**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

LILIA MARIA VON KOSTRISCH

**Prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças
com fissuras labiopalatinas**

**BAURU
2012**

LILIA MARIA VON KOSTRISCH

**Prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças
com fissuras labiopalatinas**

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Orientador: Prof. Dr. Alceu Sérgio Trindade Júnior.

BAURU

2012

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

Kostrisch, Lilia Maria von

K846p Prevalência de diabetes mellitus em mães de
crianças com fissuras labiopalatinas / Lilia Maria von
Kostrisch. Bauru, 2012.
88p.; il.; 30cm.

Dissertação (Mestrado – Área de Concentração:
Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital
de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade
de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Alceu Sérgio Trindade Júnior

1. Diabetes mellitus. 2. Complicações do diabetes.
3. Anomalias congênitas.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lilia Maria von Kostrisch

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.
Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Aprovado em: ____/____/2012

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Prof. Dr. Alceu Sérgio Trindade Júnior - Orientador

Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, FOB-USP

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação, HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto à SPG: ____/____/2012

DEDICATÓRIA

Até aqui o Senhor me ajudou, sempre com seu braço FORTE.
Resisti para testemunhar o seu Poder e seu Amor. A ti Rei dos
Reis, toda Honra e toda a Glória!

Aos meus avós **Edson e Janusa - José e Luzia**,
sem dúvida os responsáveis por todo o começo.

Aos meus pais **Luiz e Ednusa** que não mediram
esforços para viabilizar o que fosse necessário
para a minha formação.

Aos meus filhos **Catarina, Jorge Luis e Débora**: ao ter vocês me tornei forte. Na
companhia de vocês me tranquilizei. Nos sorrisos de vocês encontrei minha
felicidade.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Alceu Sérgio Trindade Júnior**, Professor Titular do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo (FOB-USP), pela orientação durante todo o processo de elaboração dessa dissertação e por ter sido muitas vezes, a única força motriz que me estimulou a chegar até o fim.

Ao Endocrinologista **Dr. Carlos Antônio Negrato** pela amizade sincera, zelo, ajuda, sendo sem dúvida de vital importância sua contribuição, o que me fez desenvolver esse trabalho. Meu coração grato a você será a maior riqueza que levarei no meu banco de lembranças por toda a eternidade.

A Enfermeira **Cleide Carolina da Silva Demoro Mondini** que me incentivou a prestar seleção para o mestrado e acreditou que esse sonho fosse possível, minha gratidão e respeito. Sua amizade sempre foi guardada do lado esquerdo do peito.

A Psicóloga **Ana Elizabeth Ferreira de Sá** pelo carinho dispensado nas pequenas coisas, hoje sem dúvida, sou mais rica, porque a tenho como amiga muito querida e exemplo para mim de doação e humildade.

Ao grande amigo **Miqueas Pedro Peres** e sua **família**, que estiveram sempre ao meu lado desde o período de mudança para Bauru até hoje. Sinto em vocês o acolhimento de família. A vocês que me fazem ver todos os dias que amizade vale a pena, o meu eterno reconhecimento.

As amigas preciosas **Lilian Fatima Barbosa Marinho** e **Rosalina Aparecida Partezanni Rodrigues** enfermeiras que engrandecem e dignificam a enfermagem brasileira. Creiam, me amparei no exemplo de força, coragem e determinação de vocês para enfrentar mestrado sem temer coisa alguma. Vocês também são autoras desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos **colegas de turma** que ingressaram no mestrado em 2010, agradeço pelo dom da vida de cada um. Como vocês foram importantes nessa jornada! A união com certeza fez a nossa força.

Aos amigos maravilhosos que Deus me concedeu. Cada um deles tem sua marca no apoio e elaboração desse trabalho: **Andressa Carneiro, Aline Uchoa, Aleuda Sampaio, Ana Suely, Ana Paula Carneiro, Antonia Maria Torres, Cândida Nogueira, Cláudia Lomônaco, Cláudia Tereza, Cristiana Rodrigues, Edmilson Rodrigues, Edvalda Carneiro, Eglantine Magalhães, Fabrício Augusto, Fátima Uchoa, Francisco Almir, Girlene Freitas, Heljanne Campos, Ivoneide Feitosa, Jacira Costa, Joana Pinheiro, Joseany Silva, Joseleide Sousa, Kátia Puig, Lígia Abelleira, Lithia Pinheiro, Lúcia Cabral, Lúcia Helena, Luseany Silva, Luzia Barbosa, Maria Almira, Maria Auxiliadora, Maria das Graças, Maria do Céu, Maria Maia, Maria José Monteiro, Maria de Jesus Lima, Maria do Carmo Viana, Maria Suzana Gomes, Manoela Caballero, Mírian Cacau, Mary Xavier, Nádja Sales, Norma Albuquerque, Osmarina Estevam, Raimunda Gomes, Rosane Carvalho, Rágna Ângela, Raimunda Nonata, Rosa Gomes, Simone Aguiar, Suzana Gomes, Tereza Neuma, Wanda Cabral, Zider Jones.**

Aos Secretários da Pós-Graduação do HRAC-USP, **Andréia Cristina da Silva, Maria José Bento Lopes e Rogério da Silveira** pela dedicação e presteza em nos servir sempre nos presenteando com o carinho e dedicação próprios de vocês. Vocês são demais!

A **todos do Laboratório de Fisiologia do HRAC-USP**, pela compreensão e ajuda constantes no período de estágio em que tive o prazer de conviver com vocês.

A toda minha **família materna e paterna** representada por tios e primos, impossível de enumerar a importância de todos em minha vida. Sintam-se homenageados, esse trabalho contou com a força de vocês.

As **mães das crianças fissuradas**, que mesmo diante de toda ansiedade na procura da reabilitação de seus filhos, doaram seu tempo para nos ajudar, respondendo e contribuindo prontamente com a pesquisa.

EPÍGRAFE

*“Porque quão certo o sol faz germinar seus grãos e um jardim faz
brotar suas sementes, o Senhor Deus fará germinar a justiça e a
glória diante de todas as nações”.*

(Is, 61,11)

RESUMO

Kostrisch LM. Prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas [Dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2012.

Introdução: Não foram encontrados na literatura dados sobre a prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissura labiopalatina. Dada a relevância do tema esse foi o principal objetivo da presente investigação.

Método: Após aprovação do comitê de ética e pesquisa e obtenção do consentimento livre e esclarecido, foram entrevistadas 325 mulheres, mães biológicas de crianças com fissuras labiopalatinas com idades de 0 a 3 anos matriculadas no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, HRAC-USP. Foi aplicado questionário com 24 questões onde obteve-se a identificação das mães, o tipo de diabetes, os principais sinais clínicos, as comorbidades associadas, hipertensão, obesidade, medicamentos e drogas lícitas e ilícitas usadas durante a gravidez. Também foram aferidos a pressão arterial e o perímetro abdominal das mães e anotados os valores da glicemia de jejum na primeira consulta pré-natal.

Resultados: Os resultados obtidos mostraram que 88 mulheres apresentavam diabetes mellitus, sendo 78 com diabetes mellitus gestacional, 05 com diabetes mellitus tipo 1 e 05 com diabetes mellitus tipo 2. A prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas foi de 27,08%, comparativamente maior ($p < 0,01$) aos valores encontrados na população adulta brasileira (7,6%). Dessas 88 mulheres, foram excluídos os fatores que de alguma forma pudessem influenciar o aparecimento de fissuras labiopalatinas e obteve-se o percentual de 16%, onde a hiperglicemia materna nessas mães foi o único fator provável no aparecimento dessas fissuras.

Conclusão: A prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas foi de 27,08%. ($p < 0,01$). Extraídos os fatores tidos como confundidores, tais como medicamentos usados na gestação, álcool, tabaco, drogas ilícitas, obesidade e hipertensão arterial, restaram 52 mães que tinham somente a hiperglicemia materna como fator isolado, num total de 16%.

Descritores: Diabetes mellitus. Complicações do diabetes. Anomalias congênitas.

ABSTRACT

Kostrisch LM. Prevalence of diabetes mellitus in mothers of children with cleft lip and palate [Dissertation]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2012.

Introduction: there was no data found on the literature regarding the prevalence of diabetes mellitus in mothers of children born with cleft lip and palate. Given the relevance of the subject, that was the main objective of this investigation.

Method: after approval by the research and ethics committee, and the free, informed consent firmed by the mothers, interviews were conducted with 325 women – biological mothers of children aged between 0 to 3 years, born with cleft lip and palate, registered at Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo, HRAC-USP. A 24-question survey was applied to collect data regarding the mothers' identification, type of diabetes, clinical data, associated comorbidities, hypertension, obesity, medication and legal or illegal drugs used during pregnancy. Blood pressure and abdominal circumference were measured, and fasting blood glucose levels measured at the first prenatal visit.

Results: It was found that 88 women had diabetes mellitus, 78 of which had gestational diabetes, 05 had type 1 diabetes and 05 had type 2 diabetes – the prevalence of diabetes in mothers of children with cleft lip and palate was 27.08%, a number significantly higher ($p<0.01$) than the rates found among the Brazilian adult population (7.6%). From this group of 88 women we have suppressed the factors that could contribute to the occurrence of cleft lip and palate in some way, obtaining a prevalence of 16% in which maternal hyperglycemia was the only likely cause of cleft lip and palate.

Conclusion: The prevalence of diabetes mellitus in mothers of children born with cleft lip and palate was 27.08% ($p<0.01$). Suppressing other potentially confusing factors like medication used during pregnancy, alcohol, tobacco, illegal drugs, obesity and hypertension, there were 52 mothers who had only maternal hyperglycemia as an isolated factor, representing 16% of the total studied population.

