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1 de julho de 2002 a 30 de junho de 2008.

3.2. Método

3.2.1. Seleção das pacientes

3.2.1.1. Critérios de Inclusão

Foram considerados critérios de inclusão ao estudo:

- Gestantes com DMG diagnosticado entre 24 e 33 semanas completas de gestação;

- Diagnóstico de DMG realizado por meio de Teste de Tolerância à Glicose Oral com sobrecarga de 100 gramas (TTGO-100g);
- Seguimento pré-natal do momento do diagnóstico até o parto no setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;
- Parto de recém-nascido vivo, assistido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;
- Ausência de mal-formações estruturais do(s) feto(s) à ultra-sonografia;
- Dados completos pertinentes ao estudo.

3.2.1.2. Critérios de Exclusão

Por se tratar de estudo retrospectivo com análise de banco de dados, não foram determinados critérios de exclusão. Apenas gestantes que preencheram os critérios de inclusão foram selecionadas para a presente análise.

3.2.1.3. Cálculo do tamanho amostral

O tamanho amostral foi calculado com o intuito de detectar fatores clínicos e laboratoriais que fossem preditores do uso de insulina, com diferença entre o grupo que usou e o grupo que não usou insulina que demonstrasse nível de significância estatística de 5%.

Para o cálculo considerou-se que:

- Para cada modelo de regressão logística, seria avaliado o número máximo de 10 fatores de risco;
- Para inclusão no modelo de regressão logística haveria necessidade de 10 eventos em cada grupo estudado para cada fator de risco selecionado;
- Aproximadamente 40% das gestantes com diagnóstico de DMG necessitariam de insulinoterapia para atingir e manter controle glicêmico satisfatório, segundo a análise de dados do setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

Estimou-se, portanto, que seriam necessárias 250 gestantes com DMG, das quais 100 houvessem utilizado insulina. Em consulta ao banco de dados, havia 294 pacientes com DMG que preenchiam os critérios de inclusão, das quais 117 utilizaram insulina, o que alcançou os objetivos do presente estudo.

3.2.2. Coleta de dados e acompanhamento das gestantes

3.2.2.1. Sistematização da coleta de dados (banco de dados e prontuário)

Os dados necessários para confecção desse estudo foram coletados por meio de consulta ao banco de dados do setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, cujas informações foram armazenadas de forma prospectiva a partir de julho de 2002.

Algumas informações relevantes a respeito da internação, do parto ou do procedimento cirúrgico, do recém-nascido e da alta das gestantes foram eventualmente recolhidas do Sistema de Informática da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP. Os dados relativos às características ultra-sonográficas dos respectivos fetos foram resgatados dos sistemas de informática do setor de ultra-sonografia da clínica referida ("Fetal Database Network" versão 3.32, até o ano de 2003, SILOG – Sistema Informatizado de Laudos da Obstetrícia e Ginecologia - a partir do ano de 2004). O sistema de informática do Laboratório Central do HC-FMUSP também foi consultado para acesso aos resultados de exames laboratoriais (disponível online pelo site www.phcnet.usp.br). Os prontuários das pacientes selecionadas foram avaliados para coleta de informações que não constavam nos bancos de dados ou sistemas anteriormente citados.

3.2.2.2. Diagnóstico de DMG

Foram selecionadas somente gestantes cujo diagnóstico de DMG foi realizado pelo Teste de Tolerância à Glicose Oral de 100 gramas (TTGO-100g). Esse teste foi oferecido àquelas que apresentaram rastreamento clínico ou laboratorial positivo e que, portanto, foram consideradas de alto risco para o desenvolvimento de DMG. Foram consideradas de alto risco para DMG as gestantes que apresentavam um ou mais fatores de risco clínico ou teste de tolerância à glicose oral simplificado com 50 gramas, colhido com 60 minutos, maior ou igual a 130 mg/dL. Os fatores de risco clínicos estão listados na tabela 1.

Tabela 1 – Fatores clínicos de risco que indicam a realização do TTGO-100g para diagnóstico de DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)^(76, 77)

FATORES CLÍNICOS DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DMG
Idade materna igual ou superior a 25 anos
Antecedente familiar de DM (1º grau)
Sobrepeso ou obesidade ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) ou ganho excessivo de peso durante a gestação
Antecedente obstétrico de:
❖ macrossomia fetal
❖ DMG
❖ óbito fetal inexplicado
Hipertensão Arterial Sistêmica
Intolerância à glicose anterior à gestação
Uso crônico de corticosteróides sistêmicos
Presença de polis (poliúria, polifagia e/ou polidipsia)
Glicosúria 2+/4+ ou superior
Gestação atual complicada por:
❖ Macrossomia fetal ou feto grande para idade gestacional
❖ Polidrâmnio

Para a realização do teste diagnóstico, as gestantes consideradas de alto risco para o desenvolvimento da doença foram orientadas a ingerirem alimentos doces (sobremesas) nas três maiores refeições do dia (café-da-manhã, almoço e jantar) durante os três dias que precederam a data do exame. Após jejum de 12

horas, iniciado na noite anterior ao dia do teste, coletou-se sangue por meio de punção venosa em um dos antebraços. Seguiu-se a ingestão de 200 mL de solução de dextrosol a 50% e três novas coletas de sangue venoso após uma, duas e três horas. Para cada gestante foram coletadas quatro amostras para dosagem sérica da glicemia. Foram utilizados escalpes heparinizados para as coletas para se evitar repetidas punções. As dosagens das glicemias plasmáticas foram realizadas pelo método enzimático da glicose-oxidase (colorimétrico automatizado).

Considerou-se diagnóstico de DMG as ocasiões em que duas ou mais das quatro glicemias apresentaram níveis iguais ou acima dos valores referência, segundo os critérios da ADA e adotado pela Clínica Obstétrica do HC-FMUSP:

- jejum (hora 0): < 95mg/dL;
- 1ª hora: < 180mg/dL;
- 2ª hora: < 155mg/dL;
- 3ª hora: < 140 mg/dL ^(11, 76, 77).

3.2.2.3. Seguimento Pré-Natal

Uma vez feito o diagnóstico de DMG, as pacientes foram sistematicamente encaminhadas ao setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP. Na primeira consulta, as gestantes receberam orientações a respeito da doença e foram realizadas avaliação clínica obstétrica, avaliação nutricional com instruções sobre dieta e avaliação pela equipe de enfermagem com orientações a respeito da monitorização glicêmica.

A consulta de pré-natal foi rotineiramente realizada por médico residente sempre acompanhado de médico assistente do setor de Endocrinopatias e Gestação, afeito às particularidades da doença. Durante a consulta foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: peso e Índice de Massa Corpórea (IMC), pressão arterial, altura uterina, ausculta dos batimentos cardíacos fetais e presença de edema. Exame físico ginecológico foi realizado nos casos em que havia queixa pertinente. Nos casos em que a primeira consulta no setor foi coincidentemente a primeira consulta de pré-natal, o exame físico completo foi realizado.

Na primeira consulta, foram solicitados urocultura e HbA1c. O exame de urocultura foi repetido apenas na suspeita de infecção urinária, fosse por queixa da gestante ou por monitorização glicêmica com difícil controle e refratária às medidas terapêuticas habituais. Na avaliação inicial, todos os dados da paciente relacionados à doença foram coletados e armazenados em banco de dados e orientações a respeito da doença e dos riscos maternos e fetais foram esclarecidos. Realizou-se o seguimento pré-natal com retornos semanais.

A partir de 28 semanas de gestação, as pacientes iniciaram monitorização da vitalidade fetal semanal, por meio de perfil biofísico fetal (que incluiu cardiotocografia de repouso e estimulada). Caso houvesse associação de alguma doença materna que curse com vasculopatia ao diagnóstico de DMG, realizava-se dopplervelocimetria de artéria umbilical. Nas ocasiões em que houve anormalidade da dopplervelocimetria do território feto-placentário, foi avaliado o território vascular fetal por meio da insonação dopplervelocimétrica da artéria cerebral média e do ducto venoso.

As gestantes foram submetidas à ultra-sonografia obstétrica na ocasião da admissão no setor e a cada quatro semanas. Os principais parâmetros fetais aferidos na ultra-sonografia obstétrica foram: circunferência cefálica (diâmetro biparietal e diâmetro occípito-frontal), circunferência abdominal e comprimento do fêmur. O peso fetal foi, então, estimado e os percentis para peso foram calculados, de acordo com a idade gestacional, segundo as curvas desenvolvidas por Hadlock 78, 79 .

Aguardou-se a resolução das gestações até 40 semanas, salvo em condições em que outras intercorrências ou comorbidades indicassem a resolução mais precoce. A via de parto seguiu as indicações obstétricas.

3.2.2.4. Dieta e Exercícios

Todas as gestantes com diagnóstico de DMG receberam orientação dietética em consulta com profissional da área. A primeira consulta com nutricionista foi realizada na mesma data da primeira consulta de pré-natal no setor. Os intervalos dos retornos nutricionais variaram de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e ocorreram, no mínimo, mensalmente.

O aporte calórico da dieta consistiu, de forma generalizada, em 30 a 35 Kcal/Kg de peso ideal/dia (considerando IMC ideal de 22 Kg/m²) ou 25 a 30 kcal/kg de peso atual/dia, nos casos em que o IMC da gestante fosse maior ou igual a 30 Kg/m². Ao total dessas calorias, foram acrescentados 300 Kcal, uma vez que todas as gestantes avaliadas se encontravam no segundo ou terceiro trimestre de gravidez. As calorias totais calculadas foram divididas em nove partes e distribuídas em seis refeições, sendo duas partes para cada grande refeição (café-da-manhã,

almoço e jantar) e uma parte para cada pequena refeição (lanches da manhã, da tarde e da noite). Os macronutrientes foram distribuídos nas seguintes proporções: 45% a 55% de carboidratos, 15% a 20% de proteínas e 30% a 35% de lípidos.

As gestantes estudadas foram orientadas a realizar exercícios físicos com frequência de 3-4 vezes por semana, com duração de 30 a 40 minutos. As recomendações visaram à execução de exercícios de intensidade leve a moderada e com trabalho aeróbico, como caminhadas ou hidroginástica. O exercício físico foi contra-indicado nos casos em que havia risco para prematuridade (incompetência cervical, rotura prematura de membranas ovulares, prematuridade prévia e trabalho de parto prematuro inibido na gestação atual) ou condição clínica que não permitia sua execução (doença hipertensiva específica da gestação, placenta prévia, doença neurológica ou ósteo-articular com restrição de movimentação).

3.2.2.5. Controle Glicêmico

O setor de Endocrinopatias e Gestação conta com 90 glicosímetros que foram emprestados às gestantes diabéticas no momento do diagnóstico e devolvidos ao fim da gestação. No período de primeiro de julho de 2002 a primeiro de agosto de 2007, foram utilizados glicosímetros da marca Roche® (Accu-Chek Advantage®), e a partir de agosto de 2007, aparelhos Optium Xceed®, da marca Abbott®

As pacientes foram orientadas a realizar perfil glicêmico com medidas de glicemia capilar de ponta de dedo. Inicialmente, orientou-se o perfil glicêmico simples com quatro medidas glicêmicas ao dia, nos seguintes horários: em jejum,

duas horas após o café-da-manhã, duas horas após o almoço e duas horas após o jantar. O perfil glicêmico completo reservou-se para os casos em que foi necessária a instituição de insulina, em razão do risco de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, a glicemia capilar foi aferida seis vezes ao dia, nos seguintes horários: em jejum, duas horas após o café-da-manhã, duas horas após o almoço, imediatamente antes do jantar, duas horas após o jantar e às três horas da manhã. A cada semana de seguimento ambulatorial, forneceram-se 25 a 50 tiras para aferição da glicemia capilar de ponta de dedo para cada gestante. As gestantes foram orientadas a anotar todas as medidas de glicemia capilar aferidas em folha padronizada fornecida pelo setor (Anexo I).

Todos os glicosímetros são portáteis e possuem memória de armazenamento. Nas consultas de seguimento pré-natal foram verificadas as memórias do aparelho e conferidas as glicemias aferidas com as anotações da paciente.

Os valores de referência para as medidas de glicemia do perfil glicêmico seguiram as recomendações da ADA:

- Jejum: ≤ 95 mg/dL;
- 2 horas pós-café: ≤ 120 mg/dL;
- 2 horas pós-almoço: ≤ 120 mg/dL;
- Pré-jantar: ≤ 100 mg/dL;
- 2 horas pós-jantar: ≤ 120 mg/dL;
- 3 horas da manhã: ≤ 100 mg/dL⁽³¹⁾.

