

THATIANNE COUTHEUX TRINDADE

**Influência do controle glicêmico no potencial de  
crescimento fetal em pacientes com diabetes melito  
gestacional**

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

Programa de: Obstetrícia e Ginecologia  
Orientadora: Profa. Dra. Rossana Pulcineli  
Vieira Francisco

São Paulo

2012

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Trindade, Thatianne Coutheux  
Influência do controle glicêmico no potencial de crescimento fetal em pacientes com diabetes melito gestacional / Thatianne Coutheux Trindade. -- São Paulo, 2012.  
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.  
Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Diabetes gestacional 2.Peso fetal 3.Macrossomia fetal  
4.Ultrassonografia pré-natal

USP/FM/DBD-322/12

À minha família querida: mãe, pai, avó, irmã e cunhado com todo meu amor, carinho e eterna gratidão, sem os quais nada seria possível...

E ao meu marido, meu amor e companheiro de todos os dias, que me deu os melhores presentes da minha vida: minhas meninas Gabriela e Letícia!

Razão e alegria do meu viver!

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Ao **Professor Marcelo Zugaib**, por todo apoio e ensinamentos, pela acolhida desde o início da residência médica e pelas oportunidades de aprendizado e crescimento.

À minha orientadora, **Professora Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, por todo carinho, paciência, amizade e incentivo. Gostaria de externar minha grande admiração pelo seu caráter e carreira acadêmica. Agradeço a oportunidade de ser sua orientanda, você tornou esta tarefa muito mais prazerosa, simples e enriquecedora.

Aos **Professores Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, Marco Antônio Borges Lopes, Belmiro Gonçalves Pereira**, pelo cuidado dispensado e pelas fundamentais contribuições durante o exame de qualificação.

## AGRADECIMENTOS

Ao **Dr Carlos Alberto Maganha**, por ter despertado em mim o interesse pelo diabetes na gestação, seus ensinamentos em diabetes e cuidados com as gestantes estarão sempre comigo.

Ao **Prof. Adolfo Wenjaw Liao** pela contribuição na construção da curva de percentil da circunferência abdominal fetal e por sua disponibilidade de me ensinar.

Ao amigo **Felipe Silva Fittipaldi** por estar sempre presente, disposto a ajudar, por dividir comigo um pouco de seus inúmeros conhecimentos e por suas palavras e atos de incentivos durante todos estes anos.

Às queridas **Cristiane Ortigosa** e **Andréia David Sapienza**, pela amizade iniciada no trabalho e que se fortalece a cada dia, é muito bom poder contar com vocês sempre.

À minha amiga **Fernanda Taliberti Pereto** pela cumplicidade que cultivamos ao longo de todos esses anos e por estar presente em todos os momentos importantes da minha vida mesmo à distância.

Às queridas **Dra Eliane Aparecida Alves**, **Dra Maria Rita Bortolotto** e **Dra Venina Isabel Barros**, pela amizade e conhecimentos passados diariamente.

Aos assistentes e professores da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP: **Profa. Roseli Nomura**, **Prof Marco Aurélio Galletta**, **Dr. Mário Macoto Kondo**, **Dr. Seizo Miyadahira**, **Dra Rosa Maria Ruocco**, **Dr Pedro Paulo Pereira**, **Profa. Maria de Lourdes Brizot**, **Prof. Roberto Eduardo Bittar**, **Prof. Victor Bunduki**, **Prof Soubhi Kahhale**, **Dr Koji Fushida**, **Dra Ana Maria Kondo**, **Dra Eliane Azeka** e **Dra Joelma Queiroz de Andrade** pela participação em minha formação acadêmica.

Aos amigos e colegas de trabalho **Renata Lopes Ribeiro**, **Lisandra Stein Bernardes**, **Carolina Hoffmeister**, **Fernanda Cristina Ferreira**, **Rafaela Alkmin da Costa**, **Daniel Rolnik**, **Rodrigo Codarin**, **Fernanda Spadotto Baptista**, **Silvio Martinelli**, **Antonio Gomes**

**de Amorim Filho e Wagner Rodrigues Hernandez** pelo carinho, apoio e companheirismo diário.

Ao **Prof. Dr. Bussâmara Neme**, pelo exemplo e por tudo que representa para esta linda profissão que abraçamos.