Keywords: Diabetes mellitus. Diabetes complications. Congenital abnormalities.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADA	American Diabetes Association
AGE	Ativação da glicação avançada
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DRC	Doença Renal Crônica
EBDG	Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional
FLP	Fissuras Labiopalatinas
GIG	Grande para Idade Gestacional
GJ	Glicemia de Jejum
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IDF	International Diabetes Federation
IECAs	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
LADA	Latent Autoimmune diabetes of Adults
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial

PB	Fissura pré-forame incisivo bilateral
PF	Fissura pós-forame incisivo
PKC	Proteína Kinase C
PUD	Fissura pré-forame incisivo unilateral direito
PUE	Fissura pré-forame incisivo unilateral esquerdo
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SM	Síndrome Metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Fissura trans-forame incisivo bilateral
TFGE	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TM	Fissura trans-forame incisivo mediano
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
TUD	Fissura trans-forame incisivo unilateral direito
TUE	Fissura trans-forame incisivo unilateral esquerdo
VIGITEL	Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	21
2	OBJETIVO	37
3	METODOLOGIA.....	41
4	RESULTADOS	45
5	DISCUSSÃO	55
6	CONCLUSÃO.....	65
7	REFERÊNCIAS	69
	ANEXOS	81

INTRODUÇÃO
E REVISÃO DE LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O termo prevalência designa a proporção de pessoas numa dada população, que apresenta uma específica doença, em um determinado período de tempo.

Três grandes estudos brasileiros foram realizados até o momento para determinar a prevalência de diabetes mellitus (DM) e intolerância à glicose na população urbana adulta brasileira (Malerbi e Franco 1992, Torquato et al 2003 e Bosi et al 2009). Baseados nos resultados desses estudos investigou-se a prevalência de diabetes mellitus na população de mães de crianças com fissuras labiopalatinas, tendo por objetivo central verificar se essa prevalência diferia dos dados da literatura.

A prevalência mundial de DM para todas as faixas etárias foi estimada em 2,8% no ano de 2000 com projeção de atingir 4,4% em 2030 e o número total de pessoas portadoras de DM que eram 171 milhões em 2000, deve alcançar a marca de 366 milhões em 2030 (King, Aubert e Hernan 1998). Em 2003, a International Diabetes Federation (IDF) divulgou que há mais de 300 milhões de pessoas no mundo com pré-diabetes. Este número mostra que a cada 10 pessoas, aproximadamente uma tem pré-diabetes (Bosi et al 2009).

Segundo o Vigitel (Brasil 2011), vigilância de doenças crônicas por inquérito telefônico do Ministério da Saúde (MS), no conjunto da população brasileira adulta, nas 27 cidades da Federação estudadas, a prevalência de DM foi de 6,3%, sendo maior em mulheres (7,0%) do que em homens (5,4%). Em ambos os sexos o diagnóstico da doença se torna mais comum com o envelhecimento, sendo diagnosticado em mais de 20% naqueles com 65 anos ou mais.

O DM não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, que resulta em defeitos na ação da insulina, na sua secreção ou em ambas. Tem como sintomas principais a polidipsia (sensação excessiva de sede), a poliúria (aumento do volume urinário), a polifagia (sensação excessiva de fome) e a astenia. A concentração sanguínea de glicose tanto em jejum quanto pós-prandial, é determinada pelo ritmo de aparecimento desta glicose no sangue (absorção e produção hepática) e de seu desaparecimento (depuração), sendo a insulina, hormônio produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans, o principal responsável pela homeostase desta glicose (Spilson, Kim e Chung 2001, Genuth et al 2003, American Diabetes Association 2004).

A classificação do DM proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela American Diabetes Association (ADA), inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional (DMG). Existem ainda duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (Gabbe 1986 e Rydén et al 2007).

O DM1, forma presente em 5% a 10% dos casos, é o resultado da destruição das células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Na maioria dos casos, essa destruição de células beta é mediada por autoimunidade, porém existem casos em que não há evidências de processo autoimune, sendo, portanto, referidos como forma idiopática de DM 1. A taxa de destruição das células beta é variável, sendo, em geral, mais rápidas entre as

crianças. A forma lentamente progressiva ocorre em adultos, sendo referida como latent autoimmune diabetes of adults (LADA) (Calsolari et al 2008).

O DM2 é a forma presente em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina. Em geral, os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, porém pode haver predomínio de um deles. A maioria dos pacientes com esta forma de DM apresenta sobrepeso ou obesidade, e cetoacidose raramente se desenvolve de modo espontâneo, ocorrendo apenas quando se associa a outras condições como processos infecciosos. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina durante o decurso da doença, para se obter controle metabólico adequado (Passos et al 2005).

Os outros tipos específicos de DM são formas menos comuns de DM, cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. A apresentação clínica deste grupo é bastante variável e depende da alteração de base. Estão incluídos nessa categoria defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias tais como acromegalia, Síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma e outras; DM induzido por medicamentos ou agentes químicos, infecções e associados a algumas síndromes genéticas (Alberti e Zimmet 1998).

O DMG é definido como qualquer grau de intolerância à glicose de magnitude variável, primeiramente diagnosticada durante a gravidez. Não exclui a possibilidade de a condição existir antes da gravidez, mas não ter sido diagnosticada. Similar ao DM2, o DMG associa-se tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta (Aberg, Westbom e Källén 2001,

Schmidt et al 2001 e Segre e Santoro Jr 2002). Acomete de 0,15% a 17,8% das gestantes, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados. Devem-se reavaliar as pacientes com DMG quatro a seis semanas após o parto e reclassificá-las como apresentando DM, glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou normoglicemia. Na maioria dos casos, há reversão para a tolerância normal após a gravidez, porém há 10% a 63% de risco de desenvolver DM2 dentro de 5 a 16 anos após o parto.

Existe grande controvérsia se níveis maternos de hiperglicemia menos severos do que os diagnósticos de DM estão associados a aumento de riscos adversos na gravidez. Para tanto foi realizado o estudo Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO). Neste estudo, um total de 25.505 mulheres grávidas de 15 centros em nove países foram estudadas. Tais mulheres foram submetidas a um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g de glicose anidra entre a 24ª e a 32ª semana de gravidez. Os dados não foram revelados às pacientes e aos obstetras, se a glicemia de jejum fosse menor que 105 mg/dL ou menor que 200 mg/dL 2 horas após a ingestão da sobrecarga de glicose. Os eventos adversos investigados foram peso ao nascer acima do percentil 90 para a idade gestacional, Cesariana, hipoglicemia neonatal clinicamente diagnosticada e concentração de C-peptídeo acima do percentil 90. Os eventos secundários investigados foram a prematuridade (parto com menos de 37 semanas de gravidez), distócia de ombro ou toco-traumatismo, necessidade de internação em UTI neonatal, hiperbilirrubinemia, e pré-eclampsia. Os resultados encontrados indicaram associações robustas e contínuas entre aumento do peso ao nascimento e níveis de C-peptídeo no cordão umbilical com taxas de glicemia inferiores aos diagnósticos de DM (HAPO 2002).

Em Conferência Internacional em DMG, realizada em Pasadena, Califórnia, em abril de 2010, patrocinada pela International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), temas relevantes relacionados ao metabolismo da glicose durante a gravidez desde sua epidemiologia, intolerância gestacional à glicose e também aspectos relacionados ao seu diagnóstico e tratamento foram debatidos (Metzger et al 2010). Neste evento foi proposto, baseados em resultados obtidos no estudo HAPO, simplificações no diagnóstico do diabetes gestacional (Nesbitt et al 2006). Ficou estabelecido, que o diagnóstico do diabetes na gravidez, fosse feito por meio da ingestão de uma sobrecarga de glicose anidra de 75g, realizado entre a 24ª e 28ª semana de gestação e que os valores de glicemia tidos como alterados seriam 01 (uma) glicemia de jejum $\geq 92\text{mg/dL}$, aos 60 min $\geq 180\text{mg/dL}$ e aos 120 min $\geq 153\text{mg/dL}$. ***Um só ponto alterado faria o diagnóstico de diabetes gestacional.*** Tais critérios diagnósticos foram adotados pela International Diabetes Federation (2009) e pela American Diabetes Association (2011), com a finalidade de evidenciar maior número de pacientes como sendo portadores de diabetes na gestação, maior conhecimento sobre a evolução da doença, observando-se a importância do tratamento precoce e a possibilidade de se evitar ou retardar as complicações relacionadas à hiperglicemia na gravidez. Também evitar a discrepância entre valores de jejum e após sobrecarga, identificar indivíduos em fases precoces (pré-diabetes) e encorajar o método de menor custo e mais simples de pesquisa, que é a GJ (Mann et al 2010).

O teste de rastreio para DMG não diagnosticado deve ser realizado na primeira consulta de pré-natal em todas as gestantes. Uma glicemia de jejum $\geq 92\text{mg/dl}$ já faz o diagnóstico de DMG. Caso o valor da glicemia de jejum seja $< 92\text{mg/dl}$, deve-se realizar um TOTG entre a 24ª e 28ª semanas de gravidez. Mulheres

com história de DMG, devem ser reavaliadas a cada 3 anos (Damm 1998, Cundy et al 2000, Sendag et al 2001, Ben-Haroush, García-Patterson et al 2004, Yogev e Hod 2004 e Paglia e Coustan 2011).