Considerou-se hipoglicemia todas as medidas abaixo de 60 mg/dL. Para sua correção recomendou-se a ingestão de alimento que fosse fonte de açúcar de

absorção rápida (mel, balas, refrigerante comum, suco de laranja). Se a hipoglicemia gerasse muitos sintomas, a ingestão de um copo de leite desnatado ou meio copo de leite integral foi associada à correção para evitar hipoglicemia nas horas subseqüentes.

O controle glicêmico foi considerado insatisfatório e indicou a introdução de terapêutica insulínica nas seguintes situações:

- Porcentagem de valores anormais (hiperglicemia) maior que 30% das aferições ou
- Porcentagem de valores anormais (hiperglicemia) entre 20% e 30% das aferições e percentil de peso fetal maior que 75.

3.2.2.6. Terapêutica Insulínica

A terapêutica insulínica preconizada pelo setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP foi baseada em esquema de múltiplas doses. Iniciou-se a terapêutica com insulina humana NPH na dose total aproximada de 0,4-0,5 UI/Kg de peso/dia, dividida em três doses:

- $\frac{1}{2}$ (metade): 30 minutos antes do café-da-manhã;
- $\frac{1}{4}$ (um quarto): 30 minutos antes do almoço;
- $\frac{1}{4}$ (um quarto): às 22 horas (ao deitar).

As doses iniciais foram sistematicamente ajustadas de acordo com o controle glicêmico individual da gestante. Nas ocasiões em que havia normoglicemia ou hipoglicemia pré-prandial, acompanhada de hiperglicemia pós-prandial, introduziu-se insulina humana regular 30 minutos antes da respectiva

refeição. Iniciou-se com dose de 2 a 4 UI de insulina regular. O uso de análogos de insulina humana de ação ultra-rápida (Lispro/Humalog® ou Aspart/NovoRapid®) reservou-se para os casos em que ocorreu somação dos efeitos das insulinas NPH e regular, com conseqüente hipoglicemia. Nas gestantes com DMG não se utilizou análogos de insulina humana de ação ultra-lenta (Glargina/Lantus® ou Detemir/Levemir®).

Nas ocasiões em que o parto foi programado, as gestantes que faziam uso de insulina receberam 1/3 da dose de NPH da manhã e iniciou-se infusão intravenosa de soro glicosado a 5% à velocidade de 60 mL/h. A glicemia foi controlada com aferições capilares de ponta de dedo a cada 2 horas. As gestantes que fizeram uso de insulina regular durante a gestação e em que o trabalho de parto foi induzido receberam também a dose matinal total da insulina de ação rápida e o desjejum.

3.2.2.7. Parto, puerpério e recém-nascido

Foram avaliados dados perinatais relacionados ao parto (via de parto) e ao recém-nascido (idade gestacional e peso ao nascimento, Apgar de 1º, 5º e 10º minutos, complicações perinatais e tempo de internação no berçário) e comparados os resultados do grupo de gestantes com controle glicêmico adequado com dieta e exercícios com os resultados do grupo que necessitou de insulina para o controle metabólico satisfatório.

As pacientes incluídas na pesquisa foram avaliadas quanto à permanência da doença no pós-parto imediato e 60 dias após o parto. Gestantes com diabetes melito gestacional que não necessitaram de terapêutica insulínica retornam à dieta geral e não realizam perfil glicêmico a partir do dia do parto. Gestantes com DMG

que usaram insulina durante a gravidez retornaram à dieta geral e mantiveram perfil glicêmico simples nos dois dias subseqüentes ao parto. Nos casos em que a maioria ($\geq 80\%$) das aferições de glicemia capilar de ponta de dedo mostraram valores abaixo de 180 mg/dL, considerou-se a puérpera como não-diabética naquele momento.

Sessenta dias após o parto, as pacientes que não apresentaram diagnóstico de diabetes melito no puerpério imediato realizam TTGO de 75g. Utilizou-se, nessa ocasião, a classificação da ADA para pacientes não-gestantes⁽¹¹⁾. Os resultados obstétricos, perinatais e do TTGO-75g do puerpério encontram-se na seção ANEXO II.

3.3. Análise estatística dos resultados

3.3.1. Seleção de grupos

Foram constituídos dois grupos de pacientes para a avaliação dos resultados:

- GRUPO CONTROLE: formado pelas gestantes diabéticas que com dieta e exercícios físicos atingiram e permaneceram com controle glicêmico satisfatório durante toda a gravidez;
- GRUPO INSULINA: formado pelas gestantes que apresentaram controle glicêmico insatisfatório com as medidas iniciais (dieta e exercícios) em algum momento da gravidez e, portanto, necessitaram de terapêutica com insulina para atingir tal controle.

3.3.2. Análise estatística univariada para avaliação dos fatores associados ao uso de insulina

Os possíveis fatores associados ao uso de insulina relativos às características físicas, aos antecedentes familiares, pessoais e obstétricos, aos achados clínicos e fetais da gestação estudada ou aos resultados de exames laboratoriais da gestante foram analisados em cada um dos grupos para posterior comparação entre eles.

Foram avaliados os seguintes fatores:

A. Quanto às características físicas:

- Idade (em anos);
- Obesidade - IMC pré-gestacional $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (sim, não).

B. Quanto aos antecedentes familiares e pessoais:

- Antecedente familiar de DM - 1º grau de parentesco (sim, não);
- Tabagismo (sim, não);
- Presença de hipertensão arterial sistêmica (sim, não);
- Uso crônico de corticosteróides sistêmicos (sim, não).

C. Quanto aos antecedentes obstétricos:

- Antecedente obstétrico de DMG (sim, não);
- Antecedente obstétrico de macrosomia fetal (sim, não);

- Nuliparidade – ausência de partos anteriores (sim, não);
- Multiparidade – três ou mais partos anteriores (sim, não);
- Antecedente obstétrico de natimortos (sim, não);
- Antecedente obstétrico de neomortos – óbitos neonatais até 28 dias de vida (sim, não).

D. Quanto às características da gestação atual:

D.a. Achados clínicos:

- Idade gestacional na ocasião do diagnóstico (em semanas);

D.b Achados fetais / obstétricos:

- Gemelidade (sim, não)
- Índice de Líquido Amniótico (ILA) aumentado - $ILA \geq 18$ cm (sim, não);
- Polidrâmnio - $ILA \geq 25$ cm (sim, não);

D.c. Achados laboratoriais:

- Número de valores anormais no TTGO-100g (2, 3, 4);
- Glicemia de jejum anormal no TTGO-100g – glicemia de jejum ≥ 95 mg/dL (sim, não);
- Média das 4 glicemias aferidas no TTGO-100g (em mg/dL);
- Valor da glicemia de jejum aferida no TTGO-100g (em mg/dL);
- Valor da glicemia da primeira hora aferida no TTGO-100g (em mg/dL);
- Valor da glicemia da segunda hora aferida no TTGO-100g (em mg/dL);
- Valor da glicemia da terceira hora aferida no TTGO-100g (em mg/dL);
- HbA1c (em porcentagem - %).

Todas as variáveis acima citadas foram submetidas a estudos comparativos para a detecção de associação das mesmas com o uso de insulina durante a gravidez⁽⁸⁰⁾. Foram utilizados os testes de Qui-Quadrado de Pearson ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, testou-se a distribuição das mesmas na população estudada. As variáveis com distribuição normal foram analisadas por meio do teste *t* de *Student*. As variáveis contínuas com distribuição não-normal foram analisadas por meio do teste não-paramétrico U de Mann-Whitney. A probabilidade de significância adotada foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por meio dos softwares Excel versão 2003 e SPSS versão 15.0 para Windows.

3.3.3. Análise estatística pelo modelo de regressão logística para avaliação dos fatores preditores do uso de insulina

As variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada foram selecionadas para ajuste pelo modelo de Regressão Logística a fim de identificar os fatores preditores do uso de insulina em gestantes com DMG e as possíveis interferências de algum desses fatores nessa predição. Foi calculada a razão de chances (ou "odds ratio") para cada fator preditor, com intervalos de confiança de 95%, considerando-se a probabilidade de significância de 5%.

A partir das variáveis preditoras resultantes dos modelos, calculou-se a probabilidade do uso de insulina para cada combinação de variáveis e foram construídas curvas de probabilidade. O ajuste dos modelos foi obtido pelo teste de Hosmer e Lemeshow e pela análise de resíduos (distância de Cook e resíduo deviance)⁽⁸¹⁾.

3.4. Caracterização da população estudada

A população estudada constituiu-se de 294 gestantes com DMG que foram divididas em dois grupos: o GRUPO CONTROLE, cujo controle glicêmico foi satisfatório com medidas dietéticas e exercícios físicos, e o GRUPO INSULINA, no qual alojaram-se as gestantes que necessitaram de insulinoterapia para controle metabólico. Dessas gestantes, 177 (60,2%) pertenceram ao GRUPO CONTROLE e 117 (39,8%) ao GRUPO INSULINA. Em todas elas foi realizado TTGO-100g e as indicações do exame estão ilustradas no gráfico 1, conforme as possibilidades de rastreamento adotadas.

Gráfico 1 – Distribuição da forma de rastreamento de DMG na população estudada – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

O percentil de peso fetal igual ou superior a 75 indicou o uso de insulina em 26 das 117 gestantes do GRUPO INSULINA. Essas mulheres apresentaram hiperglicemia em 20 a 30 % das aferições. O gráfico 2 ilustra a distribuição das indicações da introdução de insulina para controle glicêmico.

Gráfico 2 – Distribuição da indicação de insulinoterapia em diabéticas gestacionais – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

Não houve diferença com significância estatística entre os grupos no que se relacionou ao peso fetal em gramas à ultra-sonografia mais próxima ao diagnóstico de DMG. Por outro lado, o percentil de peso fetal foi significativamente maior no GRUPO INSULINA (tabelas 5 e 6).

Tabela 2 – Características do peso fetal pela ultra-sonografia mais próxima do momento do diagnóstico de DMG nos grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Peso fetal (em gramas)					
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	P*
GRUPO CONTROLE N = 177	1896,257	1950	625,441	304	3467	0,606
GRUPO INSULINA N = 117	1936,017	1962	674,672	398	3537	

D P = desvio padrão; MIN = valor mínimo; MÁX = valor máximo; P*-valores para teste t de Student

Tabela 3 – Características do percentil de peso fetal pela ultra-sonografia mais próxima do momento do diagnóstico de DMG nos grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	GRUPO CONTROLE N = 177		GRUPO INSULINA N = 117		P*
Percentil de peso fetal à ultra-sonografia	N	%	N	%	
p < 75 N = 229	144	81,4 %	86	73,5 %	0,046
p ≥ 75 N = 65	33	18,6 %	31	26,5 %	

P*-valores pelo teste Qui-Quadrado de Pearson

RESULTADOS

4

4. RESULTADOS

4.1. Análise estatística univariada para avaliação dos fatores associados ao uso de insulina

Foram avaliados individualmente cada fator selecionado por relevância clínica para a detecção de associação com o uso de insulina em gestantes com DMG. Esses fatores foram listados e subdivididos nas seguintes categorias:

4.1.1. Quanto às características físicas

- Idade (em anos);
- Obesidade pré-gestacional - IMC pré-gestacional $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (sim, não).

Não houve diferença que mostrasse significância estatística entre os grupos em relação à idade materna (tabela 4). Observou-se, no entanto, que o IMC pré-gestacional foi significativamente maior nas gestantes do GRUPO INSULINA (tabelas 5 e 6).