Aos meus professores da Faculdade de Medicina de Botucatu e em especial à **Profa. Iracema de Mattos Paranhos Calderon**, pelos ensinamentos que alicerçaram minha formação médica.

Ao **Alan Garcia** e ao **William Santos** pela ajuda inestimável com o banco de dados e com minhas dúvidas tão frequentes de informática.

À secretária de pós-graduação **Adriana Regina Festa**, pelo auxílio constante na organização da confecção desta dissertação.

À **equipe de enfermagem** e da **administração** da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, pelo trabalho realizado nesta instituição.

Às **médicas preceptoras Débora Recchi, Luana Cristina Gallo e Úrsula Trovato Gomez** pelo carinho e apoio nas atividades assistenciais e de ensino.

Aos **Médicos Residentes** por toda participação no atendimento das gestantes diabéticas e pelo auxílio no preenchimento do banco de dados do Setor de Endocrinopatias e Gestação, do qual me orgulho muito de fazer parte.

E, a **todas as gestantes** que fizeram parte deste estudo e também as pacientes que foram e são acompanhadas pelo Setor De Endocrinopatias e Gestação do HC-FMUSP, por confiarem este momento tão precioso de suas vidas ao nosso serviço.

**“A história de um homem durante os nove meses que precedem o seu nascimento é provavelmente mais interessante e contém mais eventos de tamanha grandeza do que os setenta anos que o seguem.”**

**Samuel Taylor Coleridge  
(1885)**

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>7</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 TRATAMENTO DO DIABETES GESTACIONAL.....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 CRESCIMENTO FETAL.....</b>	<b>14</b>
<b>3.3 ULTRASSONOGRAFIA PARA AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL.....</b>	<b>17</b>
<b>4 MÉTODO.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 CASUÍSTICA.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2 SELEÇÃO DAS PACIENTES.....</b>	<b>23</b>
4.2.1 Critérios de Inclusão .....	23
4.2.2 Critérios de Exclusão .....	24
4.2.3 Tamanho amostral.....	24
<b>4.3 COLETA DE DADOS E ACOMPANHAMENTO DAS GESTANTES.....</b>	<b>25</b>
4.3.1 Sistematização da coleta de dados (banco de dados e prontuário) .....	25
4.3.2 Diagnóstico de DMG .....	26
4.3.3 Seguimento Pré-Natal .....	27
4.3.4 Parto e recém-nascido .....	31
<b>4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
4.4.1 Seleção de grupos .....	32
4.4.2 Análise estatística .....	32
<b>4.5 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA .....</b>	<b>35</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>5.1 QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS .....</b>	<b>38</b>
<b>5.2 QUANTO AOS ANTECEDENTES FAMILIARES E OBSTÉTRICOS.....</b>	<b>39</b>
<b>5.3 QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO ATUAL:.....</b>	<b>40</b>
<b>5.4 QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS DO CONTROLE GLICÊMICO E DA TERAPÊUTICA.....</b>	<b>43</b>
<b>5.5 QUANTO AOS ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS.....</b>	<b>45</b>
<b>5.6 QUANTO AOS RESULTADOS DO PARTO E DO RECÉM-NASCIDO .....</b>	<b>51</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>54</b>
<b>6.1 Análise dos aspectos metodológicos do estudo .....</b>	<b>54</b>
<b>6.2 Análise dos resultados .....</b>	<b>59</b>

6.2.1 Quanto às características físicas .....	59
6.2.2 Quanto aos antecedentes familiares e pessoais .....	59
6.2.3 Quanto às características da gestação atual .....	60
6.2.4 Quanto às características do controle glicêmico e da terapêutica.....	61
6.2.5 Quanto às características ultrassonográficas.....	63
6.2.6 Quanto aos resultados gestacionais .....	66
<b>6.3 Perspectivas futuras .....</b>	<b>68</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>8 ANEXOS .....</b>	<b>72</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>76</b>

## LISTA DE FIGURAS

**Gráfico 1** – Análise das médias dos percentis do peso fetal conforme o controle glicêmico dos dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011..... p.47

**Gráfico 2** – Análise das médias dos percentis da circunferência abdominal fetal conforme o controle glicêmico dos dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011..... p.49