Estudos realizados em pacientes latinas nos EUA apontam uma incidência nitidamente aumentada de anomalias congênitas em fetos de mulheres com DMG, que apresentaram níveis mais elevados de glicemia de jejum (Janssen, Rothman e Schwart 1996 e Schaefer et al 1997). Filhos de tais mulheres são suscetíveis a maior risco de sobrepeso, que se relaciona diretamente tanto com o ritmo de crescimento intrauterino como com o índice de massa corpórea (IMC) dos pais (García-Patterson et al 2004).

O prognóstico das gravidezes nas mulheres diabéticas deve melhorar com medidas que contribuam para a diminuição do número de abortamentos espontâneos e de anomalias congênitas. Existe uma correlação clara entre o grau de controle glicêmico e a ocorrência de complicações gestacionais (Williams e Modder 2010 e Materna-Kiryluk et al 2011).

A presença de diabetes mellitus em grávidas está relacionada a um aumento de 2 a 8 vezes na ocorrência de malformações e síndromes nos fetos. Acredita-se que esta associação seja devida ao efeito deletério da hiperglicemia presente no início da gravidez (Mills 1982, Reece e Hobbins 1986, Becerra et al 1990, Kitzmiller et al 1996, Casson et al 1997 e Guton et al 2000).

Estudos que avaliaram a relação entre o controle glicêmico, as malformações e síndromes, mostraram um efeito dose-resposta: quanto pior o controle glicêmico no período periconcepcional, maior o risco de defeitos congênitos (Miller et al 1981, Fuhrmann et al 1983, Towner et al 1995 e Suhonen, Hiilesmaa e Teramo 2000).

A exposição à hiperglicemia ou a obesidade intra-útero são fatores predisponentes importantes para o desenvolvimento de DM2, obesidade, hipertensão, síndrome metabólica (SM) na infância e malformações fetais. O controle glicêmico da mãe passa a ser um importante marcador prognóstico para o feto, podendo reduzir de maneira significativa o risco de anomalias congênitas (Scutariu e Ciupilan 2006 e Yazdy et al 2011). Além disso, o ambiente intrauterino, em associação com a suscetibilidade genética, seria um importante determinante no desenvolvimento de DM2 e obesidade na adolescência, porém, os mecanismos ainda não são totalmente compreendidos, e os efeitos da exposição a um ambiente uterino hiperglicêmico, pode acometer o feto com anomalias congênitas diversas, dependendo do período de exposição à hiperglicemia e da intensidade da mesma (HAPO 2002, Greene e Solonon 2005 e Lebby, Tan e Brown 2010).

A prevalência de alterações na tolerância à glicose na gravidez no Brasil, registrada pelo Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG1980), é de 7,5% das gestantes, utilizando-se o mesmo critério diagnóstico para DM adotado pela OMS fora da gravidez.

Em uma coorte de adolescentes filhos de mães diabéticas, a predisposição a distúrbios na tolerância à glicose foi associada à glicemia materna, independente de tratar-se de DM1, DM2 ou DMG (Stott-Miller et al 2010 e Mandal et al 2011).

Os trabalhos das pesquisadoras Lois Javonovic em Santa Bárbara – USA e Yassuo Omori no Japão detectaram altas taxas de retinopatia em pacientes diagnosticadas como tendo DMG, sinalizando que essas mulheres já deveriam ser diabéticas antes da gestação (Omori e Jovanovic 2005).

Buchanan e Kjos (1999) em seu artigo “Diabetes gestacional: risco ou mito?” afirmam que ignorar a hiperglicemia na gestação pode acarretar inevitável aumento da frequência de malformações e comorbidades associadas.

Há inegáveis evidências de que o meticoloso controle materno do metabolismo dos hidratos de carbono e das gorduras, antes e durante a gestação de mulheres com DM, proporciona benefícios aos fetos, não só pela redução na ocorrência das anomalias congênitas, mas principalmente pela redução das perdas fetais, complicações neonatais imediatas e, mais tardiamente, pela redução da obesidade e melhoria do desenvolvimento neuropsicológico infantil (Guan et al 2010).

A ecocardiografia fetal detalhada deve ser feita em todas as gestantes diabéticas, bem como naquelas em que há fatores de risco para disglícemia. Essa ecocardiografia fetal, ao documentar anomalias, pode se constituir em um marcador, para crianças que desenvolverão diabetes precocemente. Este método é dotado de sensibilidade e especificidade, quando considerada a ecocardiografia fetal como padrão ouro (Behle et al 1998).

Mais recentemente, estudos do grupo de DeFronzo no Texas, demonstram que pacientes com intolerância à glicose já perderam cerca de 50% da função da célula beta (DeFronzo et al 1978).

Por essa razão, é importante detectar-se precocemente a anormalidade glicêmica e, por outro lado, se iniciar também precocemente o tratamento.

Um estudo publicado em revista de nefrologia informa, que pacientes com pré-diabetes podem esconder graus variáveis de comprometimento da função renal (Plantinga et al 2010). Esse estudo foi realizado com a população do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) que é um estudo destinado a avaliar a

saúde e o estado nutricional de adultos e crianças nos Estados Unidos durante o censo de 1990 a 2006. No total, 8.881 pacientes responderam a um questionário e foram analisados clinicamente e laboratorialmente. Todos cederam urina para o teste da microalbuminúria-creatinina e sangue para medir a glicemia de jejum. Aqueles que já sabiam serem portadores de DM, eram definidos como DM ($n=826$) e aqueles que não sabiam e cuja GJ era $\geq 126\text{mg/dl}$, eram definidos como DM não diagnosticado ($n=299$). Pré-diabetes era definido com GJ $\geq 100\text{mg/dl}$ e $< 126\text{mg/dl}$ ($n=2,272$). Não diabéticos quando a GJ $< 100\text{mg/dl}$ ($n=4,791$). Quanto à presença de doença renal crônica (DRC), foi utilizada a Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGE) ou a relação albumina/creatinina. Os resultados mostraram que a prevalência de DRC no DM foi de 39,6%, DM não diagnosticados de 41,7%, pré-diabetes de 17,7% e não diabéticos de 10,6%. Nota-se que a prevalência de DRC é semelhante entre os DM e os DM não diagnosticados, uma razão a mais para que os esforços sejam aumentados em busca do diagnóstico precoce do DM. O mais impactante, porém, foram os achados nos pré-diabéticos, nos quais, além de uma alta prevalência de DRC, 56,2% já estavam em estágio 3 ou 4 de DRC. Mais ainda, os números confirmam que até 13 milhões de americanos adultos podem ter diabetes não diagnosticado ou pré-diabetes associados à DRC.

Os dados apontam que aqueles com pré-diabetes, DM ou DM não diagnosticado, eram mais obesos e mais da metade dos 2 últimos referiam ter hipertensão. Além disso, sabe-se que indivíduos hipertensos evoluem mais frequentemente para DM e para DRC assim como os portadores da síndrome metabólica.

Assim, é urgente e necessário fazer triagem para DM, pré-diabetes e DRC. Os fatores de risco para tais condições são obesidade, acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, SM e hipertensão arterial.

Embora uma forte ligação entre hiperglicemia e anomalias congênitas já tenha sido estabelecida, o mecanismo preciso através dos quais se dá o desenvolvimento fetal anormal ainda não foi completamente elucidado. Várias teorias foram postuladas, incluindo o dano do saco vitelino, estados de deficiência de ácido aracdônico ou monoinositol, liberação de radicais livres e a disrupção dos sinais de transdução. O crescimento celular, desenvolvimento, e diferenciação são controlados por sinais de crescimento externos que são transmitidos da superfície das células para seu núcleo. Os lípides contidos nas membranas plasmáticas são as fontes de sinal molecular. Evidências têm se acumulado sugerindo que as embriopatias podem estar ligadas à disrupção da sinalização intracelular por efetores derivados do inositol e precursores de prostaglandinas tais como o ácido aracdônico. Por outro lado, podem também ocorrer efeitos genotóxicos como resultado de tais alterações que podem ocorrer isoladamente ou em combinação. O conceito de origem multifatorial das anomalias congênitas supõe que outros fatores além da hiperglicemia podem ser importantes nos mecanismos patogênicos das anomalias congênitas (Reece e Homko 2000).

Anomalia Congênita, como estão descritas as fissuras labiopalatinas, é uma malformação do desenvolvimento funcional, estrutural ou molecular presente ao nascimento, resultante de um desenvolvimento intrinsecamente anormal. As anomalias congênitas são extremamente variáveis tanto no tipo quanto no mecanismo causal, mas todas surgem de um transtorno do desenvolvimento durante a vida fetal, precisamente na fase de embriogênese (National Institutes of Health

1998, Bernheim et al 2006, Campaña, Pawluk e López Camelo 2010 e Saperstein et al 2012).

A ocorrência de malformações é parte integrante da história da humanidade conforme estudos arqueológicos de pinturas e esculturas. Até meados do século XX conforme teoria de Hammon, o útero era considerado inexpugnável, tendo no seu interior o conceito protegido contra qualquer efeito deletério de agentes externos, sendo todas as malformações consideradas de causa genética. Desde então, o estudo da etiologia das malformações, além dos fatores genéticos (20%), cromossômicos (15%) e causas multifatoriais (65%), passou-se a incluir também os fatores ambientais: 10% irradiação e infecções; 2-3% doença materna; 1-2% fármacos; 4-5% outros agentes químicos. Quando se estuda anomalias congênitas, devem ser considerados três compartimentos: o organismo materno, a placenta e o organismo fetal. As modificações gravídicas influem sobremaneira nos processos de absorção, distribuição e desenvolvimento fetal. A placenta por sua vez, com os mecanismos de transferência bem definidos e sistemas enzimáticos ativos, também interfere na ação das drogas que vão para o feto e de seus metabólitos que retornam ao organismo. O período de embriogênese é compreendido entre a 2ª e 12ª semana de gestação, quando ocorre multiplicação celular em uma velocidade muito grande o que favorece o aparecimento das anomalias congênitas (Kulay Junior e Lapa 2003, Sípek et al 2003 e Han et al 2009).