Tabela 4 – Características e análise da variável idade materna nos grupo estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Idade materna (em anos)					
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	P*
GRUPO CONTROLE N = 177	32,99	34	5,972	17	43	0,645
GRUPO INSULINA N = 117	33,32	34	5,927	18	46	

D P = desvio padrão; MIN = valor mínimo; MÁX = valor máximo; P*-valores para teste t de Student

Tabela 5 – Características e análise do IMC pré-gestacional (como variável contínua) nos grupo estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	IMC (em Kg/m ²)					
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	P*
GRUPO CONTROLE N = 177	26,46	25,63	5,05	17,75	45,2	<0.001
GRUPO INSULINA N = 117	29,87	29,30	5,73	17,10	47,56	

D P = desvio padrão; MIN = valor mínimo; MÁX = valor máximo; P*-valores para teste t de Student

Tabela 6 – Características e análise do IMC pré-gestacional (como variável categorizada para presença de obesidade) nos grupo estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	GRUPO CONTROLE N = 177		GRUPO INSULINA N = 117		P*
IMC (em Kg/m ²) pré-gestacional	N	%	N	%	
IMC < 30 Kg/m ²	140	79,1 %	66	56,4 %	<0,001
IMC ≥ 30 Kg/m ²	37	20,9 %	51	46,3 %	

P*-valores pelo teste Qui-Quadrado de Pearson

4.1.2. Quanto aos antecedentes familiares e pessoais

- Antecedente familiar de DM - 1º grau de parentesco (sim, não);
- Tabagismo (sim, não);
- Presença de hipertensão arterial sistêmica - HAS (sim, não);
- Uso crônico de corticosteróides sistêmicos (sim, não).

Foram avaliadas as frequências dos antecedentes supracitados em ambos os grupos e houve diferença com significância estatística entre eles em relação à ocorrência de antecedente familiar de DM e presença de hipertensão arterial sistêmica na gestação em estudo. Não foram observadas, no entanto, diferenças relacionadas ao tabagismo e ao uso crônico de corticoesteróides sistêmicos. A tabela 7 mostra os dados referentes a tais variáveis.

Tabela 7 – Distribuição dos fatores relacionados aos antecedentes familiares e pessoais das gestantes nos dois grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	GRUPO CONTROLE N = 177		GRUPO INSULINA N = 117		
Fatores de análise	N	%	N	%	P*
Antecedente familiar de DM	92	52 %	85	72,6 %	<0,001 ^(a)
Tabagismo	12	6,8 %	11	9,4 %	0,413 ^(a)
HAS	29	16,4 %	34	29,1 %	0,010 ^(a)
Corticosteróides sistêmicos	3	1,7 %	3	2,6 %	0,685 ^(b)

P*-valores pelo teste Qui-Quadrado de Pearson^(a) e pelo teste exato de Fisher^(b)

4.1.3. Quanto aos antecedentes obstétricos

- Antecedente obstétrico de DMG (sim, não);
- Antecedente obstétrico de macrosomia fetal (sim, não);
- Nuliparidade – ausência de partos anteriores (sim, não);
- Multiparidade – três ou mais partos anteriores (sim, não);
- Antecedente obstétrico de natimorto(s) (sim, não);
- Antecedente obstétrico de neomorto(s) – óbitos neonatais até 28 dias de vida (sim, não).

Na tabela 8, referente aos fatores relacionados aos antecedentes familiares e pessoais das gestantes estudadas, observou-se que a ocorrência de antecedentes obstétricos de DMG e de macrosomia fetal foi maior no GRUPO INSULINA, com significância estatística. A frequência observada de nulíparas, por sua vez, foi maior no GRUPO CONTROLE, porém sem diferença estatisticamente significativa em relação ao GRUPO INSULINA. A prevalência de antecedentes obstétricos de natimorto(s) e neomorto(s), assim como a frequência de múltiparas não evidenciaram diferença entre os grupos de estudo.

Tabela 8 – Distribuição dos fatores relacionados aos antecedentes familiares e pessoais das gestantes nos dois grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	GRUPO CONTROLE N = 177		GRUPO INSULINA N = 117		
Fatores de análise	N	%	N	%	P*
Antecedente obstétrico de DMG	15	8,5 %	20	17,1 %	0,025
Antecedente obstétrico de macrosomia fetal	19	10,7 %	23	19,7 %	0,032
Nuliparidade	69	39 %	33	28,2 %	0,057
Multiparidade	28	15,8 %	20	17,1 %	0,772
Antecedente obstétrico de natimorto(s)	13	7,3 %	7	6 %	0,650
Antecedente obstétrico de neomorto(s)	8	4,5 %	8	6,8 %	0,391

P*-valores pelo teste Qui-Quadrado de Pearson

4.1.4. Quanto às características da gestação atual

4.1.4.1. Achados clínicos

- Idade gestacional na ocasião do diagnóstico (em semanas).

A idade gestacional não mostrou associação com o uso de insulina, uma vez que não foi observada diferença entre os grupos analisados, conforme as informações ilustradas na tabela 9.

Tabela 9 – Apresentação das medidas de tendência central e de dispersão da idade gestacional de ambos os grupos no momento do diagnóstico de DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Idade Gestacional no diagnóstico (em semanas)					
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	P*
GRUPO CONTROLE N = 177	29,403	29,29	2,199	24	34	0,620
GRUPO INSULINA N = 117	29,256	29,14	2,322	24,29	34	

D P = desvio padrão; MÍN = valor mínimo; MÁX = valor máximo; P*-valores para teste não-paramétrico U de Mann-Whitney

4.1.4.2. Achados fetais / obstétricos

- Gemelidade (sim, não),
- Índice de Líquido Amniótico (ILA) aumentado - ILA $\geq$ 18 cm (sim, não);
- Polidrâmnio na ocasião do diagnóstico - ILA $\geq$ 25 cm (sim, não).

A presença de gemelidade na gestação estudada não mostrou associação em relação à necessidade de insulina para controle glicêmico. A quantidade de líquido amniótico, avaliada por meio do Índice de Líquido Amniótico, da presença de ILA aumentado ou de polidrâmnio, também não apresentou diferenças entre o GRUPO CONTROLE e o GRUPO INSULINA (Tabelas 10, 11 e 12).

Tabela 10 – Frequência e distribuição de gestações gemelares nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	GRUPO CONTROLE N = 177		GRUPO INSULINA N = 117		
Gemelidade	N	%	N	%	P*
NÃO	173	97,7 %	114	97,4 %	1,0
SIM	4	2,3 %	3	2,6 %	

P*-valores pelo teste exato de Fisher

Tabela 11 – Apresentação das medidas de tendência central e dispersão do Índice de Líquido Amniótico (ILA) nos grupos estudados, na ocasião do diagnóstico de DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	ILA (em cm)					
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	P*
GRUPO CONTROLE N = 177	14,251	13,85	3,611	6,5	27,0	0,910
GRUPO INSULINA N = 117	14,301	13,85	4,161	8,0	28,2	

D P = desvio padrão; MIN = valor mínimo; MÁX = valor máximo; P*-valores para teste t de Student

Tabela 12 – Frequência e distribuição das anormalidades do ILA presente nas gestações complicadas por DMG nos dois grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	GRUPO CONTROLE N = 177		GRUPO INSULINA N = 117		P*
	N	%	N	%	
Anormalidades do ILA					
ILA aumentado ($\geq 18,0$)	50	28,2 %	28	23,9 %	0,412 ^(a)
Polidrâmnio ($\geq 25,0$)	2	1,1 %	3	2,3 %	0,391 ^(b)

P*-valores pelo teste Qui-quadrado de Pearson^(a) e exato de Fisher^(b)

4.1.4.3. Achados laboratoriais

- Número de valores anormais no TTGO-100g (2, 3, 4);
- Glicemia de jejum anormal no TTGO-100g – glicemia de jejum ≥ 95 mg/dL (sim, não);
- Média das 4 glicemias aferidas no TTGO-100g (em mg/dL);
- Valor da glicemia de jejum aferida no TTGO-100g (em mg/dL);
- Valor da glicemia da primeira hora aferida no TTGO-100g (em mg/dL);
- Valor da glicemia da segunda hora aferida no TTGO-100g (em mg/dL);
- Valor da glicemia da terceira hora aferida no TTGO-100g (em mg/dL);
- HbA1c (em porcentagem - %).

Das 294 gestantes que fizeram parte do estudo, a maioria apresentou o valor de glicemia aferida na 2ª hora do TTGO-100g acima do valor de referência, seguido do valor da 3ª e 1ª horas anormais. A glicemia de jejum foi anormal em menos da metade das gestantes que realizaram o teste, sendo, portanto, o valor com menor frequência para o diagnóstico de DMG. O gráfico 3 mostra a distribuição dos valores do TTGO-100g anormais que levaram ao diagnóstico da doença.

Gráfico 3 – Distribuição dos valores de TTGO-100g anormais na população estudada – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

Observou-se que há maior a proporção de gestantes com 2 valores de glicemia anormais no TTGO-100g no GRUPO CONTROLE, quando comparada à proporção do GRUPO INSULINA. No GRUPO INSULINA, as distribuições do número de valores anormais no TTGO-100g foram semelhantes, cada um representando aproximadamente um terço das gestantes alocadas nesse grupo. A diferença entre os grupos de estudo apresentou significância estatística, demonstrada na tabela 13 por meio da distribuição do número de valores anormais.

Tabela 13 – Freqüência e distribuição do número de valores de glicemias anormais no TTGO-100g nos dois grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	GRUPO CONTROLE N = 177		GRUPO INSULINA N = 117		
Número de valores anormais no TTGO-100g	N	%	N	%	P*
2 valores	107	60,5 %	38	32,5 %	<0,001
3 valores	48	27,1 %	42	35,9 %	
4 valores	22	12,4 %	37	31,6 %	

P*-valores pelo teste Qui-quadrado de Pearson

O valor da glicemia de jejum do TTGO-100g apresentou-se mais frequentemente acima dos valores de referência no GRUPO INSULINA. Quando comparada à frequência da glicemia de jejum anormal no GRUPO CONTROLE, essa diferença apresentou significância estatística (Tabela 14).

Tabela 14 – Frequência e distribuição da glicemia de jejum do TTGO-100g nos dois grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	GRUPO CONTROLE N = 177		GRUPO INSULINA N = 117		
Glicemia de jejum do TTGO-100g	N	%	N	%	P*
Jejum normal (< 95 mg/dL)	114	64,4 %	46	39,3 %	<0,001
Jejum anormal (≥ 95 mg/dL)	63	35,6 %	71	60,7 %	

P*-valores pelo teste Qui-quadrado de Pearson

As medidas glicêmicas (média dos valores do TTGO-100g e valores glicêmicos em jejum, na 1ª, 2ª e 3ª horas) foram significativamente maiores no GRUPO INSULINA. O mesmo comportamento foi observado para as dosagens séricas de HbA1c, cuja diferença demonstrou significância estatística entre os grupos, sendo mais elevadas nas gestantes que necessitaram de insulino-terapia para controle glicêmico (tabela 15).

Tabela 15 – Apresentação das medidas de tendência central e de dispersão dos parâmetros glicêmicos laboratoriais e sua associação com uso de insulina em gestantes com DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

Fatores	GRUPO CONTROLE N = 177					GRUPO INSULINA N = 117					P
	MÉDIA	MEDIANA	DP	MIN	MÁX	MÉDIA	MEDIANA	DP	MIN	MÁX	
Média das glicemias/TTGO-100g(mg/dL)	148,07	144	15,25	120,8	207,5	161,20	156,75	24,49	124	254,5	<0,001
Valor da glicemia 0h/TTGO-100g(mg/dL)	89,28	89	11,72	64	122	99,64	98	15,58	68	161	<0,001
Valor glicêmico 1h / TTGO-100g (mg/dL)	184,03	186	30,60	103	263	196,47	198	7,17	94	278	0,002
Valor glicêmico 2h / TTGO-100g (mg/dL)	176,42	173	25,93	89	260	193,26	186	36,43	122	319	<0,001
Valor glicêmico 3h / TTGO-100g (mg/dL)	142,56	146	28,74	54	224	155,41	153	37,87	64	271	0,001
HbA1c (%)	5,44	5,4	0,57	4	7,4	5,88	5,8	0,66	4,5	7,9	<0,001

D P = desvio padrão; MIN = valor mínimo; MÁX = valor máximo; P*-valores para teste t de Student

4.2. Análise estatística pelo modelo de regressão logística para avaliação dos fatores preditores do uso de insulina

As variáveis que apresentaram significância estatística ($P < 0,05$) na análise univariada foram selecionadas para ajuste pelo modelo de Regressão Logística.

Segue-se a lista de variáveis que apresentaram tal resultado:

- Obesidade - IMC pré-gestacional $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$;
- Antecedente familiar de DM - 1º grau de parentesco;
- Presença de hipertensão arterial sistêmica;
- Antecedente obstétrico de DMG;
- Antecedente obstétrico de macrosomia fetal;
- Número de valores anormais no TTGO-100g;
- Glicemia de jejum anormal no TTGO-100g – glicemia de jejum $\geq 95 \text{ mg/dL}$;
- Média das 4 glicemias aferidas no TTGO-100g;
- Valor da glicemia de jejum aferida no TTGO-100g;
- Valor da glicemia da primeira hora aferida no TTGO-100g;
- Valor da glicemia da segunda hora aferida no TTGO-100g;
- Valor da glicemia da terceira hora aferida no TTGO-100g;
- HbA1c.