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Alvos terapêuticos adotados para o perfil glicêmico completo na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP..... p.31
- Tabela 2** – Análise da idade materna segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011..... p.38
- Tabela 3** – Análise do IMC pré-gestacional segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011..... p.39
- Tabela 4** – Antecedente Familiar de Diabetes Melito e Antecedente Obstétrico de Diabetes Gestacional segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....p.40
- Tabela 5** – Análise da idade gestacional na época do diagnóstico do DMG segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011..... p.40
- Tabela 6** – Análise da idade gestacional na época do início do tratamento do DMG segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....p.41
- Tabela 7** – Análise do ganho de peso durante todo o pré-natal nos dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....p.42
- Tabela 8** – Análise do ganho de peso durante o tratamento do DMG segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011..... p.42
- Tabela 9** – Análise das glicemias capilares segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....p.44
- Tabela 10** – Análise da frequência de uso de insulina nos dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....p.44

<b>Tabela 11</b> – Análise da idade gestacional nas ultrassonografias, nos dois grupos estudados- HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....	p.45
<b>Tabela 12</b> – Avaliação dos percentis de peso fetal segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....	p.46
<b>Tabela 13</b> - Variação dos percentis de peso fetal segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011 .....	p 47
<b>Tabela 14</b> – Avaliação dos percentis da circunferência abdominal fetal segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....	p.49
<b>Tabela 15</b> – Variação dos percentis da circunferência abdominal fetal segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....	p.50
<b>Tabela 16</b> – Ganho de peso fetal em gramas por dia nos intervalos entre os ultrassonografias do momento 0 e 1 e entre as ultrassonografias do momento 1 e 2, segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011 .....	p.50
<b>Tabela 17</b> – Peso ao nascer, segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....	p.52
<b>Tabela 18</b> – Classificação do peso ao nascer segundo a curva de Alexander nos dois grupos estudados - HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....	p.52
<b>Tabela 19</b> - Caracterização da população segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....	p.72

**Tabela 20** - Caracterização da população e resultados segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....p.73

**Tabela 21**- Resultados ultrassonográficos segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....p.73

**Tabela 22** – Resultados perinatais nos dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.....p.74

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ADA: American Diabetes Association/ Associação Americana de Diabetes

AIG: Adequado para Idade Gestacional

CA: Circunferência Abdominal Fetal

DM: Diabetes Melito

DM 2: Diabetes Melito tipo 2

DMG: Diabetes Melito Gestacional

FGF-2: Fator 2 de Crescimento Fibroblástico

GIG: Grande para Idade Gestacional

HAPO: hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study

HbA1c: Hemoglobina glicada

HC- FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HLP: hormônio lactogênico placentário

HOMA: Homeostasis Model Assistentment

IGFs: insulin-like growth factors/ fatores de crescimento semelhantes à insulina

IMC: Índice de Massa Corpórea

NPH: Neutral Protamine Hagedorn (tipo de insulina)

OMS: Organização Mundial da Saúde

PIG: Pequeno para Idade Gestacional

TTOG-100g: Teste de Tolerância Oral à Glicose com sobrecarga de 100 gramas

TTOG- 75g: Teste de Tolerância Oral à Glicose com sobrecarga de 75 gramas

USG: Ultrassonografia

USP: Universidade de São Paulo

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

## RESUMO

Trindade TC. Influência do controle glicêmico no potencial de crescimento fetal em pacientes com diabetes melito gestacional. [dissertação] São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2012. 81p.