Medicamentos como o fenobarbital, hidantoína, trimetadiona, o ácido valpróico e os benzodiazepínicos por exemplo, são drogas teratogênicas, podendo causar o aparecimento de fissuras labiopalatinas (Dabee, Hart e Hurley 1975, Weber 1987, Ozkinay et al 2003, Alsdorf e Wyszynski 2005, Wikner et al 2007 e Jentink et al 2010).

Defeitos no fechamento do tubo neural, a espinha bífida, encefalocele, anencefalia, fissuras de lábio e/ou palato, podem ocorrer no filho de mãe diabética. Quanto ao sistema cardiovascular, transposição dos grandes vasos da base, defeitos de septos ventriculares e atriais, bem como as cardiomiopatias, têm sido descritas. Anomalias esqueléticas, em especial a síndrome da regressão caudal, muito comumente encontrada em filhos de mães diabéticas, podem advir de hiperglicemia materna. Também são descritos hidronefrose, agenesia renal e rins císticos. Quanto ao sistema digestório, atresia de duodeno e de reto têm sido observadas (Lyra, Cavalcanti e Mazza 2009).

As fissuras de lábio e/ou palato são anomalias congênitas caracterizadas pela interrupção na continuidade dos tecidos do lábio superior, rebordo alveolar superior e palato, de forma parcial para cada um destes elementos ou, de maneira mais abrangente, quando mais de um ou mesmo todos estes segmentos do terço médio da face se apresentam comprometidos. São classificadas como pré, trans e pós-forame incisivo. As pré e trans-forame incisivo, podem ser unilaterais, bilaterais, ou medianas e as pós-forame incisivo são completas ou incompletas (Spina 1973, Silva Filho e Freitas 2007 e Peterson-Falzone 2011). As fissuras labiopalatinas podem vir associadas a outras anomalias congênitas e síndromes (Sandrini et al 2006 e Stuppia et al 2011).

Como se vê, o diabetes mellitus tem sido descrito em vários estudos, como possível fator etiológico de diversas anomalias, onde as mulheres diabéticas têm maiores chances de gerar filhos com anomalias congênitas, dentre elas as fissuras labiopalatinas (Spilson, Kim e Chung 2001).

Portanto, a determinação da prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas, nos fez investigar sobre a doença nas mães, fossem elas do tipo 1, do tipo 2 ou com diabetes gestacional.

Pelo exposto, não foram encontrados na literatura, dados sobre a prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas, sendo este o objetivo primordial da presente investigação.

OBJETIVO

2 OBJETIVO

Determinar a prevalência de Diabetes Mellitus em mães de crianças com Fissuras Labiopalatinas.

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

O presente estudo de caráter transversal observacional foi realizado com 325 mulheres, mães biológicas de crianças com fissuras labiopalatinas (FLP) com idades de 0 a 3 anos, matriculados no HRAC-USP, visando detectar a prevalência de diabetes mellitus na gestação. O tamanho da amostra foi calculado a partir dos dados de prevalência de indivíduos diabéticos no Brasil, (7,6%) relatados por Malerbi e Franco (1992), em estudo multicêntrico sobre a prevalência de diabetes mellitus na população adulta brasileira*.

Para tal fim foi aplicado questionário (Anexo 4), constando de 24 perguntas, sendo esse o principal instrumento de coleta de dados, elaborado de forma a permitir a identificação das mães, bem como do tipo de diabetes (DM1, DM2 e DMG) seus sintomas, sinais clínicos, comorbidades associadas, hereditariedade, hipertensão arterial, obesidade, medicamentos e drogas lícitas e ilícitas usadas durante a gravidez. Foram também aferidos a pressão arterial (PA) e o perímetro abdominal das mães entrevistadas. Essas medidas visavam verificar a concomitância da hipertensão e obesidade, situações clínicas comumente associadas ao diabetes.

Para a aferição do perímetro abdominal, foi utilizada uma fita métrica não elástica e foi medida a cintura na altura de 2 cm acima da cicatriz umbilical. Para aferição da PA foi utilizado esfigmomanômetro mecânico aneróide do próprio hospital, com a mãe sentada de forma confortável por dez minutos, mantendo o braço esquerdo apoiado e relaxado no suporte para braço, aproximadamente na altura do coração.

* Tamanho amostral segundo "Fórmula para cálculo de tamanho de amostra- Populações infinitas".

Dos exames trazidos pelas mães, foi anotada a glicemia de jejum solicitada pelo obstetra durante a primeira visita de pré-natal, portanto, a glicemia verificada no momento mais precoce da gestação em que a referida mãe começou seu pré-natal. Quanto à criança com FLP, obtivemos informação sobre o peso da criança ao nascimento, tipo de fissura encontrada, história familiar relacionada com a ocorrência de FLP e outras anomalias associadas. Pelo conteúdo específico do questionário, as indagações permitiram obter respostas sobre todo o período gestacional das mulheres entrevistadas e observação da criança, segundo relato espontâneo em entrevista direta, no ambulatório do HRAC.

A presente investigação justifica-se por ser estudo transversal observacional não controlado, onde todas as medidas foram feitas num único momento, não existindo, portanto, período de seguimento dos indivíduos entrevistados (Pereira 2000).

Os resultados foram tabulados em planilha do programa computacional Microsoft[®], Excel apresentados em tabelas e diagramas, apontando a média, mediana, frequência absoluta (f_i), frequência absoluta acumulada (F_i), frequência relativa acumulada (F_r). Para a comparação entre a porcentagem do agravo na população e amostra, utilizou-se o teste estatístico “Teste Exato de Fisher”, adotando-se nível de significância de 5%.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Das 325 mães entrevistadas, 88 (27,08%) tinham DM sendo, 78 diabetes gestacional (DMG), 05 diabetes tipo 1 (DM1) e 05 diabetes tipo 2 (DM2) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das mães de crianças com fissuras labiopalatinas de acordo com a presença de Diabetes Mellitus.

Diabetes Mellitus				Total
DM1	DM2	DM Gestacional	Total	
5	5	78	88*	325

*p<0,01 em relação aos dados da população normal.

Na amostra total, a idade das mães variou entre 15 e 50 anos, com média de 29 anos e mediana de 28 anos. Predominaram, quanto à escolaridade, 129 (39,69%) mães afirmaram ter 2º grau completo ou incompleto, 174 (53,53%) eram do lar, 177 (54,46%) referiram ser brancas e 209 (64,30%) eram provenientes da região Sudeste do Brasil (Tabela 2).

Quanto aos sintomas e sinais clínicos do diabetes, 165 (50,76%) mães apresentaram cansaço ao despertar, 143 (44%) emagrecimento repentino pós-parto e 140 (43,07%) astenia (Tabela 3).

Das comorbidades apresentadas pelas mães antes da gestação, as dislipidemias estavam presentes em 20 (6,15%), seguidas de hipertensão em 19 (5,84%) e cardiopatias em 5 (1,53%). Das comorbidades apresentadas durante a gestação do filho com FLP, a infecção urinária acometeu 41 mulheres (12,61%), seguidas da Toxoplasmose 9 (2,76%) e hipotireoidismo 5 (1,53%) (Tabela 4).

Tabela 2 - Identificação da amostra quanto a idade, raça/cor, procedência, escolaridade e profissão.

Variáveis	f _i	f _r	F _r
IDADE			
15 a 20	36	11,07%	11,07%
21 a 30	157	48,31%	59,38%
31 a 40	117	36%	95,38%
41 a 50	15	4,62%	100%
RAÇA/COR***			
Branca	177	54,46%	54,46%
Parda	111	34,16%	88,62%
Negra	30	9,23%	97,85%
Amarela	4	1,23%	99,08%
Índio	3	0,92%	100%
PROCEDÊNCIA			
Norte	29	8,92%	8,92%
Nordeste	32	9,85%	18,77%
Centro-Oeste	46	14,15%	32,92%
Sudeste	209	64,31%	97,23%
Sul	9	2,77%	100%
ESCOLARIDADE			
Analfabetismo	02	0,62%	0,62
1º grau*	114	35,08%	35,7
2º grau*	155	47,68%	83,38
3º grau*	52	16%	99,38
Pós-Graduação	02	0,62%	100
PROFISSÃO			
Do lar	174	53,54%	53,54%
Lavradora	14	4,31%	57,85%
Vendedora	11	3,38%	61,23%
Autônoma	08	2,46%	63,69%
Estudante	08	2,46%	66,15%
Outras**	110	33,85%	100%

* Completo ou incompleto.

** Funcionária pública, costureira, doméstica, professora, cabeleireira, empresaria, secretaria, balconista, serviços gerais, médica, fisioterapeuta, advogada, pedagoga, contabilista, enfermeira, militar, bancária, agente de saúde, telefonista, manicure, esteticista.

*** Critério utilizado pela IBGE para classificação de raça ou cor.

Tabela 3 - Sintomas apontados pelas mães, relacionados ao Diabetes Mellitus.

Sintomas	f_i	F_i	F_r
Cansaço ao despertar	165	14,36	14,36
Emagrecimento	143	12,45	26,81
Astenia	140	12,18	38,99
Perda de pelo	136	11,84	50,83
Polifagia	124	10,79	61,62
Polidipsia	123	10,70	72,32
Poliúria	95	8,27	80,59
Urina noturna	92	8,01	88,60
Pele seca	57	4,96	93,56
Má circulação nos membros inferiores	54	4,70	98,26
Úlceras	20	1,74	100

Observação: Algumas mães apresentaram mais de um sintoma.