Na análise inicial, todas as variáveis anteriormente listadas foram incluídas no modelo de Regressão Logística. As variáveis que se apresentaram adequadas para a predição do uso de insulina em gestantes com DMG foram:

- Obesidade - IMC pré-gestacional $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$;
- Antecedente familiar de DM - 1º grau de parentesco;
- Valor da glicemia de jejum aferida no TTGO-100g;
- HbA1c. (tabela 16)

Tabela 16 - Resultados da análise das variáveis com significância estatística pelo modelo de Regressão Logística para predição do uso de insulina em gestantes com DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Fator	Erro padrão	P	Razão de Chances	IC de 95 %
Intercepto	-10,599	2,173	<0,001	<0,001	
Obesidade	0,729	0,307	0,018	2,074	1,136 – 3,786
Antecedente familiar	0,656	0,291	0,024	1,928	1,090 – 3,408
HAS	0,450	0,347	0,195	1,569	0,794 – 3,098
DMG anterior	0,178	0,450	0,693	1,194	0,494 – 2,888
Macrossomia anterior	0,542	0,418	0,194	1,720	0,759 – 3,898
N valores do TTGO-100g			0,684		
3 valores do TTGO-100g	0,331	0,422	0,433	1,393	0,609 – 3,187
4 valores do TTGO-100g	0,574	0,699	0,412	1,775	0,451 – 6,987
Glic jejum $\geq 95 \text{ mg/dL}$	-0,587	0,556	0,291	0,556	0,187 – 1,651
Média dos valores	0,004	0,025	0,856	1,004	0,957 – 1,054
Valor 0 (jejum)	0,045	0,022	0,046	1,046	1,001 – 1,093
Valor 1 (1ª hora)	-0,004	0,006	0,565	0,996	0,984 – 1,009
Valor 2 (2ª hora)	0,005	0,010	0,635	1,005	0,985 – 1,025
Valor 3 (3ª hora)	-0,005	0,010	0,654	0,995	0,976 – 1,015
HbA1c	0,766	0,246	0,002	2,152	1,330 – 3,482

Ajuste do modelo pelo teste de Hosmer e Lemeshow: P = 0,330.

Numa segunda etapa, realizou-se a análise das variáveis que mostraram associação com o uso de insulina, adotando-se dois modelos que combinaram, de diferentes formas, as variáveis relacionadas aos fatores laboratoriais da avaliação glicêmica. Dessa forma, o primeiro modelo inclui as variáveis categóricas da avaliação laboratorial do TTGO-100g e exclui as variáveis contínuas, e o segundo modelo inclui as variáveis contínuas e exclui as categóricas.

Pela análise das variáveis, incluindo-se as categóricas do TTGO-100g, os fatores preditores do uso de insulina foram:

- Obesidade - IMC pré-gestacional $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$;
- Antecedente familiar de DM - 1º grau de parentesco;
- Número de valores anormais no TTGO-100g;
- HbA1c. (tabela 17)

Tabela 17 - Resultados da análise das variáveis categóricas do TTGO-100g pelo modelo de Regressão Logística para predição do uso de insulina em gestantes com DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Fator	Erro padrão	P	Razão de Chances	IC de 95 %
Intercepto	-8,056	1,406	<0,001	0,000	
Obesidade	0,733	0,301	0,015	2,082	1,153 – 3,758
Antecedente familiar	0,767	0,283	0,007	2,154	1,236 – 3,753
HAS	0,525	0,335	0,117	1,691	0,876 – 3,263
DMG anterior	0,140	0,448	0,754	1,151	0,479 – 2,767
Macrossomia anterior	0,655	0,402	0,103	1,924	0,876 – 4,227
N valores do TTGO-100g	0,478	0,232	0,039	1,613	1,024 – 2,541
Glic jejum $\geq 95 \text{ mg/dL}$	0,144	0,359	0,689	1,155	0,571 – 2,333
HbA1c	0,942	0,238	<0,001	2,565	1,610 – 4,089

Ajuste do modelo pelo teste de Hosmer e Lemeshow: P = 0,868.

Segue-se a lista das variáveis que se apresentaram como preditoras do uso de insulina em gestantes com DMG, com inclusão das variáveis contínuas do TTGO-100g:

- Obesidade - IMC pré-gestacional $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$;
- Antecedente familiar de DM - 1º grau de parentesco;
- Valor da glicemia de jejum aferida no TTGO-100g;
- HbA1c. (tabela 18)

Tabela 18 - Resultados da análise das variáveis contínuas do TTGO-100g pelo modelo de Regressão Logística para predição do uso de insulina em gestantes com DMG – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Fator	Erro padrão	P	Razão de Chances	IC de 95 %
Intercepto	-10,652	1,691	<0,001	0,000	
Obesidade	0,731	0,304	0,016	2,078	1,144 – 3,774
Antecedente familiar	0,667	0,289	0,021	1,947	1,106 – 3,430
HAS	0,473	0,345	0,171	1,604	0,815 – 3,156
DMG anterior	0,190	0,447	0,671	1,209	0,504 – 2,904
Macrossomia anterior	0,574	0,411	0,162	1,776	0,794 – 3,974
Média dos valores	0,016	0,021	0,444	1,016	0,976 – 1,058
Valor 0 (jejum)	0,028	0,014	0,049	1,079	1,050 – 1,088
Valor 1 (1ª hora)	-0,004	0,006	0,545	0,996	0,984 – 1,008
Valor 2 (2ª hora)	0,003	0,010	0,765	1,003	0,984 – 1,022
Valor 3 (3ª hora)	-0,003	0,010	0,754	0,997	0,978 – 1,016
HbA1c	0,794	0,244	0,001	2,212	1,372 – 3,566

Ajuste do modelo pelo teste de Hosmer e Lemeshow: P = 0,847.

A etapa final da análise dos dados obtidos no estudo foi realizar avaliação pelo modelo de Regressão Logística, utilizando-se somente as variáveis com significância estatística resultantes dos dois modelos supracitados para o cálculo da probabilidade do uso de insulina. Os dois modelos foram subdivididos em quatro novos modelos, incluindo-se ou excluindo-se a variável HbA1c. Determinou-se, com esses resultados, as probabilidades do uso de insulina para cada modelo, de acordo com os fatores presentes na primeira consulta após o diagnóstico de DMG e na consulta subsequente, após a solicitação do exame de HbA1c.

A tabela 19 mostra os resultados da análise da combinação obesidade, antecedente familiar de DM, número de valores anormais no TTGO-100g, sem o fator HbA1c.

Tabela 19 - Resultados da análise de obesidade, antecedente familiar de DM e número de valores anormais no TTGO-100g pelo modelo de Regressão Logística para o cálculo da probabilidade do uso de insulina – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Fator	Erro padrão	P	Razão de Chances	IC de 95 %
Intercepto	-1,698	0,269	<0,001	0,183	
Obesidade	0,939	0,278	0,001	2,558	1,483 – 4,412
Antecedente familiar	0,756	0,273	0,006	2,130	1,248 – 3,635
N valores do TTGO-100g			<0,001		
3 valores do TTGO-100g	0,657	0,297	0,027	1,930	1,078 – 3,455
4 valores do TTGO-100g	1,415	0,341	<0,001	4,116	2,110 – 8,029

Ajuste do modelo pelo teste de Hosmer e Lemeshow: P = 0,465.

O cálculo da probabilidade do uso de insulina foi realizado pela fórmula de regressão logística determinada, de acordo com as variáveis analisadas, por:

$$p = \exp (\alpha + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \dots) / 1 + \exp (\alpha + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \dots)$$

α =intercepto; β =constante específica de cada variável; x =valor determinado pela observação

As probabilidades para o primeiro modelo analisado foram calculadas e estão representadas na tabela 20 e no gráfico 8.

Tabela 20 – Cálculo da probabilidade do uso de insulina em gestantes com DMG de acordo com fatores obesidade, antecedente familiar e número de valores anormais no TTGO-100g – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

Obesidade	Antecedente familiar de DM	Nº de valores anormais no TTGO-100g	Soma dos escores	Probabilidade do uso de insulina
0	0	2	2	0,155
0	0	3	3	0,261
0	1	2	3	0,281
1	0	2	3	0,319
0	0	4	4	0,430
0	1	3	4	0,430
1	0	3	4	0,475
1	1	2	4	0,499
0	1	4	5	0,616
1	0	4	5	0,658
1	1	3	5	0,658
1	1	4	6	0,804

0: ausência do fator; 1: presença do fator

Gráfico 4 – Representação gráfica das probabilidades previstas para uso de insulina, de acordo com o primeiro modelo de análise – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

AF(+): presença de antecedente familiar de DM; AF(-): ausência de antecedente familiar de DM;; IMC $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$: presença de obesidade pré-gestacional; IMC $< 30 \text{ Kg/m}^2$: ausência de obesidade pré-gestacional.

O segundo modelo de análise incluiu a variável HbA1c ao modelo anteriormente estudado. Os resultados dessa análise pelo modelo de Regressão Logística estão descritos na tabela 21.

Tabela 21 - Resultados da análise de obesidade, antecedente familiar de DM, número de valores anormais no TTGO-100g e HbA1c pelo modelo de Regressão Logística para o cálculo da probabilidade do uso de insulina – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Fator	Erro padrão	P	Razão de Chances	IC de 95 %
Intercepto	6,996	1,339	<0,001	0,183	
Obesidade	0,852	0,289	0,003	2,345	1,331 – 4,133
Antecedente familiar	0,749	0,280	0,008	2,115	1,221 – 3,663
N valores do TTGO-100g			0,010		
3 valores do TTGO-100g	0,490	0,309	0,112	1,633	0,891 – 2,992
4 valores do TTGO-100g	1,077	0,359	0,003	2,936	1,452 – 5,937
HbA1c	0,967	0,235	<0,001	2,630	1,660 – 4,168

Ajuste do modelo pelo teste de Hosmer e Lemeshow: P = 0,834.

As probabilidades do uso de insulina para o segundo modelo foram calculadas segundo os valores de HbA1c e foram representadas por curvas de probabilidade, conforme o gráfico 5.

Gráfico 5 – Representação da probabilidade do uso de insulina de acordo com o valor da HbA1c, escalonada para presença ou ausência de obesidade e de antecedente familiar de DM – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

Linhas vermelhas: 2 valores do TTGO-100g anormais; **linhas azuis:** 3 valores do TTGO-100g anormais; **linhas verdes:** 4 valores do TTGO-100g anormais.
 IMC $\geq$ 30 Kg/m²: presença de obesidade pré-gestacional; IMC < 30 Kg/m²: ausência de obesidade pré-gestacional; AF(+): presença de antecedente familiar de DM; AF(-): ausência de antecedente familiar de DM.

O terceiro modelo combinou as variáveis obesidade, antecedente familiar de DM e valor da glicemia de jejum do TTGO-100g (valor 0), sem o fator HbA1c. Os resultados dessa análise estão descritos na tabela 22 e foram representados graficamente por curvas de probabilidade, de acordo com o valor da glicemia. (Gráfico 6)

Tabela 22 - Resultados da análise de obesidade, antecedente familiar de DM e valor da glicemia de jejum do TTGO-100g pelo modelo de Regressão Logística para o cálculo da probabilidade do uso de insulina – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Fator	Erro padrão	P	Razão de Chances	IC de 95 %
Intercepto	-5,973	1,012	<0,001	0,003	
Obesidade	0,847	0,282	0,003	2,334	1,344 – 4,053
Antecedente familiar	0,710	0,275	0,010	2,035	1,188 – 3,485
Valor da glicemia de jejum no TTGO-100g	0,052	0,011	<0,001	1,053	1,031 – 1,075

Ajuste do modelo pelo teste de Hosmer e Lemeshow: P = 0,531.

Gráfico 6 - Representação da probabilidade do uso de insulina de acordo com o valor da glicemia de jejum do TTGO-100g, escalonada para presença ou ausência de obesidade e de antecedente familiar de DM – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

AF(+): presença de antecedente familiar de DM; AF(-): ausência de antecedente familiar de DM;; IMC ≥ 30 Kg/m²: presença de obesidade pré-gestacional; IMC < 30 Kg/m²: ausência de obesidade pré-gestacional.