O Diabetes melito gestacional (DMG) está relacionado ao crescimento fetal exagerado. Entender a influência do controle glicêmico no padrão do crescimento fetal auxilia na identificação dos fetos com maior risco de desvios da normalidade. **Objetivo:** comparar o crescimento fetal em pacientes com DMG segundo o controle glicêmico. **Método:** estudo retrospectivo com 89 gestantes da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de maio de 2005 a junho de 2011. Foram incluídas apenas pacientes com gestações únicas e com DMG diagnosticado pelo teste de tolerância oral à glicose de 100 gramas ou 75 gramas, sem doenças maternas que interferem no ganho de peso fetal, sem malformações fetais ou tabagismo. Todas as gestantes realizaram retornos semanais no pré-natal especializado, dieta para diabetes, controle glicêmico diário e uso de insulina quando necessário. Foi introduzida insulina quando 30% ou mais das glicemias capilares aferidas em uma semana eram superiores a: jejum > 95 mg/dl, 1 hora pós-prandial > 140 mg/dl ou 2 horas pós-prandial > 120 mg/dl. As gestantes foram divididas para análise dos dados em dois grupos: se apresentassem menos de 30% de hiperglicemias em todas as glicemias capilares aferidas eram alocadas no grupo 1 (n= 65), e caso contrário no grupo 2 (n=24). Elas realizaram três ultrassonografias (USG): USG 0 (entre 18 a 24 semanas), USG 1 (início do tratamento do DMG) e USG 2 (final do tratamento). Foram analisadas as médias dos percentis do peso e da circunferência abdominal fetal para avaliação do padrão do crescimento fetal, e o ganho de peso fetal entre os USG. **Resultados:** Não houve diferenças quanto à: idade materna e índice de massa corpórea pré-gestacional; ganho de peso materno no pré-natal; idade gestacional do diagnóstico do DMG e do início do tratamento; idade gestacional da realização das USG. As médias glicêmicas foram de 98,7 mg/dl no grupo 1 e de 111,9 mg/dl no grupo 2 (p<0,001). O uso de insulina foi de 16,9% vs. 87,5%; p<0, 001 nos grupos 1 e 2, respectivamente. O valor da hemoglobina glicada no diagnóstico de DMG foi maior no grupo 2 (5,52% vs. 5,93%; p<0,001). Os percentis do peso fetal foram semelhantes entre os grupos no USG 0 e no USG 1, porém significativamente maiores no grupo 2 no USG 2 (p=0,02). Os percentis da circunferência abdominal fetal foram significativamente maiores no grupo 2 no USG 1 e USG 2. O grupo 2 apresentou um maior ganho de peso fetal (27,53 gramas/dia vs. 33,43gramas/dia; p=0,001) e um maior peso ao nascer (3247g. vs. 3499g.; p=0,025). **Conclusões:** O controle glicêmico influenciou no peso fetal, as gestantes que apresentaram mais de 30% de hiperglicemia durante o pré-natal apresentaram maior velocidade de ganho de peso fetal durante o tratamento e recém-nascidos com maior peso ao nascer. O percentil da circunferência abdominal fetal parece modificar antes que o percentil do peso fetal e seria um marcador mais sensível de alterações no potencial de crescimento fetal.

**Descritores:** 1.Diabetes gestacional 2.Peso fetal 3.Macrossomia fetal 4.Ultrassonografia Pré-Natal



## ABSTRACT

Trindade, T.C. Influence of glycemic control on fetal growth potential in patients with gestational diabetes. 2012. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. 81p.

Gestational diabetes (GDM) is related to overgrowth fetal. **Objective:** To evaluate fetal growth in patients with gestational diabetes (GD) according to glycemic control. **Methods:** Eighty-nine pregnant women seen at the Obstetric Clinic of the University Hospital, University of São Paulo School of Medicine, between May 2005 and June 2011 were studied retrospectively. The study included non-smoking women with singleton pregnancies and GD diagnosed by the 100- or 75-g oral glucose tolerance test. The patients had no maternal disease interfering with fetal weight gain and there were no fetal malformations. All women attended weekly specialized prenatal care, consumed a diabetes diet, performed daily glycemic control, and used insulin when necessary. Insulin was introduced when  $\geq 30\%$  of the capillary glucose measurements obtained in one week were  $>95$  mg/dl (fasting),  $>140$  mg/dl (1 h postprandial), or  $>120$  mg/dl (2 h postprandial). The women were divided into two groups according to the frequency of hyperglycemic episodes in all capillary glucose measurements obtained during treatment: group 1 (n = 65,  $\leq 30\%$ ), and group 2 (n = 24,  $>30\%$ ). Ultrasound (US) was performed at three time points for the comparison of mean fetal weight and abdominal circumference percentiles and fetal weight gain (g/day): US0 (18 to 24 weeks), US1 (at the beginning of treatment of GD), and US2 (at the end of treatment) **Results:** The two groups did not differ in terms of maternal age, pregestational BMI, prenatal maternal weight gain, gestational age at the diagnosis of GD, time of onset of treatment, or gestational age at US. Mean glycemia was 98.7 mg/dl in group 1 and 111.9 mg/dl in group 2 ( $p < 0.001$ ). Insulin was used by 16.9% of the patients of group 1 vs. 87.5% of group 2 ( $p < 0.001$ ). HbA1c at diagnosis of GD was higher in group 2 (5.52% vs. 5.93%;  $p < 0.001$ ). Fetal weight percentiles were similar in the two groups at US0 and US1, but significantly higher in group 2 at US2 ( $p = 0.02$ ). Abdominal circumference percentiles were significantly higher in group 2 at US1 and US2. Fetal weight gain (27.5 vs. 33.4 g/day;  $p = 0.001$ ) and birthweight (3247 vs. 3499 g;  $p = 0.025$ ) were higher in group 2. **Conclusions:** The pattern of fetal growth in patients with GD varies according to glycemic control. The fetal growth velocity and newborn birthweight were higher in women who presented  $>30\%$  of hyperglycemic episodes during treatment of GD. The abdominal circumference percentile seems to change before the weight percentile and would be a more sensitive marker of altered fetal growth.