Tabela 4 - Patologias referidas pelas mães com Diabetes Mellitus antes e durante a gravidez.

PATOLOGIAS	f_i	f_r em relação as 325 mães
Antes da gravidez		
Dislipidemia	20	6,15
Hipertensão	19	5,84
Cardiopatias	5	1,53
Doença periodontal	4	1,23
Halitose	3	0,92
Nefropatia	2	0,61
Retinopatia	2	0,61
Durante a gravidez		
Infecção Urinária	41	12,61
Toxoplasmose	9	2,76
Hipotireoidismo	5	1,53
Hepatite B	3	0,92
Hepatite A	2	0,61
Asma	1	0,30
Aids	1	0,30

Dentre os medicamentos mais ingeridos pelas mães na gestação do filho com FLP, o sulfato ferroso foi o mais usado em 192 (59,08%) mães, seguido do ácido fólico por 190 mães (58,46%) e os polivitamínicos por 75 (23,08%) mães (Tabela 5).

Tabela 5 - Medicamentos utilizados pelas mães, durante a gravidez.

Medicamentos	f _i	f _r
Ferro	192	59,08
Ácido fólico	190	58,46
Polivitamínicos	75	23,08
Antibióticos	50	15,38
Anti-hipertensivos	21	6,46
Antieméticos	20	6,15
Anti-inflamatórios	9	2,77
Cálcio	8	2,46
Corticóides	7	2,15
Analgésico/antipirético	6	1,85

Das 325 mães estudadas, 28 delas já chegaram ao HRAC com diagnóstico prévio de DM, sendo 18 DMG, 5 DM1 e 5 DM2. Das 297 mães restantes, 60 delas apresentaram a GJ solicitada pelo obstetra na primeira consulta de pré-natal ≥ 92 mg/dL. Não foi anotado em que período gestacional essas mães se encontravam por ocasião da primeira consulta de pré-natal. Como essas 60 mulheres apresentavam glicemia ≥ 92 mg/dL, valor definido para diagnóstico de DMG pelos novos critérios adotados pela ADA, IDF e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), elas foram imediatamente somadas as 18 mulheres que chegaram ao hospital com DMG prévio. Das 88 diabéticas encontradas no presente estudo, foram subtraídos todos os fatores que de alguma forma influenciassem no aparecimento das anomalias congênitas. Assim foram excluídas as mães que fizeram uso de álcool, tabaco,

drogas ilícitas e medicamentos durante a gestação, bem como as que foram consideradas obesas e as hipertensas. Desse universo de 88 mães, sobraram 52 mães que tiveram **somente a hiperglicemia** materna como único fator provável no aparecimento de anomalias congênitas, dentre elas as FLP. Obtivemos um total de 52 (16%) mães da amostra de 325 mulheres estudadas, que apresentaram a hiperglicemia materna como fator isolado.

Das mães diabéticas somente com a hiperglicemia materna (52), isto é, sem nenhum outro fator influenciador no aparecimento das anomalias, o tipo de fissura mais encontrado foi a fissura pós-forame incisivo (PF). Das crianças (n=29) que apresentavam fissura pós-forame incisivo, completa ou incompleta, 13 delas não apresentaram nenhuma síndrome associada e 16 crianças apresentaram síndromes associadas. Dentre outras, a síndrome mais encontrada associada às fissuras, foi a Sequência de Pierre Robin isolada em 6 crianças e associada a cardiopatias em 2 crianças. O segundo tipo de fissura mais encontrada foi a fissura trans-forame unilateral esquerda (TUE) isolada em 6 crianças e associada a outras anomalias em 2 crianças: sendo 1 com pé torto congênito bilateral e 1 com Síndrome de Down e cardiopatia (Diagrama 1).

Tipo de fissura			f _i
PB			1
PF	Não associada		8
		Sequência Pierre Robin	3
		Sequência Pierre Robin + Cardiopatia	1
		Refluxo Gast.esofág.+Prob. Pulmonar	1
	Associada	Síndrome de Treacher Collins	1
		Síndrome de Down	1
		Cardiopatia+Nanismo hipofisário	1
		Problemas auditivos	1
		Hidrocefalia+Malf.mãos+gastrostomia	1
PUD			4
PUE	Não associada		2
	Associada	Hipospádia	1
TB	Não associada		4
	Associada	Problemas neurológicos	1
		Cardiopatia	1
TM	Não associada		1
	Associada	Cardiopatia+Malf. Corpo Caloso	1
TUD	Não associada		2
	Associada	Síndrome de Turner	1
		Cardiopatia (CIV)	1
TUE	Não associada		12
		Pé Torto Congênito Bilateral	1
		Cardiopatia+Síndrome de Down	1
TOTAL			52

PB: fissura pré-forame incisivo bilateral; **PF:** fissura pós-forame incisivo; **PUD:** fissura pré-forame incisivo unilateral direito; **PUE:** fissura pré-forame incisivo unilateral esquerdo; **TB:** fissura trans-forame incisivo bilateral; **TM:** fissura trans-forame incisivo mediano; **TUD:** fissura trans-forame incisivo unilateral direito; **TUE:** fissura trans-forame incisivo unilateral esquerdo.

Diagrama 1 - Tipo de fissura da criança segundo a classificação de Spina, filhos das 52 mães com Diabetes Mellitus, excluindo os fatores que poderiam influenciar no aparecimento das FLP.

OBESIDADE	SIM (26 mães)	Não usavam		9
			Álcool	7
		Usavam	Álcool + tabaco	2
			Álcool + tabaco + maconha	1
			Álcool + tabaco + cocaína	1
			Tabaco	4
			Tabaco + maconha	1
			Crack	1
	NÃO (10 mães)	Não usavam		2
			Álcool	2
		Usavam	Álcool + tabaco+ cocaína	3
			Tabaco	2
			Maconha	1

Diagrama 2 - Distribuição das 36 mães, de acordo com a obesidade e uso de drogas lícitas e ilícitas durante a gravidez.

A escala de filhos com FLP na gestação mostrou que, na maioria dos casos, o aparecimento da anomalia congênita se deu logo na primeira gestação em 140 (43,08%) mães, depois na segunda gestação em 92 (28,31%) mães e terceira gestação em 58 (17,85%) mães (Tabela 6).

Tabela 6 - Número de filhos com fissura labiopalatina na escala de gestações.

Filho fissurado	f_i	F_i	F_r
1º filho	140	43,08	43,08
2º filho	92	28,31	71,38
3º filho	58	17,85	89,23
4º filho	16	4,92	94,15
5º filho	10	3,08	97,23
6º filho	04	1,23	98,46
7º filho	01	0,31	98,77
8º filho	03	0,92	99,69
12º filho	01	0,31	100,00
TOTAL	325	100,00	

Outro dado que merece ser relatado é o grau de parentesco no aparecimento das fissuras. O mais frequente foi a ocorrência nos primos 70 (21,54%) seguida dos tios 29 (8,92%), pais 14 (4,31%), avós 4 (1,23%) e bisavós 4 (1,23%) (Tabela 7).

Tabela 7 - Hereditariedade/ Grau de parentesco no aparecimento das fissura labiopalatina.

Hereditariedade / Grau de parentesco	f_i	F_i	F_r
Primos	70	21,54	21,54
Tios maternos / paternos	29	8,92	30,46
Pais	14	4,31	34,77
Irmãos	07	2,15	36,92
Avós	04	1,23	38,15
Bisavós	04	1,23	39,38
TOTAL	128	39,38	

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

As transições demográficas, nutricional e epidemiológica identificadas nos dias atuais, determinam um perfil de risco em que as doenças crônicas não transmissíveis, por serem altamente prevalentes, de alto custo social e grande impacto na morbimortalidade da população brasileira e do mundo, assumem papel importante e impõem ônus crescente e preocupante para os governantes (Brasil 2001). O DM exemplo dessa situação configura-se hoje como epidemia mundial, representando grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo. A prevalência de DM está aumentando por causa do crescimento e envelhecimento populacional, maior urbanização, crescente prevalência da obesidade, sedentarismo e maior sobrevida do paciente diabético.

Os dados da presente investigação mostraram que mães de crianças com FLP apresentaram prevalência maior de DM (27,08%) no grupo como um todo e de 16% após serem eliminadas da amostra as mães que apresentavam fatores que de alguma forma poderiam influenciar no aparecimento de FLP, comparativamente aos encontrados na população normal (7,6%). É importante ressaltar que o valor de “p” no presente trabalho foi significativo a 1%. O valor encontrado de $p < 0,01$ ressalta os dados da presente investigação, não havendo na literatura trabalhos semelhantes aos aqui relatados. A presente pesquisa se baseou em estudos de prevalência de diabetes mellitus na população brasileira adulta (Malerbi e Franco 1992, Torquato et al 2003 e Bosi et al 2009).

Esses dados reforçam que o controle rigoroso do DM durante a gestação deve ser uma das metas prioritárias na atenção primária à gestante.

Chegaram ao HRAC com diabetes prévio 05 mães com DM1, 05 com DM2 e 18 com DMG. Verificando o alto índice de mulheres que apresentavam 3 ou mais sintomas da SM, índice alto de hereditariedade de diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, fetos macrossômicos e obesidade (Ornoy 2011), fomos estudar a população que não apresentou diabetes prévio. Das 297 mães restantes, encontramos em 60 delas o registro de glicemia da primeira consulta de pré-natal de $\geq 92\text{mg/dl}$ constatando que as mesmas tiveram DMG na gestação e não foram diagnosticadas nem tiveram nenhum controle dessa glicemia. Essas mulheres não tiveram diagnóstico de DMG definido por seus obstetras, portanto, não foram tratadas adequadamente e foi recomendado a essas mães somente mudanças na dieta (diminuição de carboidratos), o que nos leva a perceber que esses fetos foram expostos à hiperglicemia materna durante o período de embriogênese (Hernandez-Valencia e Carrillo Pacheco 2002).