O quarto e último modelo estudado incluiu a variável HbA1c ao terceiro modelo. A tabela 23 mostra os resultados dessa análise pelo modelo de Regressão Logística.

Tabela 23 - Resultados da análise de obesidade, antecedente familiar de DM, valor da glicemia de jejum do TTGO-100g e HbA1c pelo modelo de Regressão Logística para o cálculo da probabilidade do uso de insulina – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Fator	Erro padrão	P	Razão de Chances	IC de 95 %
Intercepto	-9,828	1,544	<0,001	0,000	
Obesidade	0,790	0,289	0,006	2,202	1,249 – 3,883
Antecedente familiar	0,714	0,281	0,011	2,041	1,176 – 3,544
Valor da glicemia de jejum no TTGO-100g	0,865	0,011	<0,001	1,042	1,019 – 1,065
HbA1c	0,041	0,239	<0,001	2,375	1,487 – 3,792

Ajuste do modelo pelo teste de Hosmer e Lemeshow: P = 0,838.

Foram escolhidos dois valores fixos de HbA1c (5% e 6%) para a confecção de exemplos de curvas de probabilidade do uso de insulina de acordo com a glicemia de jejum do TTGO-100g (gráfico 7). A partir desse exemplo, foi possível desenvolver um escore para a determinação da altura da curva no gráfico, considerando a presença ou ausência de obesidade pré-gestacional, antecedente familiar de DM e HbA1c. Os escores iguais corresponderam a curvas que se sobrepõem em termos de probabilidade (tabela 24).

Gráfico 7 – Exemplo de representação da probabilidade do uso de insulina, de acordo com o valor da glicemia de jejum do TTGO-100g, escalonada para presença ou ausência de obesidade e de antecedente familiar de DM, considerando valores de HbA1c da de 5% e 6% – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

AF(+): presença de antecedente familiar de DM; AF(-): ausência de antecedente familiar de DM;; IMC ≥ 30 Kg/m²: presença de obesidade pré-gestacional; IMC < 30 Kg/m²: ausência de obesidade pré-gestacional; HbA1c=5%: HbA1c igual a 5%; HbA1c=6%: HbA1c igual a 6%.

Tabela 24 – Exemplo de escores correspondentes às curvas de probabilidade do gráfico 7 – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

Obesidade	Antecedente familiar	HbA1c	Soma dos escores	Cores das curvas
0	0	5	5	Vermelho
0	1	5	6	Magenta
1	0	5	6	Azul Escuro
0	0	6	6	Violeta
1	1	5	7	Amarelo
0	1	6	7	Azul Escuro
1	0	6	7	Verde
1	1	6	8	Ciano

0: ausência do fator; 1: presença do fator; 5: HbA1c=5%; 6: HbA1c=6%

Na tabela 25, observa-se a capacidade de predição dos modelos anteriormente descritos. Foi selecionado o valor de corte de 0,3 que possibilitou a predição correta do uso de insulina em, pelo menos, 75% dos casos.

Tabela 25 – Predição dos casos de gestantes que usaram e que não usaram insulina para controle glicêmico do DMG, segundo os quatro modelos analisados (“cut value” = 0,3) – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

1ª consulta após o diagnóstico de DMG

MODELO 1 (obesidade, antecedente familiar, número de valores anormais no TTGO-100g)

CASOS OBSERVADOS	CASOS PREDITOS		
	INSULINA		% CORRETA
	NÃO	SIM	
NÃO	102	75	57,6 %
SIM	29	88	75,2 %
% TOTAL			64,6 %

MODELO 3 (obesidade, antecedente familiar, valor da glicemia de jejum do TTGO-100g)

CASOS OBSERVADOS	CASOS PREDITOS		
	INSULINA		% CORRETA
	NÃO	SIM	
NÃO	89	88	50,3 %
SIM	27	90	76,9 %
% TOTAL			60,9 %

2ª consulta após o diagnóstico de DMG e o resultado de HbA1c

MODELO 2 (obesidade, antecedente familiar, número de valores anormais no TTGO-100g, HbA1c)

CASOS OBSERVADOS	CASOS PREDITOS		
	INSULINA		% CORRETA
	NÃO	SIM	
NÃO	98	79	55,4 %
SIM	22	95	81,2 %
% TOTAL			65,6 %

MODELO 4 (obesidade, antecedente familiar, valor da glicemia de jejum do TTGO-100g, HbA1c)

CASOS OBSERVADOS	CASOS PREDITOS		
	INSULINA		% CORRETA
	NÃO	SIM	
NÃO	93	84	52,5 %
SIM	21	96	82,1 %
% TOTAL			64,3 %

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou ser possível estimar a probabilidade do uso de insulina em gestantes com DMG a partir da análise de fatores clínicos e laboratoriais. Poucos estudos conseguiram determinar alguns dos fatores relacionados ao mau prognóstico do controle glicêmico, seja por meio de resultados perinatais adversos^(48, 53, 54), seja pela necessidade do uso de insulina^(69, 74). Os resultados desse estudo possibilitam a estratificação das gestantes com DMG em grupos que apresentam diferentes níveis gravidade, permitindo condutas terapêuticas mais específicas.

5.1. Análise dos aspectos metodológicos do estudo

Apesar de a análise desse trabalho ter sido realizada de forma retrospectiva, os dados das gestantes com DMG com seguimento pré-natal no setor de Endocrinopatias e Gestação do HC-FMUSP têm sido coletados prospectivamente desde o ano de 2002. O acompanhamento dessas pacientes com rigor ao protocolo vigente^(76, 77) permite assegurar a uniformização de condutas e a fidedignidade dos dados. Uma equipe coesa de médicos assistentes foi base para a confecção de um sistema informatizado de banco de dados que abrange a maior parte dos aspectos relacionados ao DMG.

Nesse estudo optou-se por incluir as gestantes que realizaram TTGO-100g entre 24 e 33 semanas completas de gestação, por ser essa a fase em que ocorre aumento dos níveis séricos de hormônios como o lactogênio placentário e o cortisol, que induzem a maior resistência periférica à insulina, fato que aumenta a sensibilidade do teste⁽⁸²⁾. Diagnósticos determinados antes de 24 semanas de

gestação estão relacionados a maior probabilidade de intolerância à glicose prévia à gravidez que não havia sido desvendada^(47, 48). Por esse motivo, essas gestações costumam mostrar comportamento semelhante ao de gestantes com DM tipo 2⁽⁴⁷⁾ e, portanto, são acompanhadas como tal. Por outro lado, diagnósticos mais tardios aumentam as chances de internação em razão da escassez de tempo para a condução adequada do caso e geram maior influência médica nas medidas dietéticas e de monitorização glicêmica. Ambas situações poderiam gerar vieses na interpretação dos resultados. Além disso, esse é o intervalo em que a maior parte dos diagnósticos de DMG será realizada na prática clínica, o que permite extrapolar os resultados obtidos para a grande maioria da população de gestantes com DMG.

Não fez parte do estudo a análise dos dados de gestantes com DMG diagnosticado por outras metodologias como: duas glicemias de jejum $\geq$ que 105 mg/dL ou glicemia aleatória acima de 200 mg/dL ou teste de tolerância à glicose oral com sobrecarga de 75 gramas (TTGO-75g). É muito provável que o diagnóstico por meio de glicemia de jejum ou glicemia aleatória sejam, por si só, fatores associados ao uso de insulina, mas não existem evidências científicas dessa relação até o presente momento.

A hiperglicemia em jejum e níveis plasmáticos de glicose acima de 200 mg/dL denotam graus mais intensos de intolerância a carboidratos. Já está estabelecida a relação entre resultados perinatais adversos e glicemias persistentemente acima de 110 mg/dL⁽³⁴⁾. Além disso, Langer *et al.*⁽⁷⁴⁾ observaram que o uso de insulina em mulheres com DMG com glicemias de jejum maiores que 95 mg/dL proporciona, por exemplo, a correção dos desvios de crescimento fetal e a redução de suas conseqüências metabólicas no período neonatal.

O objetivo do presente estudo, no entanto, foi procurar predizer o uso de insulina em gestantes com DMG que apresentassem um risco intermediário de necessidade do uso de insulina para controle metabólico e, assim, melhor identificar subgrupos de maior ou menor risco dentro dessa subpopulação. As pacientes estudadas cujo diagnóstico foi realizado por TTGO-100g possuem um risco de insulinização de aproximadamente 40% no momento do diagnóstico, enquanto as gestantes com diagnóstico por meio de glicemia de jejum apresentaram um índice de insulinoterapia de 74,2%, segundo consulta ao banco de dados do setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

A obesidade é sabidamente um dos fatores mais relacionado ao aumento da resistência periférica à insulina⁽⁸³⁾. Sua presença já no início da gestação é indicativa de risco aumentado para o desenvolvimento de DMG⁽⁸⁴⁾. A sobreposição de dois fatores que acrescentem resistência à ação da insulina (gestação e obesidade) acarreta maior dificuldade para o controle glicêmico nessas pacientes. Nesse estudo, a presença de obesidade foi determinada por meio do IMC, por ser parâmetro de uso freqüente, além de fácil aplicabilidade e reprodutibilidade.

No entanto, inúmeras críticas têm sido feitas a esse método de avaliação da obesidade, uma vez que não considera a composição corpórea do indivíduo⁽⁸⁵⁾. Para todos os efeitos, o $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ sempre remete à presença de obesidade, com exceção de alguns atletas. Porém, o que ocorre mais freqüentemente é a existência de indivíduos com IMC normal ($< 25 \text{ Kg/m}^2$) que possuem porcentagem de gordura corpórea consideravelmente alta, levando a classificações incorretas da adequação do peso.

Se considerado uma variável contínua, o IMC demonstra riscos progressivamente maiores à saúde, quanto mais alto seu valor absoluto. Em termos

práticos, a subdivisão do IMC nos intervalos preconizados pela OMS⁽⁸⁶⁾ é capaz de fornecer uma boa correlação com esses riscos durante o período gestacional⁽⁸⁷⁾.

O que se observa na literatura médica mundial é a existência de inúmeros estudos utilizando o IMC pré-gestacional como fator de avaliação de riscos obstétricos e perinatais^(88, 89). Muitas dessas pesquisas mostram que resultados das gestações de mulheres com IMC normal ou classificadas como sobrepeso ($\text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$) são semelhantes entre si e melhores que as gestantes com obesidade, independentemente do grau ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$)⁽⁷⁰⁾. Nesse trabalho, a classificação do IMC pré-gestacional nessas duas categorias foi escolhida pela praticidade de interpretação, por não comprometer a capacidade da variável em demonstrar sua associação com o uso de insulina e por estar de acordo com os estudos atuais sobre o assunto.

O uso de insulina para controle metabólico foi indicado nos casos em que a instituição de dieta e exercícios físicos não foi suficiente para alcançá-lo. O tempo de observação do perfil glicêmico com essas medidas foi, em média, de uma a duas semanas. Reforço das orientações dietéticas e de exercícios foi oferecido para aquelas pacientes que apresentaram controle glicêmico insatisfatório. Ainda assim, a aderência da gestante à programação terapêutica demonstra ser fator determinante da indicação de insulinoterapia.

A equipe médica que conduziu o acompanhamento das gestantes do estudo reduziu as possíveis interferências da aderência ao tratamento em relação ao uso de insulina por meio de internações breves das gestantes que não foram capazes de compreender o esquema de tratamento oferecido ou que não possuíam condições sócio-econômicas para cumpri-lo. O controle metabólico mais rigoroso com o regime de internação possibilitou o reconhecimento das pacientes com maior

dificuldade para aderência e, com isso, intensificou-se o processo educacional delas. No entanto, apenas 14,2% das pacientes com DMG necessitaram de internação para controle metabólico nos últimos três anos. Uma das explicações possíveis para as elevadas taxas de aderência ao esquema terapêutico é a motivação que a mulher experimenta no período gestacional. Esses dados reforçam a veracidade das taxas de insulinização observadas na população de estudo.