**Descriptors:** 1.Diabetes, Gestational 2.Fetal Weight 3.Fetal Macrosomia 4.Ultrasonography, Prenatal.

# **INTRODUÇÃO**



## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes melito gestacional (DMG) é definido como qualquer tipo de intolerância à glicose reconhecida pela primeira vez na gestação, excluídas pacientes que preenchem os critérios de diabetes pré-gestacional. (1-4) É uma das principais intercorrências clínicas do período gravídico, com prevalência que varia de acordo com a população estudada e os critérios diagnósticos adotados. No Brasil, tal prevalência é de 7,6% das gestações quando utilizados os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) para diagnóstico. (5) Estudo recente realizado nos Estados Unidos baseado nos novos critérios diagnósticos do *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) encontraram uma incidência de 24,1% de diabetes melito gestacional em 10.459 pacientes. (6) Isto ressalta a importância crescente do estudo do DMG e das nuances do seu tratamento.

Sabe-se que a gestação é uma fase diabetogênica o que decorre da resistência tecidual à insulina mediada, principalmente, pela secreção de hormônios anti-insulina. Com o avanço da gestação e aumento da massa placentária a partir do segundo trimestre a resistência insulínica aumenta pela elevação dos níveis de estrogênio, progesterona, cortisol, prolactina e do hormônio lactogênio placentário (HLP). O HLP é responsável pelo aumento da atividade lipolítica no terceiro trimestre da gestação o que resulta em elevação dos ácidos graxos livres, e da resistência à insulina. (7, 8) Assim a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda que todas as gestantes não diabéticas, sejam submetidas a teste para diagnóstico de diabetes gestacional independente de fatores de risco. (3)

Acredita-se que o DMG apresente um amplo espectro de gravidade, que deve se correlacionar com os resultados perinatais (9) e com o risco de desenvolvimento de diabetes melito (DM) tipo 2 ao longo da vida da mulher. (10-12)

As principais complicações de recém-nascidos de mães com DMG são: macrossomia (15-45%), hiperbilirrubinemia (10-13%), hipoglicemia (3-5%), desconforto respiratório (1,5-4%) e distocia de ombro (1,6 a 10%) (13, 14). Essas complicações perinatais estão em sua maioria relacionadas ao hiperinsulinismo e ao crescimento fetal acelerado.

No diabetes melito gestacional observa-se uma desordem metabólica que acarreta maior oferta ao feto de todos os substratos que sofrem influência da insulina, isto é, glicose, aminoácidos e lipídios. (15) Nota-se aumento nos níveis plasmáticos de glicose, ácidos graxos livres, triglicérides e diversos aminoácidos nas pacientes com diabetes gestacional. (16) O nível glicêmico materno tem sido diretamente relacionado com o risco de aceleração do crescimento fetal e morbidade neonatal. (2, 14, 17)

Estudo realizado em 1995 analisou resultados perinatais de 355 pacientes com Diabetes Gestacional de acordo com a média glicêmica, sendo constituídos três grupos: grupo A média glicêmica <120mg/dl, grupo B média glicêmica 120-140mg/dl e grupo C média glicêmica >140mg/dl. Obtiveram peso médio do recém-nascido de 3200g no grupo A, 3700g no grupo B e de 4200g no grupo C, com diferença estatisticamente significativa, além de risco cinco vezes maior de outras complicações perinatais no grupo C. (18)

Assim, o objetivo do tratamento do diabetes gestacional tem sido a obtenção de um controle glicêmico próximo ao normal, alcançado por dieta, atividade física e/ou terapia insulínica.