As 60 mães foram somadas as 18 DMG prévias o que representou um total de 78 mulheres com DMG. Ao somarmos com as 05 DM1 mais as 05 com DM2, obtivemos 88 mulheres diabéticas na população estudada, confirmando um percentual de 27,08%, índice muito alto comparado aos estudos de prevalência de DM na população brasileira.

Devido à alta prevalência de diabetes mellitus na amostra estudada, fomos avaliar essas mães diabéticas e observar todos os possíveis fatores causadores das anomalias congênitas (Scutariu e Ciupilan 2006), para nos deter exclusivamente na hiperglicemia materna isolada, como único fator possível desencadeador dessas anomalias. Retiramos dessas mulheres diabéticas, aquelas que fizeram uso de drogas lícitas e ilícitas no período gestacional, pois o uso de tais drogas pode levar ao aparecimento de anomalias congênitas no feto (Chung et al 2000, Honein 2007,

Grewal et al 2008, Lund 2008, Leite e Koifman 2009, Odendaal et al 2009, Contreras, Kominiarek e Zollinger 2010 e Hosler, Nayak e Radigan 2011).

Também foram excluídas as mães consideradas obesas, onde foi aferida a circunferência abdominal, método simples e representativo da gordura acumulada no abdômen que define, quando associado a outros fatores como obesidade, hipertensão arterial e dislipidemias, grande risco para desenvolver a SM.

As mães que apresentaram hipertensão arterial também foram excluídas, pois os dois fatores juntos ou isolados, (obesidade e hipertensão) são situações clínicas comumente ligadas ao diabetes. O acompanhamento com avaliação da pressão arterial é muito importante na gravidez de mulheres diabéticas (García-Patterson et al 2004, Cedergren e Källén 2005, Stella et al 2008, Stothard et al 2009, Murphy et al 2011, Ornoy 2011 e Roman et al 2011).

Foram excluídas também as mães que fizeram uso de outros medicamentos, tais como antibióticos, anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e beta-bloqueadores devem ser imediatamente suspensos assim que a gestação for confirmada, devido aos potenciais efeitos teratogênicos), anti-eméticos, antiinflamatórios não esteróides, anticonvulsivantes, corticóides e vários tipos de analgésicos, pois o uso desses medicamentos durante a gestação pode ter sido fator desencadeador no aparecimento da FLP (Kitzmilller et al 1996, Czeizel e Vargha 2003, Edwards et al 2003, Carmichael et al 2007, Puhó et al 2007 e Hviid e Mølgaard-Nielsen 2011).

Vale ressaltar, que a maioria das mães, fez uso do ácido fólico, de ferro e de polivitamínicos como prevenção ao aparecimento das anomalias congênitas (Hosseini et al 2011 e Li et al 2012).

Depois de excluídos todos os fatores acima descritos, ditos confundidores das diabéticas, restaram 52 mães que apresentavam somente a hiperglicemia materna como fator isolado, totalizando um percentual de 16%.

Acredita-se ser um número muito maior de diabéticas, pois não sabemos em que condições foram coletadas todas as glicemias, visto que algumas delas relataram morar distante dos centros onde foram coletadas as amostras de sangue. Para se obter um resultado fidedigno da glicemia, é necessário que o jejum seja de no mínimo 8 horas (evitando-se valores muito altos) e no máximo de 14 horas (evitando-se valores muito baixos). O plasma deve ser separado das células em menos de 1 hora ou se utilizar Fluoreto (inibidor de glicólise). Na primeira hora há uma queda de aproximadamente 5% a 7%, mesmo com Fluoreto. Também a temperatura elevada e leucocitose levam a valores falsamente baixos (Laboratório Fleury 2010).

A Sequência de Pierre Robin é descrita em alguns estudos como a síndrome mais prevalente associada às FLP. Foram detectadas também outras anomalias associadas às FLP, sendo a Sequência de Pierre Robin a mais encontrada seguida das cardiopatias (Shafi, Khan e Atiq 2003) malformação de pés e de mãos (Tosun et al 2006), problemas auditivos e outras síndromes (Duarte e Leal 1999, Natsume et al 2001, Sárközi, Wyszynski e Czeizel 2005 e Cole, Lynch e Slator 2008). Ressalte-se que o tipo de fissura mais encontrado foi a FP.

A média de idade das mães foi de 29 anos e mediana 28 anos, todas apresentaram condições adequadas para responder aos questionamentos da pesquisadora, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Dado que merece ser relatado, foi a interação mães/pesquisadora, o que permitiu a coleta de

dados tidos como sigilosos, como por exemplo, admitirem ter sido usuárias de drogas ilícitas no período gestacional.

Quanto à escolaridade, a grande maioria tinha o 2º grau completo ou incompleto e houve alguns relatos que a conclusão do 2º grau não aconteceu, pela chegada de um filho com anomalia congênita. A população brasileira com 10 ou mais anos de idade tem, em média, 7,1 anos de estudo, indica a Pesquisa Nacional por amostra de domicílios (Pnad), divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2011), e entre a faixa da população entre 18 anos ou mais, a média é de 7,4 anos de estudo, bem abaixo do esperado, já que esse grupo tem idade suficiente para ter concluído pelo menos o ensino médio.

A predominância da ocupação das mães ter sido do Lar, se deve ao fato de algumas delas terem abandonado suas ocupações anteriores pela chegada de um bebê com uma anomalia congênita que segundo as mesmas, necessitavam de cuidados e tratamentos especiais. Grande foi a angústia e depressão relatadas pelas mesmas, quando foram surpreendidas com o impacto do diagnóstico de seus filhos, quer no ventre, quer após o nascimento (Weigl et al 2005).

Pela própria localização geográfica do HRAC, a maioria dessas mães era proveniente da região Sudeste do Brasil. O HRAC recebe pacientes de todo Brasil.

Quanto à raça na amostra estudada, o critério utilizado foi a auto-declaração das mães e a raça branca foi a mais encontrada conforme relata o IBGE. Quanto à distribuição da população brasileira por raça, o IBGE afirma que há predominância da raça branca (54%), seguida da parda (39,9%), negra (5,4%) e amarela (0,5%). O critério utilizado pelo IBGE para esta classificação de raça ou cor é a auto-declaração, critério este utilizado pelos serviços de saúde em atenção à Portaria nº 719 de 28/12/2007, ou seja, artigo 1º: incluir o campo raça/cor nos sistemas de

informação ambulatorial e hospitalar (SAI/SIH/SUS) para efetivação do registro nos instrumentos de coleta de dados de identificação do usuário do SUS, atendendo a classificação expressada pelo próprio usuário ou seu responsável (Yang et al 2004).

Ressalte-se a importância do diagnóstico precoce das disglícemias na gravidez, algo que deve ser valorizado pelo alto impacto na ocorrência das anomalias fetais e custos elevados para os sistemas de saúde.

O presente estudo apresenta, adicionalmente, uma visão crítica em relação a conduta utilizada atualmente para o diagnóstico de DMG observando-se os novos critérios adotados e a valorização da hiperglicemia identificada com um só exame alterado. Em outras doenças metabólicas como a hipertensão arterial não tem ocorrido um aumento na proporção vista no DM. Na pré-hipertensão já é indicado tratamento com medicamentos e para o pré-diabetes é proposto apenas mudanças no estilo de vida que apresentam resultados ineficientes e de curta duração, com repercussão clínica pouco significativa.

O futuro aponta para realização de trabalhos prospectivos de detecção da prevalência do diabetes mellitus em mães de crianças com FLP, no sentido de verificar o estado atual da doença e sua relação com a época da gestação e o tipo de fissura mais encontrado. Evidentemente, os esforços devem ser concentrados na atenção primária, para a detecção precoce do diabetes, assim como o devido preparo da equipe multidisciplinar, visando a melhoria no atendimento, minimizando assim, o aparecimento de anomalias congênitas diversas. Outro dado relevante para prospecção futura refere-se ao fato de que grande número de crianças de nossa amostra apresentavam FP.

Os últimos avanços científicos ainda não são acessíveis para a população mais necessitada, ao mesmo tempo em que para enfrentar o impacto crescente do

diabetes nos sistemas de saúde, é indispensável facilitar o fluxo de informações à população, o que ainda é precário no Brasil. Para se introduzir estratégias preventivas e de controle das doenças não transmissíveis, é necessária conhecer a prevalência da doença na população, selecionar intervenções custo-efetivas e principalmente contar com recursos humanos capacitados. Manter o foco na orientação da atenção primária e garantindo a longitudinalidade do cuidado com ações preventivas de baixo custo e melhoria na coordenação das ações e dos serviços, trará um vantajoso benefício para os indivíduos que apresentam doenças crônicas e para o governo. A organização da vigilância do diabetes com a realização de novos estudos de prevalência poderia ser viável, desde que sejam realizados com metodologia e critérios diagnósticos atuais.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados desta pesquisa, conclui-se que:

- a prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas foi de 27,08%;
- o valor da prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas de 27,08%, é significativamente maior que o valor populacional registrado na literatura (7,6%).

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

Aberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001;61(2):85-95.

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.

Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):345-53.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27(Suppl 1):S5-S10.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care.* 2011;34(suppl 1):S11-S61.

Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population based case control study. *Paediatrics.* 1990;85(1):1-9.

Behle I, Zielinsky P, Zimmer LP, Pontremoli M, Risch JN. Níveis de hemoglobina glicosilada e anomalias cardíacas em fetos de mães com diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1998;20(5):237-43.

Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21(2):103-13.

Bernheim N, Georges M, Malevez C, De Mey A, Mansbach A. Embryology and epidemiology of cleft lip and palate. *B-ENT.* 2006;2(Suppl 4):11-9.

Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(6):726-32.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: manual de hipertensão arterial e diabetes mellitus / Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

Buchanan TA, Kjos SL. Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1854-7.

Calsolari MR, Rosário PWS, Reis JS, Silva SC, Purisch S. Diabetes auto-imune latente do adulto ou diabetes melito tipo 2 magro? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):315-21.

Campaña H, Pawluk MS, López Camelo JS. Births prevalence of 27 selected congenital anomalies in 7 geographic regions of Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(5):409-17.

Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(6):585.e1-7; discussion 683-4, e1-7.

Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ.* 1997;315(7103):275-8.

Cedergren M, Källén B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42(4):367-71.

Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(2):485-91.

Cole A, Lynch P, Slator R. A new grading of Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45(6):603-6.

Contreras KR, Kominiarek MA, Zollinger TW. The impact of tobacco smoking on perinatal outcome among patients with gestational diabetes. *J Perinatol*. 2010;30(5):319-23.

Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2000;17(1):33-9.

Czeizel AE, Vargha P. Case-control study of teratogenic potential of thiethylperazine, an anti-emetic drug. *BJOG*. 2003;110(5):497-9.

Dabee V, Hart AG, Hurley RM. Teratogenic effects of diphenylhydantoin. *Can Med Assoc J*. 1975;112(1):75,77.

Damm P. Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. *Dan Med Bull*. 1998;45(5):495-509.

DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest*. 1978;62(2):425-35.

Duarte R, Leal MJ. Leque das malformações congénitas associadas às fissuras lábio alvéolopalatinas. *Acta Med Port*. 1999;12(4-6):147-54.

Edwards MJ, Agho K, Attia J, Diaz P, Hayes T, Illingworth A, et al. Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy. *Am J Med Genet A*. 2003;120A(4):459-63.

Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Fischer M, Glockner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Diabetes care*. 1983;6:219-23.

Gabbe SG. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1986;315(16):1025-26.

García-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G, et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(3):509-14.

Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160-7.

Greene MF, Solomon CG. Gestacional diabetes mellitus: time to treat. *N Eng J Med*. 2005;352(24):2544-6.

Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(7):519-26.

Guan M, Liu RC, Yang XD, Dong W, Liu KY. Effects of different concentrations of glucose infusion during the cleft lip and palate repair in infant patients. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2010;42(1):74-7.

Guton JE, McElduff A, Sulway M, Stiel J, Kelso I, Boyce S, et al. Outcome of pregnancies complicated by pregestacional diabetes mellitus. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2000;40(1):38-43.

Han XY, Jin L, Fan GS, Xiang Y, Liu XY, Hao N, et al. Fetal anomalies in second trimester in recent ten years: clinical analysis of 116 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(15):1053-6.

HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78(1):69-77.

Hernandez-Valencia M, Carrillo Pacheco A. Glucose screening during active labour for the detection of undiagnosed hyperglycemia and newborn malformations in a population without prenatal care. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4(2):132-7.

Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology*. 2007;18(2):226-33.

Hosler AS, Nayak SG, Radigan AM. Stressful events, smoking exposure and other maternal risk factors associated with gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25(6):566-74.

Hosseini MB, Khamnian Z, Dastgiri S, Samadi Raad B, Ravanshad Y. Folic Acid and birth defects: a case study (Iran). *J Pregnancy*. 2011:370458.

Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. 2011;183(7):796-804.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Características étnico-raciais da população - um estudo das categorias de classificação de cor ou raça 2008 [texto na internet]. 2011. [Acesso 2012 abr 10]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/caracteristicas_raciais/default_raciais.shtm.

International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global guideline on pregnancy and diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2009.

International Diabetes Federation, International Society of Nephrology. Diabetes and kidney disease: time to act. Brussels: International Diabetes Federation; 2003.

Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984-91. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1996;10(1):52-63.

Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.

King H, Aubert RE, Hernan WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.

Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Preconception care of diabetes, congenital malformations and spontaneous abortions. *Diabetes Care*. 1996;19(5):514-41.

Kulay Júnior L, Lapa AJ, editores. *Drogas na gravidez: manual de orientação*. São Paulo: Ponto; 2003.

Laboratório Fleury 2010. www.fleury.com.br/Diabetes.

Lebby KD, Tan F, Brown CP. Maternal factors and disparities associated with oral clefts. *Ethn Dis*. 2010;(Suppl 1):S1-146-9.

Leite IC, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res*. 2009;23(1):31-7.

Li S, Chao A, Li Z, Moore CA, Liu Y, Zhu J, et al. Folic Acid use and nonsyndromic orofacial clefts in china: a prospective cohort study. *Epidemiology*. 2012;23(3):423-32.

Lund AE. First-trimester maternal alcohol consumption may lead to oral clefts. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(11):1452-3.

Lyra R, Cavalcanti N, Mazza F. Filhos de mães diabéticas. In: Lyra R, Cavalcanti N, Mazza, F, org. *Diabetes Mellitus perguntas e respostas.* Itapevi, SP: AC Farmaceutica; 2009. p.343-48.

Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1509-16.

Mandal D, Manda S, Rakshi A, Dey RP, Biswas SC, Banerjee A. Maternal obesity and pregnancy outcome: a prospective analysis. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:486-9.

Mann DM, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox CS, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2010;33(10) 2190-5.

Materna-Kiryluk A, Więckowska B, Wiśniewska K, Borszewska-Kornacka MK, Godula-Stuglik U, Limon J, et al. Maternal reproductive history and the risk of isolated congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(2):135-43.

Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-82.

Miller E, Hare J, Cloherty J, Dunn PJ, Gleasson RE, Soeldner JS, et al. Elevated maternal HbA 1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med.* 1981;304(22):1331-34.

Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Tetralogy.* 1982;25(3):385-94.

Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med.* 2011;28(9):1060-7.

National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-The evidence report. *Obes Res.* 1998;6(Supl 2):51S-209S.

Natsume N, Niimi T, Furukawa H, Kawai T, Ogi N, Suzuki Y, et al. Survey of congenital anomalies associated with cleft lip and/or palate in 701,181 Japanese people. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91(2):157-61.

Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B, Lappin TR, Trimble ER. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Clin Trials*. 2006;3(4):397-407.

Odendaal HJ, Steyn DW, Elliott A, Burd L. Combined effects of cigarette smoking and alcohol consumption on perinatal outcome. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(1):1-8.

Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2592-3.

Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol*. 2011;32(2):205-12.

Ozkinay F, Cogulu O, Gunduz C, Yilmaz D, Kultursay N. Valproic acid and lamotrigine treatment during pregnancy. The risk of chromosomal abnormality. *Mutat Res*. 2003;534(1-2):197-9.

Paglia MJ, Coustan DR. Gestational diabetes: evolving diagnostic criteria. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(2):72-5.

Passos VM, Barreto SM, Diniz LM, Lima-Costa MF. Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community - the Bambuí health and aging study. *São Paulo Med J*. 2005;123(2):66-71.

Pereira MG. *Epidemiologia: Teoria e Prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Peterson-Falzone SJ. Types of clefts and multianomaly craniofacial conditions. *Semin Speech Lang*. 2011;32(2):93-114.

Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, Saran R, Yee J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):673-82.

- Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44(2):194-202.
- Reece AE, Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(1):32-45.
- Reece EA, Hobbins JC. Diabetic embriopathy: pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. *Obstet Gynaecol Surv*. 1986;41(6):325-35.
- Roman AS, Rebarber A, Fox NS, Klauser CK, Istwan N, Rhea D, et al. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(5):723-7.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Bherg G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88-136.
- Sandrini FAL, Robinson WM, Paskulin G, Lima MC. Estudo familiar de pacientes com anomalias associadas às fissuras labiopalatinas no Serviço de Defeitos da Face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. *Rev Cir Traumatol Boco-Maxilo-Facial*. 2006;6(2):57-68.
- Saperstein EL, Kennedy DL, Mulliken JB, Padwa BL. Facial growth in children with complete cleft of the primary palate and intact secondary palate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(1):e66-71.
- Sárközi A, Wyszynski DF, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: findings in the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *BMC Oral Health*. 2005;5:4.
- Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycaemia first detected in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(5):1165-71.
- Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1151-5.
- Scutariu MD, Ciupilan C. Chief teratogenic factors in facial abnormalities. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2006;110(2):399-402.

Segre CAM, Santoro Jr. M. Recém-nascido de mãe diabética. In: Segre CAM. Perinatologia. Fundamentos e Prática. São Paulo: Sarvier; 2002. p.72-5.

Sendag F, Terek MC, Itil IM, Oztekin K, Bilgin O. Maternal and perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus as compared to nondiabetic controls. *J Reprod Med.* 2001;46(12):1057-62.

Shafi T, Khan MR, Atiq M. Congenital heart disease and associated malformations in children with cleft lip and palate in Pakistan. *Br J Plast Surg.* 2003;56(2):106-9.

Silva Filho OG, Freitas JAS. Caracterização morfológica e origem embriológica. In: Trindade IEK, Silva Filho OG, organizadores. Fissuras labiopalatinas uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Santos; 2007. p.17-49.