Os parâmetros ultra-sonográficos da biometria fetal (peso fetal, circunferência abdominal fetal e seus respectivos percentis) não foram avaliados como fatores associados ou preditores do uso de insulina para controle glicêmico. Considerando que o percentil de peso fetal influenciou diretamente na tomada de decisão pela introdução de insulina nas gestantes com perfil glicêmico limítrofe, essa variável foi considerada relevante clinicamente como fator indicador do uso de insulina e não se prestaria à predição do desfecho. A diferença de incidência de fetos GIG entre os grupos de estudo foi reflexo da alocação de gestantes cujos fetos apresentavam percentil de peso maior no GRUPO INSULINA, como se observa nos resultados obstétricos descritos na seção ANEXO.

5.2. Análise dos resultados

Na análise univariada, dois fatores clínicos apresentaram forte associação com o uso de insulina (nível de significância $< 0,001$):

- Obesidade (IMC pré-gestacional $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$);
- Antecedente familiar de DM.

Já está bem demonstrado que ambos os parâmetros estão relacionados à fisiopatologia do DM fora da gravidez^(90, 91) e, no período gestacional, são potentes marcadores do risco de desenvolvimento de DMG⁽⁸⁴⁾. É de se esperar que esses

fatores estejam associados não apenas ao surgimento da doença, mas também à sua gravidade. Muito se tem pesquisado nesse campo, na tentativa de encontrar explicações fisiopatológicas para esse fenômeno.

As possibilidades mais freqüentes de insuficiência da função pancreática que levam a um desequilíbrio entre a demanda e a produção de insulina relacionam-se com: auto-imunidade contra células β , anormalidades genéticas de alta penetrância e disfunção associada à resistência periférica crônica à insulina⁽³¹⁾.

O aumento fisiológico da resistência periférica à insulina durante a gravidez está possivelmente associado ao hormônio de crescimento placentário e ao fator- α de necrose tumoral produzidos pelo tecido trofoblástico. Essas substâncias diminuem a captação de glicose pelo músculo esquelético por meio de modificações no mecanismo de sinalização após a ligação da insulina ao respectivo receptor. Aumento dos níveis intracitoplasmáticos da enzima fosfatidilinositol-quinase parece estar relacionado com essas alterações celulares, que desaparecem por completo até um ano após o parto⁽⁹²⁾.

Algumas gestantes apresentam discreto acréscimo à resistência periférica à insulina, decorrente de mecanismos crônicos, imperceptível fora do período gestacional. Algumas teorias aventam a hipótese de que a redução da fosforilação da tirosina do receptor de insulina seria responsável pela alteração do sinal intracelular de captação de glicose muscular. O aumento crônico da resistência periférica à insulina gera disfunção da secreção das células β pancreáticas a médio e longo prazo, podendo já estar presente durante o período gestacional⁽⁹³⁾. A introdução de tratamento que reduza a resistência periférica à insulina, como o uso de metformina, pode beneficiar essas mulheres ao preservar a função pancreática por mais tempo e retardar a falência da produção de insulina⁽⁹⁴⁾.

A obesidade materna concomitante à presença de DMG contribui ainda mais com o aumento da resistência periférica à insulina, uma vez que o excesso de substrato transformado em ácidos graxos livres inibe a expressão de transportadores de glicose do tipo GLUT 4 na célula muscular^(41, 83). Esse é um fator que pode estar presente em associação a outras alterações, agravando a doença e o prognóstico da gestação.

Existe uma minoria das gestantes com DMG que apresenta auto-anticorpos contra parte das células β ou contra insulina. Essas mulheres apresentam maior risco de desenvolvimento de DM tipo 1 e, em geral, possuem antecedente familiar desse tipo de doença. Na avaliação de riscos para DMG, esse grupo de gestantes não costuma apresentar características típicas do grupo de alto risco, como obesidade. O tratamento deve ser o mesmo, mas recomenda-se que o seguimento delas seja rigoroso, em razão do elevado risco de deterioração da função pancreática durante ou após a gravidez⁽⁴⁰⁾.

Uma parcela ainda menor de gestantes irá apresentar herança genética relacionada ao diabetes do adulto jovem (*MODY: maturity-onset diabetes of the young*) ou diabetes mitocondrial. Ambas as formas podem ser inicialmente reconhecidas na gestação e iniciam com hiperglicemia em níveis discretos⁽⁴³⁾. Atualmente já existe a possibilidade de se realizar a genotipagem para o diagnóstico etiológico dessas formas, mas seu benefício no tratamento durante a gravidez ainda não foi confirmado.

A contribuição genética também está presente na disfunção das células β , na resistência periférica à insulina e na auto-imunidade e parece provável que sua participação influencie fatores ambientais e corroborem para o surgimento de

DMG⁽⁹⁵⁾. Um exemplo da sinergia entre fatores ocorre com a expressão da haptoglobina (Hp) e obesidade em gestantes com DMG. Sabe-se que a produção de mediadores inflamatórios e o estresse oxidativo estão intimamente ligados ao desenvolvimento de intolerância à glicose⁽⁹⁶⁾. A haptoglobina é uma proteína responsável pela inibição do estresse oxidativo desencadeado pela hemoglobina. O alelo Hp1 é muito mais efetivo nessa tarefa que o alelo Hp2. Mustafa *et al.*, em 2004, encontram relação entre o genótipo Hp 2 e o desenvolvimento de DMG e demonstra que sua expressão gênica está aumentada em mulheres com índice de massa corpórea acima de 22 Kg/m²⁽⁴²⁾.

A combinação de influências diversas sobre a função pancreática deve, portanto, acarretar o desenvolvimento de DMG em diferentes níveis de gravidade e prognóstico. Sua relação com o uso de insulina durante o período gestacional pode ser uma forma de evidenciar a ocorrência de associação de mecanismos mais complexos na fisiopatologia do surgimento da doença em determinados indivíduos. O reconhecimento de gestantes com maiores risco demonstra maior necessidade de cuidados mais intensivos em relação ao controle glicêmico durante a gravidez e de investigação diagnóstica mais acurada no período pós-parto.

Outros fatores clínicos analisados demonstraram associação com o uso de insulina:

- Presença de hipertensão arterial sistêmica;
- Antecedente obstétrico de DMG;
- Antecedente obstétrico de macrosomia fetal.

Assim como ocorre na síndrome metabólica, o aumento da resistência periférica à insulina, demonstrado pelo aparecimento de DMG, desencadeia mecanismos inflamatórios associados ao estresse oxidativo tecidual, o que gera

lesão endotelial e, conseqüentemente, disfunção vascular⁽⁹⁷⁾. Essa série de eventos leva a crer que hipertensão arterial, DMG e pré-eclâmpsia são eventos associados, mas ainda não é possível determinar uma relação de causa e efeito entre esses fatores. Recentemente, Bartha *et al.*⁽⁹⁸⁾ observaram maior prevalência de síndrome metabólica em gestantes com síndrome hipertensivas quando comparadas às gestantes com DMG, sugerindo uma correlação entre níveis tensionais elevados e o posterior desenvolvimento de resistência periférica à insulina.

O antecedente de gestação prévia complicada por DMG aumenta o risco de recorrência dessa enfermidade em até 70% numa futura gestação⁽⁹⁹⁾. Tal fato está possivelmente relacionado ao estilo de vida da mulher e a mecanismos intrínsecos da produção e/ou ação da insulina que permanecem latentes fora do período gestacional. Durante a gravidez, supõe-se que haja maior dificuldade em relação aos níveis glicêmicos para controle metabólico, o que explicaria a associação desse antecedente à necessidade de insulina.

Existem evidências na literatura médica mundial de associação de DMG e de antecedente de macrosomia fetal como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de feto macrosômico em gestação subsequente⁽¹⁰⁰⁾. Como o DMG é fator causal de macrosomia fetal, a não ser que seja possível assegurar que a gestação prévia foi adequadamente investigada e excluída a intolerância a carboidratos, é comum na prática clínica associarmos o antecedente de crescimento fetal exarcebado a maior probabilidade de ocorrência de DMG na gravidez atual. Da mesma forma, o desenvolvimento de feto macrosômico ocorre em uma parcela de mulheres com DMG que, em geral, apresentam maior dificuldade para controle glicêmico, o que estaria diretamente relacionado à necessidade de insulino terapia, como foi observado nesse estudo.

Todos os fatores laboratoriais estudados evidenciaram forte associação com a necessidade do uso de insulina para controle metabólico:

- Número de valores anormais no TTGO-100g;
- Glicemia de jejum ≥ 95 mg/dL no TTGO-100g;
- Média das quatro glicemias aferidas no TTGO-100g;
- Valor da glicemia de jejum, da primeira, da segunda da terceira horas aferidas no TTGO-100g;
- HbA1c.

Dos possíveis valores anormais no TTGO-100g, observou-se que a glicemia da segunda hora foi aferição mais freqüentemente alterada nos testes realizados. A partir dos conhecimentos atuais da fisiologia gestacional, sabe-se que gestantes não-obesas e não-diabéticas atingem o pico glicêmico pós-prandial por volta de 70 minutos, enquanto em gestante obesas e não-diabéticas o pico glicêmico ocorre por volta de 110 minutos após sobrecarga de glicose⁽⁶¹⁾. Esses dados são a evidência de que a obesidade retarda a resposta insulínica à ingestão e glicose, provavelmente por contribuir com o aumento da resistência à ação periférica da insulina. Assim, é possível que, em relação à população do estudo, gestantes não-obesas apresentem mais freqüentemente a combinação das glicemias de primeira e segunda horas anormais e que gestantes obesas apresentem os valores de duas e três horas de glicemias aumentados do TTGO-100g no diagnóstico.

Diversos estudos vêm analisando níveis mais discretos de hiperglicemia e suas repercussões fetais, mas não existiam trabalhos que comparem o comportamento do controle glicêmico em relação ao número de valores anormais do TTGO-100g considerados como diagnóstico de DMG. TTGO-100g com apenas um valor de glicemia anormal, bem como TTGO-50g acima dos valores de normalidade com TTGO-100g normal, estão relacionados a maiores taxas de

eventos perinatais adversos se comparados com a população que apresenta todos os valores dentro dos limites de referência^(50, 51, 53-55). Pela primeira vez, foi possível comprovar a gravidade progressiva da doença de acordo com o número de valores anormais do TTGO-100g, parâmetro de fácil utilização na prática clínica.

Considerando que a fisiopatologia do DMG é semelhante à do DM tipo 2, a dificuldade de metabolizar carboidratos está muito mais relacionada ao momento após sobrecarga glicêmica que ao metabolismo da glicemia de jejum. Por esse motivo, valores de glicemias de jejum anormais no TTGO-100g foram menos frequentes e sua presença se correlacionou positivamente com a necessidade de insulina para controle glicêmico, corroborando com os achados de Langer *et al*⁽⁷⁴⁾.

Da mesma forma, os níveis glicêmicos, sejam eles aferidos pela média das quatro glicemias do TTGO-100g ou pelo valor de cada uma delas, associaram-se à maior probabilidade do uso de insulina nas gestantes com DMG. Já está cientificamente demonstrado que quanto mais elevados os níveis glicêmicos maternos, mais frequentes serão as repercussões obstétricas e complicações perinatais, efeito conseqüente do controle glicêmico persistentemente insatisfatório durante a gestação⁽²⁾.

A HbA1c foi parâmetro que também mostrou associação com o uso de insulina e embora a HbA1c tenha falhado em predizer o crescimento fetal em gestantes com DMG⁽⁵³⁾, observamos, assim como González-Quintero *et al*⁽⁷⁵⁾, que esse exame presta-se para a predição do mau controle glicêmico.

No presente estudo adotaram-se quatro modelos possíveis para análise, escolhendo-se combinações de variáveis preditoras quanto à significância na prática clínica. Ao se incluírem as variáveis categóricas de avaliação laboratorial do

TTGO-100g, excluíram-se as variáveis contínuas e vice-versa. As duas combinações propostas foram avaliadas sem e com a inclusão da variável hemoglobina glicosilada, com a intenção de obter a predição do uso de insulina na primeira consulta após o diagnóstico e na consulta subsequente (quando se possui o resultado do referido exame), respectivamente.

Na avaliação inicial, em que todos os parâmetros com significância estatística pela análise univariada foram ajustados pelo modelo de regressão logística, as variáveis preditoras do uso de insulina em gestantes com DMG foram: presença de obesidade pré-gestacional, antecedente familiar de DM, valor da glicemia de jejum aferida no TTGO-100g e HbA1c. Com essa primeira avaliação, o número de valores anormais no TTGO-100g foi excluído como fator preditor, uma vez que a glicemia de jejum apresenta-se como fator mais potente na predição do uso de insulina. No entanto, sabemos que a análise do número de valores anormais no TTGO-100g e a glicemia de jejum são formas diferentes de se avaliar o mesmo parâmetro, já que a presença de quatro valores anormais no TTGO-100g inclui obrigatoriamente a glicemia de jejum ≥ 95 mg/dL. Para que fosse possível a utilização do número de valores anormais no TTGO-100g como fator preditor, foi necessária a divisão dos parâmetros laboratoriais do TTGO-100g em variáveis categóricas e contínuas, para que não houvesse interferência entre eles.