Estudos que conseguiram diminuir a incidência de macrossomia utilizaram alvos glicêmicos bem rigorosos e até 2/3 das suas pacientes necessitaram de insulina. (19-21). Apesar de a intensiva insulinização ter melhorado os resultados perinatais, a incidência de macrossomia continua maior do que na população geral, demonstrando a necessidade que se avalie de forma mais detalhada o crescimento fetal. (22)

Durante o primeiro trimestre da gestação, a velocidade do crescimento do embrião é muito alta, entretanto, 95% do peso fetal no termo acumula-se durante a segunda metade da gestação. Além disso, no início da gestação, o crescimento fetal está quase que exclusivamente sob o controle de fatores genéticos, enquanto que, no segundo e terceiro trimestres, fatores ambientais têm maior influência na determinação do peso fetal. (16) Esses fatores podem afetar o crescimento por alterarem o transporte de nutrientes da circulação materna para a circulação fetal. A velocidade de crescimento fetal também pode sofrer influência da obesidade, do ganho de peso materno, de fatores de crescimento e de fatores hormonais. (23, 24)

Para avaliar os efeitos do diabetes na velocidade de crescimento fetal, diversos estudos têm demonstrado que a medida ultrassonográfica da circunferência abdominal (tecidos fetais insulino-dependentes) é melhor que a avaliação do diâmetro biparietal, que tem crescimento independente da insulina. (25)

Em 2001, Kjos et al., analisaram 98 gestantes que apresentavam glicemia de jejum entre 105 e 120mg/dl e que foram randomizadas para receber insulino-terapia imediatamente ou apenas caso apresentassem glicemia no jejum superior a 120mg/dl ou circunferência abdominal fetal avaliada por ultrassonografia (USG), maior ou igual ao percentil 70. Não encontraram diferença significativa na proporção de recém-nascidos com peso ao nascer superior ao percentil 90 entre o grupo que recebeu insulina pela avaliação dos critérios maternos (6,3%) e o grupo que recebeu insulina pelos critérios maternos associados aos ultrassonográficos fetais (8,3%). Também não houve diferença significativa quanto à morbidade neonatal entre os grupos. (17)

Em 2004, Schaefer-Graf et al. compararam os resultados perinatais de 199 pacientes com diabetes gestacional, sendo 100 pacientes do grupo controle (tratamento convencional, isto é, introdução de insulina se jejum  $\geq$  90mg/dl ou pós-prandial  $\geq$  120mg/dl) e 99 pacientes do grupo ultrassonografia (terapia insulínica indicado por medida da

circunferência abdominal fetal maior que percentil 75 ou quando os valores glicêmicos fossem jejum  $\geq 120\text{mg/dl}$  ou pós-prandial  $\geq 200\text{mg/dl}$ ). Os principais achados foram que o tratamento guiado predominantemente pelo crescimento fetal apresenta os mesmos resultados perinatais que o tratamento orientado somente pelo controle glicêmico e que esta estratégia poderia reduzir o uso de insulina no grupo da ultrassonografia. (26)

Por outro lado, estudos como o de Langer et al., já em 1989, demonstraram, em pacientes com diabetes gestacional, que quanto menor a média glicêmica basal durante a gestação, menor a incidência de recém-nascidos classificados como grandes para idade gestacional (GIG) porém, maior a incidência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG). (19) Nesse sentido, Buchanan et al. recomendam o uso de medidas de crescimento fetal ultrassonográficas em adição ao controle glicêmico materno para identificar os fetos com maior ou menor risco de complicações. E orientam controle glicêmico mais brando em pacientes com menor risco para recém-nascidos GIG e controle glicêmico intensivo para as de alto risco. (27)

Diminuir a incidência de fetos grandes para a idade gestacional é tão importante quanto diminuir a incidência de pequenos para a idade gestacional, pois alguns estudos têm verificado que ambas as condições estão relacionadas a doenças na vida adulta.