Sípek A, Gregor V, Velebil P, Horáček J, Masátová D, Světnicová K. Incidence of congenital defects in the children of mothers who used medications in the first trimester of pregnancy in the Czech Republic 1996-2001. *Ceska Gynekol.* 2003;68(6):401-19.

Spilson SV, Kim HJ, Chung KC. Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral cleft. *Ann Plast Surg.* 2001;47(5):477-81.

Spina VA. Proposed modification for the classification of cleft lip and cleft palate. *Cleft palate J.* 1973;10:251-2.

Stella CL, O'Brien JM, Forrester KJ, Barton JR, Istwan N, Rhea D, et al. The coexistence of gestational hypertension and diabetes: influence on pregnancy outcome. *Am J Perinatol.* 2008;25(6):325-9.

Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636-50.

Stott-Miller M, Heike CL, Kratz M, Starr JR. Increased risk of orofacial clefts associated with maternal obesity: case-control study and Monte Carlo-based bias analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(5):502-12.

Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, et al. Genetics of syndromes and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg.* 2011;22(5):1722-6.

- Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43(1):79-82.
- Torquato MT, Montenegro Junior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.
- Tosun Z, Hosnuter M, Karaçor Z, Savaci N. An unusual association of cleft lip/palate and upper extremity anomalies. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7):2520-1.
- Towner D, Kjos SL, Leung B, Montoro MM, Xiang A, Mestnay JH, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care*. 1995;18(11):1446-51.
- Weber M. Antiepileptic drugs and teratogenesis. *Rev Neurol (Paris)*. 1987;143(5):413-9.
- Weigl V, Rudolph M, Eysholdt U, Rosanowski F. Anxiety, depression, and quality of life in mothers of children with cleft lip/palate. *Folia Phoniatr Logop*. 2005;57(1):20-7.
- Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(11):1203-10.
- Williams A, Modder J. Management of pregnancy complicated by diabetes--maternal glycaemic control during pregnancy and neonatal management. *Early Hum Dev*. 2010;86(5):269-73.
- Yang J, Carmichael SL, Kaidarova Z, Shaw GM. Risks of selected congenital malformations among offspring of mixed race-ethnicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(10):820-4.
- Yazdy MM, Mitchell AA, Liu S, Werler MM. Maternal dietary glycaemic intake during pregnancy and the risk of birth defects. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25(4):340-6.

ANEXOS

Anexo 1 - Ofício de aprovação do projeto, emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ofício nº 82/2011-SVAPEPE-CEP

Bauru, 05 de abril de 2011

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado **“Malformações congênitas de lábio e de palato em filhos de diabéticas tipo 1, tipo 2 e diabetes gestacional”**, de autoria de **LILIA MARIA VON KOSTRISCH** desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de **29 de março de 2011**, o parecer do relator **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa. Solicitamos a V.Sa. a gentileza de comunicar o parecer ao(à) pesquisador(a).

O(A) pesquisador(a) fica responsável pela entrega na SVAPEPE – Apoio ao Projeto de Pesquisa dos relatórios semestrais, bem como, comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação do trabalho.

Atenciosamente,

PROFA. DRA. MÁRCIA RIBEIRO GOMIDE
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilmo(a). Sr(a).

Prof. Dr. Alceu Sérgio Trindade Júnior

Fisiologia – HRAC/USP

Anexo 2 - Ofício de aprovação de alteração do título do projeto, emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ofício nº 412/2011-SVAPEPE-CEP

Bauru, 13 de dezembro de 2011.

Prezado Senhor

A **solicitação de alteração de título** do projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, de: "**Malformações congênicas de lábio e de palato em filhos de diabéticas tipo 1, tipo 2 e diabetes gestacional**", da pesquisadora **LILIA MARIA VON KOSTRISCH**, para: "**Prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas**", desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

O projeto de pesquisa foi **aprovado Ad Referendum** pelo coordenador do Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes.

Solicitamos a V.Sa. a gentileza de comunicar o parecer à pesquisadora e anexar o presente ofício ao projeto pois o mesmo será necessário para futura publicação do trabalho.

A pesquisadora fica responsável pela entrega na Seção de Apoio a Pesquisa do SVAPEPE dos relatórios semestrais, bem como, comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação do trabalho.

Atenciosamente,

PROFA. DRA. MÁRCIA RIBEIRO GOMIDE
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilmo. Sr.

DR. ALCEU SÉRGIO TRINDADE JUNIOR
Fisiologia – HRAC/USP

ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, responsável pelo paciente* _____, após leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa: **“Prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas”**, realizada por Lilia Maria von Kostrisch (Coren 36740), sob a orientação do Prof. Dr. Alceu Sérgio Trindade Júnior (CRO 10843), que tem como objetivo determinar a prevalência de diabetes mellitus em mães de crianças com fissuras labiopalatinas.

No HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS - HRAC (CENTRINHO), você responderá a um questionário de 24 perguntas sobre a gravidez do filho com fissura labiopalatina.

“Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20, na cidade de Bauru no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235-8421”.

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 82 do Código de Ética dos profissionais de Enfermagem).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de _____

Assinatura do Sujeito da Pesquisa/Responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

* A SER PREENCHIDO, SE O SUJEITO DA PESQUISA NÃO FOR O PACIENTE

Nome do Pesquisador Responsável. Lilia Maria von Kostrisch
Endereço Institucional: Rua Silvio Marchione, 3-20
Cidade: Bauru/SP - CEP 17012-090
Telefone: (14) 3235 8421 Ramal: 8137

ANEXO 4**QUESTIONÁRIO**

Nome _____ DN _____
Escolaridade _____ Profissão _____
Cor _____ Endereço: _____

1. Você é diabética? Sim () Não ()
 - 1.1. Em caso afirmativo você descobriu antes ou depois da gestação?
_____ Tipo de diabetes _____
 - 1.2. Você faz acompanhamento médico da doença? Sim () Não ()
 - 1.3. Em caso afirmativo qual o medicamento utilizado?

 - 1.4. Quando foi feito o diagnóstico? (mês/ano) Em que idade gestacional se encontrava?

 - 1.5. Qual o valor da glicemia por ocasião do diagnóstico?

 - 1.6. Você faz dieta? Sim () Não ()
 - 1.7. Você pratica exercícios físicos? Sim () Não ()
2. Em caso negativo, você notou emagrecimento sem causa aparente?
Sim () Não ()
3. Você tem polidipsia (sede exagerada)?
Sim () Não ()
4. Você tem poliúria (urina em grandes volumes e várias vezes)?
Sim () Não ()
5. Você tem polifagia (fome exagerada)?
Sim () Não ()
6. Você tem astenia (fraqueza/abatimento)?
Sim () Não ()

-
7. Como é a qualidade do seu sono?
- 7.1. Acorda muitas vezes a noite para urinar? Sim () Não ()
- 7.2. Acorda cansado? Sim () Não ()
8. Existem parentes próximos com diabetes? Sim () Não ()
- 8.1. Quem? Pais () irmãos () avós () parentes afins ()
9. Você tem problema de má circulação nas pernas?
Sim () Não ()
10. Você tem algum problema cardíaco? Sim () Não ()
- 10.1. Pressão arterial sistólica_____
- 10.2. Pressão arterial diastólica_____
- 10.3. Pressão arterial média_____
- 10.4. Perímetro abdominal_____
11. Você tem dislipidemia (colesterol e/ou triglicérides aumentado- gordura no sangue)?
Sim () Não ()
12. Você tem nefropatia (algum problema nos rins)?
Sim () Não ()
13. Você tem edema (inchaço especialmente nas pernas)?
Sim () Não ()
14. Você tem retinopatia (doença nos olhos)?
Sim () Não ()
15. A pele da sua perna e de seu pé é seca?
Sim () Não ()
16. Você tem úlceras nos pés (feridas)?
Sim () Não ()
17. Você notou perda de pêlos nas pernas e pés (extremidades)?
Sim () Não ()
18. Você tem hipertensão arterial? (pressão alta)?
Sim () Não ()
- 18.1. Em caso afirmativo quais os medicamentos que você usa para o controle da hipertensão?

- 18.2. Você utilizou outro medicamento durante a gestação?
Sim () Não ()
- 18.3. Em caso afirmativo, qual medicamento? _____
- 18.4. Durante a gestação fez uso abusivo de qualquer tipo de droga (álcool, tabaco ou outro tipo de droga ilícita)?
Sim () Não ()
- 18.5. Em caso afirmativo, quais drogas? _____
- 18.6. Qual o peso do feto ao nascer? _____ Tipo d fissura da criança _____
- 18.7. Paridade: _____ Tipo de parto: _____
- 18.8. Anomalias associadas às fissuras _____
- 18.9. Existem parentes fissurados? Sim () Não () Em caso afirmativo, quem? _____
19. Você tem medido os níveis de glicemia (açúcar no sangue)?
Sim () Não ()
- 19.1. Você lembra-se do último valor? _____
20. Você tem doença periodontal (doença nas gengivas, inflamação, sangramento, abscesso, etc.)?
Sim () Não ()
21. Você tem halitose (mau hálito)?
Sim () Não ()
22. Além da fissura de lábio e/ou palato, seu filho apresenta alguma outra doença?
Sim () Não ()
- 22.1. Em caso afirmativo, qual doença? _____
23. Você já foi internada para tratar do diabetes ou de suas complicações?
Sim () Não ()
- 23.1. Em caso afirmativo, quantas vezes? _____
- 23.2. Você apresentou alguma patologia na gestação? _____
24. Você tomou alguma medida para interromper a gravidez? (tentou abortar?)
Sim () Não ()
- 24.1. Em caso afirmativo o que você fez para provocar o aborto?