Com essas diferentes combinações, foi possível comparar a capacidade preditora do número de valores anormais no TTGO-100g e o valor da glicemia de jejum no TTGO-100g. Como pode se observar na tabela 25 da seção “RESULTADOS”, há pouca diferença na capacidade de predição entre esses dois fatores. O número de valores anormais no TTGO-100g prediz corretamente mais casos que a glicemia de jejum no total, mas menos casos que necessitaram de insulina, independentemente da participação da HbA1c. Na análise global e pelo

fato de se tratar de variável categórica, o número de valores anormais no TTGO-100g parece ser o parâmetro mais eficaz e simples para utilização na prática clínica.

Nos cálculos de probabilidade do uso de insulina, bem como nos gráficos representativos, foi possível observar que a presença de um dos dois fatores clínicos (obesidade pré-gestacional ou antecedente familiar de DM) confere riscos de necessidade de insulinoterapia muito semelhantes. A importância da obesidade no diagnóstico e prognóstico do DMG está bem estabelecida e parece ser universalmente aceita como fator de risco para controle metabólico insatisfatório. Ao contrário, o antecedente familiar de DM, embora seja considerado importante marcador para o desenvolvimento da doença, ainda não havia sido devidamente estudado e pouco se conhece a respeito do seu papel em relação à necessidade de insulina. Da mesma forma, a presença de ambos os fatores aumenta consideravelmente esse risco, assim como dos dois parâmetros reduz a probabilidade da gestante com DMG de necessitar de insulina.

González-Quintero *et al.*⁽⁷⁵⁾ encontraram associação de multiparidade, idade gestacional no momento do diagnóstico, obesidade, história prévia de diabetes gestacional, hemoglobina glicada e glicemia de jejum do TTGO-100g maior que 95 mg/dL com o uso de insulina em mulheres com DMG. Na análise pelo modelo de regressão logística, a idade gestacional no momento do diagnóstico, a concentração plasmática de HbA1c e a glicemia de jejum do TTGO-100g mostraram-se como fatores preditores independentes da necessidade de insulina para controle glicêmico⁽⁷⁵⁾. Em contrapartida, esses autores não estudaram os efeitos genéticos sobre o controle glicêmico que poderia ser facilmente acessado pela história familiar de DM, um fator que mostrou grande importância na predição do uso de insulina no presente estudo.

Ao contrário dos achados desses autores, a idade gestacional no momento do diagnóstico não foi fator associado ao uso de insulina nesse trabalho, em razão da delimitação do intervalo gestacional em que o diagnóstico foi realizado. É muito provável que diagnósticos realizados antes de 24 semanas de gestação também apresentasse correlação positiva com o uso de insulina na população estudada. No entanto, o objetivo desse estudo foi encontrar fatores preditores do uso de insulina nas situações em que o diagnóstico fosse mais comum e provável.

5.3. Aplicabilidade prática dos resultados e perspectivas futuras

Os resultados obtidos nesse estudo possibilitam a estratificação das gestantes com DMG em grupos de diferentes níveis gravidade, permitindo condutas terapêuticas mais específicas, com alocação de recursos humanos e financeiros para os grupos de maior potencial para complicações perinatais. Por outro lado, o seguimento das gestantes com menor risco permite o acompanhamento pré-natal a intervalos maiores e em centros com menos recursos.

A utilização da fórmula da regressão logística para os parâmetros analisados fornece prontamente o cálculo da probabilidade do uso de insulina na primeira consulta após o diagnóstico. A solicitação da hemoglobina glicosilada recalcula essa probabilidade aumentando a acurácia do método. Na prática médica de atendimento pré-natal progressivamente mais informatizado, a inserção dessa fórmula em softwares, inclusive em dispositivos portáteis, poderia ser uma ferramenta auxiliadora de fácil manejo e grande utilidade clínica.

De forma ainda menos complexa, a simples utilização dos escores de probabilidade desenvolvidos nesse estudo, já permite uma orientação adequada quanto ao risco individual do uso de insulina das gestantes com DMG. Os riscos

obstétricos e perinatais de uma avaliação incorreta da probabilidade da necessidade de insulinoterapia não permitem, no entanto, que o controle rigoroso da glicemia capilar seja relegado a segundo plano. A intenção da predição do uso de insulina para controle metabólico de mulheres com DMG é antecipar efeitos adversos no produto conceptual decorrentes da hiperglicemia materna sustentada.

Assim, gestantes cuja probabilidade de usar insulina seja muito alta não devem ser negligenciadas e a decisão pela introdução da medicação não pode ser postergada. A predição do uso de insulina auxilia na condução das gestações complicadas pelo DMG, mas não substitui o seguimento preconizado atualmente com base nas orientações dietéticas, de exercícios físicos e de auto-monitorização glicêmica.

O presente estudo significa, portanto, mais um passo em direção à elucidação de conhecimentos sobre DMG, para que o manejo dessas pacientes possa ser realizado de forma mais adequada, minimizando assim os riscos maternos e fetais. Espera-se que a identificação da probabilidade de uso de insulina seja mais uma ferramenta a contribuir no seguimento dessas gestantes. Sabe-se, porém, que ainda há um longo caminho a ser percorrido em relação ao estudo dessa intercorrência obstétrica.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Os seguintes fatores clínicos e laboratoriais se associaram ao uso de insulina para controle glicêmico em gestantes com DMG:

- Obesidade pré-gestacional;
- Antecedente familiar de DM;
- Hipertensão arterial sistêmica;
- Antecedente obstétrico de DMG;
- Antecedente obstétrico de macrosomia fetal;
- Número de valores anormais no TTGO-100g;
- Glicemia de jejum ≥ 95 mg/dL no TTGO-100g;
- Média das quatro glicemias aferidas no TTGO-100g;
- Valor da glicemia de jejum aferida no TTGO-100g;
- Valor da glicemia da primeira hora aferida no TTGO-100g;
- Valor da glicemia da segunda hora aferida no TTGO-100g;
- Valor da glicemia da terceira hora aferida no TTGO-100g;
- HbA1c.

Foi possível a construção de dois modelos de regressão logística para predição de uso de insulina na primeira consulta, a partir dos seguintes fatores:

MODELO 1:

- Obesidade pré-gestacional;
- Antecedente familiar de DM;
- Número de valores anormais no TTGO-100g.

MODELO 2:

- Obesidade pré-gestacional;
- Antecedente familiar de DM;
- Valor da glicemia de jejum aferida no TTGO-100g.

Dois outros modelos, complementares aos dois primeiros modelos e ajustados pela HbA1c, foram desenvolvidos com as seguintes combinações de fatores:

MODELO 3:

- Obesidade pré-gestacional;
- Antecedente familiar de DM;
- Número de valores anormais no TTGO-100g;
- HbA1c.

MODELO 4:

- Obesidade pré-gestacional;
- Antecedente familiar de DM;
- Valor da glicemia de jejum aferida no TTGO-100g;
- HbA1c.

A partir desses quatro modelos foram calculadas as probabilidades do uso de insulina e desenvolvidos escores e gráficos representativos dessas probabilidades.

ANEXOS**7**

A figura 1 ilustra o formulário para anotação das aferições glicêmicas capilares, utilizado pelas gestantes com diabetes melito que realizam seguimento pré-natal no Setor de Endocrinopatias e Gestação do HC-FMUSP. A figura 2 mostra dois exemplos de perfil glicêmico, com controle metabólico satisfatório e insatisfatório.

[illegible]

Figura 1– Formulário para controle ambulatorial da glicemia capilar de ponta de dedo, padronizado pelo Setor de Endocrinopatias e Gestação – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

Amb: controle ambulatorial; Intern: gestante internada; Jejum: glicemia em jejum; 2h após café: glicemia duas horas após o café da manhã; 2h após almoço: glicemia duas horas após o almoço; Antes do jantar: glicemia imediatamente antes do jantar; 2h após jantar: glicemia duas horas após o jantar; 3h mad: glicemia às três horas da madrugada; NPH café: insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) humana aplicada antes do café da manhã; REG pré-café: insulina Regular humana aplicada antes do café da manhã; REG pré-alm: insulina Regular humana aplicada antes do almoço; NPH alm: insulina NPH humana aplicada antes do almoço; REG pré-jantar: insulina Regular humana aplicada antes do jantar; REG pré-alm: insulina Regular humana aplicada antes do jantar; NPH 22h: insulina NPH humana aplicada às 22 horas.

CONTROLE GLICÊMICO SATISFATÓRIO COM DIETA E EXERCÍCIOS FÍSICOS

CONTROLE GLICÊMICO INSATISFATÓRIO COM NECESSIDADE DE INSULINOTERAPIA

Figura 2 – Exemplos de perfil glicêmico com controle metabólico satisfatório com dieta e exercícios físicos **(A)** e não satisfatório, indicando o uso de insulina **(B)**

Amb: controle ambulatorial; Intern: gestante internada; Jejum: glicemia em jejum; 2h após café: glicemia duas horas após o café da manhã; 2h após almoço: glicemia duas horas após o almoço; Antes do jantar: glicemia imediatamente antes do jantar; 2h após jantar: glicemia duas horas após o jantar; 3h mad: glicemia às três horas da madrugada; NPH café: insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) humana aplicada antes do café da manhã; REG pré-café: insulina Regular humana aplicada antes do café da manhã; REG pré-alm: insulina Regular humana aplicada antes do almoço; NPH alm: insulina NPH humana aplicada antes do almoço; REG pré-jantar: insulina Regular humana aplicada antes do jantar; REG pré-alm: insulina Regular humana aplicada antes do jantar; NPH 22h: insulina NPH humana aplicada às 22 horas.

RESULTADOS OBSTÉTRICOS E PERINATAIS DOS GRUPOS DE ESTUDO

A distribuição das diferentes vias de parto nos dois grupos de estudo está representada no gráfico 8. Houve maior proporção de cesáreas no GRUPO INSULINA, porém sem diferença com significância estatística em relação ao GRUPO CONTROLE.

Gráfico 8 – Distribuição dos tipos de parto nos diferentes grupos estudados – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

P correspondente ao teste Qui-Quadrado de Pearson = 0,0737

A idade gestacional no momento do parto foi semelhante nos dois grupos, bem como a distribuição de partos prematuros, de termo e pós-data. As informações referentes a esses dados estão ilustradas a seguir pela tabela 26 e pelo gráfico 9.

Tabela 26 – Característica da idade gestacional ao nascimento nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Idade Gestacional ao Nascimento (em semanas)					
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	P*
GRUPO CONTROLE N = 177	38,2769	38,72	1,600	31	40,89	0,725
GRUPO INSULINA N = 117	38,3412	38,72	1,427	33,57	40,29	

D P = desvio padrão; MIN = valor mínimo; MÁX = valor máximo; P*-valores para teste t de Student

Gráfico 9 – Distribuição de partos prematuros, de termo e pós-data nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

P correspondente ao teste Qui-Quadrado de Pearson = 0,795

A população estudada apresentou 9,2% de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) e 5,8% de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG). Os pesos dos recém-nascidos foram classificados segundo a curva de Alexander para peso neonatal, de acordo com a idade gestacional. Considerou-se recém-nascido PIG, aquele cujo percentil fosse menor que 5, e recém-nascido GIG, o que apresentasse percentil de peso maior que 90, em conformidade com a classificação usada pelo setor de neonatologia do HC-FMUSP. A tabela 27 mostra as características do peso ao nascimento dos recém-nascidos dos dois grupos de estudo e o gráfico 10 mostra a distribuição da classificação do peso dos recém-nascidos nos dois grupos de análise. Observou-se maior ocorrência de fetos grande para idade gestacional (GIG) no GRUPO INSULINA em relação ao GRUPO CONTROLE. Essa diferença revelou significância estatística pela análise com o teste Qui-quadrado.