Crianças, filhas de mães com diabetes gestacional, tem maior índice de massa corpórea (IMC), fator este relacionado ao maior crescimento intra-uterino e obesidade parental. (28) Há evidências que sugerem que distúrbios no metabolismo intra-uterino provocados pelo diabetes gestacional, aumentam os riscos do desenvolvimento de obesidade e diabetes na prole. (22)

Shaefer-Graf et al. em 2005, estudando o risco de obesidade na infância de filhos de mães com diabetes gestacional, observaram 40% de obesidade em crianças que nasceram

grandes para idade gestacional e 25% de obesidade em crianças que nasceram com peso adequado. (28)

Por outro lado, o baixo peso ao nascer e a restrição de crescimento fetal estão associados a maior incidência de hipertensão e diabetes tipo 2 na vida adulta.(29, 30)

Considerando as lacunas da literatura médica sobre o tema, surge a necessidade de se tentar diminuir a incidência de fetos com peso inadequado ao nascer. O estudo da influência do controle glicêmico materno no padrão de crescimento dos fetos de pacientes com diabetes gestacional poderá auxiliar no melhor entendimento do desenvolvimento fetal, na identificação de fetos com alterações em seu potencial de crescimento genético permitindo que se adotem condutas que levem em consideração os valores glicêmicos maternos, e também a avaliação ultrassonográfica do crescimento fetal.



# **OBJETIVO**

## 2 OBJETIVO

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

- Avaliar a influência do controle glicêmico no potencial de crescimento fetal, por meio da análise do comportamento do percentil do peso fetal e do percentil da circunferência abdominal fetal antes do diagnóstico do DMG e no decorrer do tratamento do DMG.
- Comparar o ganho de peso fetal e peso do recém-nascido nos dois grupos estudados.

# **REVISÃO DA LITERATURA**

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 TRATAMENTO DO DIABETES GESTACIONAL

A hiperglicemia materna causa diretamente hiperglicemia fetal, através da passagem da glicose por difusão facilitada pela placenta. O excesso de glicose no sangue fetal provoca uma série de modificações, entre elas: aumento do estresse oxidativo tecidual; hiperinsulinismo, com conseqüente anabolismo e aumento dos depósitos de gordura; elevação da hemoglobina glicada fetal, que por sua maior afinidade por oxigênio, contribui para um regime de hipoxia crônica fetal agravado pelo maior consumo de oxigênio para metabolização de gordura e maior massa corpórea; e hipertrofia miocárdica, em razão do aumento da carga metabólica e do peso fetal. (31)

O risco da ocorrência de recém-nascido grande para idade gestacional está relacionado ao não tratamento de pacientes com diabetes melito gestacional. Encontra-se incidência de fetos GIG de 9,2% nas pacientes sem o diagnóstico de DMG e de 20% no grupo de pacientes com DMG não tratadas. (14)

A obesidade materna também é um fator que influencia no peso fetal, e que muitas vezes está associado com o diabetes melito gestacional. (6, 28, 32, 33) Porém, em estudo que incluiu pacientes obesas (IMC>30 kg/m) e obesas mórbidas (IMC>35 kg/m), com diabetes gestacional bem controlado (média glicêmica inferior a 105mg/dl) não se observou diferenças significativas nos resultados perinatais. (34)

Langer et al. em 2004, evidenciaram que independente da gravidade do diabetes gestacional, o não tratamento das pacientes acarreta maiores riscos perinatais. Os autores compararam 1110 pacientes com DMG tratadas, 1110 gestantes não diabéticas e 555 gestantes com DMG diagnosticado após 37 semanas de gestação. Os resultados obtidos foram de 59% de

complicações nas pacientes não tratadas, 18% nas tratadas e 11% nas pacientes não diabéticas. Observaram risco relativo duas a três vezes maior de ocorrência de fetos macrossômicos ou GIG, 10 vezes maior para hipoglicemia e policitemia neonatais e aproximadamente, quatro vezes maior de desconforto respiratório e hiperbilirrubinemia neonatal no grupo não-tratado. A ocorrência de distocia de biacromial durante o trabalho de parto foi quatro vezes mais frequente nesse mesmo grupo, quando comparado ao grupo tratado e ao grupo sem doença. (14)