Tabela 27 – Característica do peso ao nascimento nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Peso ao Nascimento (em g)					P*
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	
GRUPO CONTROLE N = 177	3143,35	3140	513,269	1760	4490	0,763
GRUPO INSULINA N = 117	3292,34	3280	501,702	2120	4650	

D P = desvio padrão; MIN = valor mínimo; MÁX = valor máximo; P*-valores para teste t de Student

Gráfico 10 – Distribuição da classificação do peso dos recém-nascidos nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

P correspondente ao teste Qui-Quadrado de Pearson = 0,02

Os resultados de Apgar dos recém-nascidos não apresentaram diferença com significância estatística entre os grupos, conforme as informações da tabela 28.

Tabela 28 – Apresentação dos grupos de estudo quanto aos dados de Apgar dos recém-nascidos – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

APGAR	GRUPO CONTROLE N = 177		GRUPO INSULINA N = 117		P*
	N	%	N	%	
1º minuto <7	10	5,6 %	7	6,8 %	0,905 ^(a)
5º minuto <7	1	0,6 %	2	1,7 %	0,565 ^(b)
10º minuto <7	1	0,6 %	0	0 %	1,0 ^(b)

P*-valores pelo teste Qui-Quadrado de Pearson^(a) ou o exato de Fisher^(b)

Os dados das complicações neonatais foram obtidos em 237 (80,6%) das 294 gestações estudadas e não houve diferença significativa entre os dois grupos (tabela 29). O tempo de internação dos recém-nascidos no berçário também não apresentou diferença, de acordo com a tabela 30.

Tabela 29 – Distribuição das complicações neonatais nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	GRUPO CONTROLE N = 145		GRUPO INSULINA N = 92		
Complicação Neonatal	N	%	N	%	P*
Hipoglicemia	9	6,2 %	8	8,7 %	0,6417
Fototerapia	28	19,3 %	23	25 %	0,3570
Desconforto respiratório	16	11 %	13	14,1 %	0,5696
Hipocalcemia	3	2 %	2	2,2 %	0,6802

P*-valores pelo teste Qui-Quadrado de Pearson

Tabela 30 – Distribuição do tempo de internação dos recém-nascidos no berçário nos grupos de estudo – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

	Tempo de internação do recém-nascido (em dias)					P*
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	
GRUPO CONTROLE N = 145	4,17	3	2,96	2	20	0,32
GRUPO INSULINA N = 92	3,82	3	1,829	2	15	

D P = desvio padrão; MIN = valor mínimo; MÁX = valor máximo; P*-valores para teste t de Student

Das 294 gestantes estudadas, 156 (53 %) realizaram teste de tolerância à glicose oral com sobrecarga de 75 gramas após 60 dias do parto para detecção de intolerância à glicose ou DM. O gráfico a seguir mostra a distribuição dos resultados do TTGO-75g nessas mulheres, de acordo com os grupos selecionados para o presente estudo.

Gráfico 11 – Distribuição dos resultados do TTGO-75g após o período puerperal – HCFMUSP (julho de 2002 a junho de 2008)

P correspondente ao teste Qui-Quadrado de Pearson = 0,659

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14/05/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0261/08**, intitulado: **"IDENTIFICAÇÃO DE FATORES PREDITORES DO USO DE INSULINA EM GESTANTES DIABÉTICAS GESTACIONAIS"** apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. ROSSANA PULCINELI VIEIRA FRANCISCO**
Pesquisador (a) Executante: **ANDREIA DAVID SAPIENZA**

CAPPesq, 19 de Maio de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. Diabetes Care 1998;21 Suppl 2:B1-167.
2. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358(19):1991-2002.
3. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1991;165(4 Pt 1):914-9.
4. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26 Suppl 1:S103-5.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Plano de reorganização da atenção básica à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus / Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. In: Estratégias DdAP, editor.; Brasília: Ministério da saúde, 2001.
6. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria For The Oral Glucose Tolerance Test In Pregnancy. Diabetes 1964;13:278-85.
7. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982;144(7):768-73.
8. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes. Diabetes Care 1998;21 Suppl 2:B5-8.

9. Naylor CD. Diagnosing gestational diabetes mellitus. Is the gold standard valid? *Diabetes Care* 1989;12(8):565-72.
10. Dawood NS. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes: Response to Omori and Jovanovic. *Diabetes Care* 2006;29(5):1185; author reply 1185.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S55-60.
12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
13. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28(12):1039-57.
14. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):989-97.
15. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352(24):2477-86.
16. Diabetes mellitus: report of a WHO study group. In: Ser WHOTR, editor.; 1985. p. 1-113.
17. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B. Glucose intolerance in pregnancy and future risk of pre-diabetes or diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(10):2026-31.

18. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25(10):1862-8.
19. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Buhner C, et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(7):1745-50.
20. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995;18(5):611-7.
21. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008;31(2):340-6.
22. Sacks DA. Etiology, detection, and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(4):980-9.
23. Fuentes A, Chez RA. Role of fetal surveillance in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Med* 1996;5(2):85-8.
24. Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2006;34(2):108-10.
25. Gunderson EP. Gestational diabetes and nutritional recommendations. *Curr Diab Rep* 2004;4(5):377-86.

26. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):525-38.
27. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;91(4):600-4.
28. Perichart Perera O, Alonso de la Vega P, Ortega Gonzalez C. [Physiopathology and nutritional care of patients with gestational diabetes]. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74(4):218-23.
29. Romon M, Nuttens MC, Vambergue A, Verier-Mine O, Biaisque S, Lemaire C, et al. Higher carbohydrate intake is associated with decreased incidence of newborn macrosomia in women with gestational diabetes. *J Am Diet Assoc* 2001;101(8):897-902.
30. Rosas T, Constantino N. Exercise as a treatment modality to maintain normoglycemia in gestational diabetes. *J Perinat Neonatal Nurs* 1992;6(1):14-24.
31. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S251-60.
32. Coustan DR. Pharmacological management of gestational diabetes: an overview. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S206-8.
33. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth

- weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(1 Pt 1):103-11.
34. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT, Main EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(5):1089-95.
 35. al-Najashi SS. Control of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;49(2):131-5.
 36. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(4):1036-46; discussion 1046-7.
 37. Bastos A. Diabetes e gravidez: critério de avaliação do controle glicêmico materno e suas repercussões perinatais. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997.
 38. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. Gestational diabetes mellitus--management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. *Med J Aust* 1998;169(2):93-7.
 39. Jovanovic L. What is so bad about a big baby? *Diabetes Care* 2001;24(8):1317-8.
 40. de Leiva A, Mauricio D, Corcoy R. Diabetes-related autoantibodies and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S127-33.
 41. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4

glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998;101(11):2377-86.

42. Mustafa S, Vukovich T, Prikoszovich T, Winzer C, Schneider B, Esterbauer H, et al. Haptoglobin phenotype and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(9):2103-7.
43. Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A, et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes--associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002;25(1):68-71.
44. Jovanovic-Peterson L, Bevier W, Peterson CM. The Santa Barbara County Health Care Services program: birth weight change concomitant with screening for and treatment of glucose-intolerance of pregnancy: a potential cost-effective intervention? *Am J Perinatol* 1997;14(4):221-8.
45. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15(10):1251-7.
46. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):576-81.
47. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Lee WP, Trigo E, Nader I, et al. Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes* 1998;47(8):1302-10.

48. Svare JA, Hansen BB, Molsted-Pedersen L. Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(10):899-904.
49. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):607-14.
50. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Divon M. Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):593-9.
51. Ergin T, Lembet A, Duran H, Kuscu E, Bagis T, Saygili E, et al. Does insulin secretion in patients with one abnormal glucose tolerance test value mimic gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(2):204-9.
52. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 1999;16(6):269-75.
53. Lapolla A, Dalfra MG, Bonomo M, Castiglioni MT, Di Cianni G, Masin M, et al. Can plasma glucose and HbA1c predict fetal growth in mothers with different glucose tolerance levels? *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(3):465-70.

54. Bo S, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, et al. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(4):335-40.
55. Kafkasli A SA, Selcuk EB, Dogan K, Burak F, Yologlu S. Abnormal glucose challenge test and mild gestational diabetes. *Gynaecol Perinatol* 2008;17(1):3-8.
56. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17(4):275-83.
57. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001;24(11):1904-10.
58. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Buhling KJ, Siebert G, Buhner C, et al. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004;27(2):297-302.
59. Marshall SM, Barth JH. Standardization of HbA1c measurements--a consensus statement. *Diabet Med* 2000;17(1):5-6.
60. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48(3):436-72.

61. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemc profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):949-53.
62. Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001;24(8):1319-23.
63. Mosca A, Paleari R, Dalfra MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006;52(6):1138-43.
64. Hartland AJ, Smith JM, Clark PM, Webber J, Chowdhury T, Dunne F. Establishing trimester- and ethnic group-related reference ranges for fructosamine and HbA1c in non-diabetic pregnant women. *Ann Clin Biochem* 1999;36 (Pt 2):235-7.
65. O'Kane MJ, Lynch PL, Moles KW, Magee SE. Determination of a diabetes control and complications trial-aligned HbA(1c) reference range in pregnancy. *Clin Chim Acta* 2001;311(2):157-9.
66. Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glumer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27(5):1200-1.
67. Dandona P, Besterman HS, Freedman DB, Boag F, Taylor AM, Beckett AG. Macrosomia despite well-controlled diabetic pregnancy. *Lancet* 1984;1(8379):737.
68. Segal P, Hamilton JK, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B, et al. Maternal obesity and familial history of diabetes have opposing

- effects on infant birth weight in women with mild glucose intolerance in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(1):73-9.
69. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1768-76.
 70. Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J. Maternal obesity and pregnancy. *Postgrad Med* 2008;120(3):E01-9.
 71. Mathew M, Machado L, Al-Ghabshi R, Al-Haddabi R. Fetal macrosomia. Risk factor and outcome. *Saudi Med J* 2005;26(1):96-100.
 72. Yogev Y, Langer O. Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137(1):21-6.
 73. Russell C, Dodds L, Armson BA, Kephart G, Joseph KS. Diabetes mellitus following gestational diabetes: role of subsequent pregnancy. *Bjog* 2008;115(2):253-9; discussion 260.
 74. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B91-8.
 75. Gonzalez-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Tudela CM, Flick AA, de la Torre L, et al. Antenatal factors predicting subsequent need for insulin treatment in women with gestational diabetes. *J Womens Health (Larchmt)* 2008;17(7):1183-7.
 76. Zugaib M. *Protocolos Assistenciais*. 2. ed. ed. São Paulo: Atheneu; 2003.

77. Zugaib M. Protocolos Assistenciais. São Paulo: Atheneu; 2007.
78. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Computer assisted analysis of fetal age in the third trimester using multiple fetal growth parameters. *J Clin Ultrasound* 1983;11(6):313-6.
79. Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL, Park SK. A prospective evaluation of fetal femur length as a predictor of gestational age. *J Ultrasound Med* 1983;2(3):111-2.
80. BOX GEP HW, HUNTER JS. Statistics for experimenters: a introducing to design, data analysis and model building. 1978.
81. Hosmer DL, SL. Applied logistic regression. 2nd. ed. ed. New York: Wiley; 2000.
82. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):341-7.
83. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282(3):E522-33.
84. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S88-90.
85. WHO/IASO/IOTF. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Melbourne; 2000.
86. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995.
87. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust* 2006;184(2):56-9.

88. Bongain A, Isnard V, Gillet JY. Obesity in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77(2):217-28.
89. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(8):1175-82.
90. Valdez R, Greenlund KJ, Khoury MJ, Yoon PW. Is family history a useful tool for detecting children at risk for diabetes and cardiovascular diseases? A public health perspective. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 2:S78-86.
91. Wing SS. The UPS in diabetes and obesity. *BMC Biochem* 2008;9 Suppl 1:S6.
92. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S120-6.
93. Retnakaran R, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. The impact of insulin resistance on proinsulin secretion in pregnancy: hyperproinsulinemia is not a feature of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(11):2710-5.
94. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S112-9.

95. Watanabe RM, Black MH, Xiang AH, Allayee H, Lawrence JM, Buchanan TA. Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S134-40.
96. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003;52(12):2951-8.
97. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S246-50.
98. Bartha JL, Gonzalez-Bugatto F, Fernandez-Macias R, Gonzalez-Gonzalez NL, Comino-Delgado R, Hervias-Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137(2):178-84.
99. Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Semin Perinatol* 2007;31(3):176-84.
100. Carderon IMP RM. Fetal macrosomia - an obstetric challenge. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;28(4):211-3.