Em estudo publicado em 2005, no qual foram randomizadas 1000 mulheres com diabetes melito gestacional para seguimento pré-natal, 490 pacientes foram tratadas com dieta, auto-monitorização glicêmica capilar e insulina quando necessário. As demais pacientes (510) desconheciam o diagnóstico de DMG e foram acompanhadas com cuidados de rotina de pré-natal. O tratamento do diabetes melito gestacional reduziu significativamente o risco das complicações perinatais graves, como óbito fetal, porém o número de admissões em UTI neonatal foi maior no grupo intervenção. O peso ao nascer, o número de recém-nascidos grandes para idade gestacional e a macrossomia fetal foram significativamente maiores no grupo sem tratamento. (35)

No estudo prospectivo, mundialmente conhecido como HAPO avaliaram-se os efeitos da hiperglicemia de diferentes graus em gestantes sem tratamento durante pré-natal. Esta pesquisa envolveu 25505 gestantes de 15 centros em nove países, submeteu todas as pacientes ao teste de tolerância à glicose de 75 gramas (TTGO- 75g) entre 24 e 32 semanas de gestação. Foram excluídas as pacientes que apresentaram jejum maior que 105 mg/dl e medida da glicemia duas horas após a sobrecarga maior que 200 mg/dl. Portanto, 23316 pacientes foram analisadas e acompanhadas de maneira cega e, portanto não tratadas durante todo o pré-natal e parto. Observou-se forte associação entre os níveis glicêmicos maternos no momento do TTGO -75g e o peso fetal ao nascer acima do percentil 90 e os níveis de peptídeo C do cordão.

Os autores 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 à elevação dos níveis glicêmicos maternos. (9)

Portanto, fica clara a necessidade do tratamento de pacientes com diabetes melito gestacional. A terapêutica tem como objetivo restaurar os níveis glicêmicos maternos à normalidade evitando complicações perinatais que ocorrem quando o controle glicêmico não é adequado, não é iniciado em tempo apropriado, ou não permanece estável. O tratamento do DMG tem como pilares a dieta, a prática de atividade física, a auto-monitorização glicêmica capilar e a terapia medicamentosa, quando necessária. (36, 37)

A primeira medida é a orientação da paciente sobre a doença e suas possíveis repercussões para o feto, visando desta maneira o entendimento sobre a doença, compartilhamento de responsabilidade e maior aderência à terapêutica. A mudança de hábitos e de estilo de vida, por meio de introdução de dieta direcionada para intolerância a carboidratos e de exercícios físicos é primordial no controle metabólico do DMG.

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) são de uma dieta que promova normoglicemia sem cetonúria, ganho de peso adequado e para gestantes obesas, restrição energética. (38) O exercício físico é outra terapêutica complementar disponível para obtenção do controle glicêmico em pacientes com diabetes gestacional, inclusive diminuindo a necessidade de insulino-terapia. (39)

A auto-monitorização glicêmica capilar é importante ferramenta no tratamento do DMG, pois permite o acompanhamento ambulatorial das pacientes, a verificação da eficácia da dieta, o manejo da insulino-terapia, a educação dietética da paciente e comprovadamente melhora os resultados perinatais. (36)

Para melhor compreensão dos valores de glicemia em pacientes normais, 51 mulheres não obesas e que não desenvolveram diabetes gestacional, realizaram controle glicêmico capilar diário, entre 28 e 38 semanas de gestação, em jejum e 1 hora após as três principais refeições. Observou-se média de glicemia de jejum de 56 mg/dl, e de uma hora pós-prandial média de 74,7 mg/dl. Nenhuma medida superior a 105 mg/dl. A média glicêmica foi progressivamente aumentando, sendo de 71,9 mg/dl com 28 semanas e de 78,3 mg/dl com 38 semanas. (40) Porém, estes dados ressaltam como os valores de glicemia atingidos por pacientes com DMG estão muito acima do encontrado em gestantes não diabéticas. (40, 41)

A fetopatia diabética pode ser minimizada com a diminuição do pico da glicemia pós-prandial. Em conferência realizada pela ADA em 1998 recomendaram-se alvos glicêmicos de jejum menores que 95mg/dl e 1 hora pós-prandial inferiores a 140mg/dl. (37) A auto-monitorização glicêmica possibilita, portanto a avaliação do controle glicêmico e a decisão da introdução da terapia medicamentosa. Porém, permanece controversa a melhor maneira de interpretar seus resultados, cada centro define de uma maneira o controle glicêmico considerado adequado na gestação.

A média glicêmica é utilizada como indicadora do controle metabólico. Além disso, permite a avaliação dos resultados obstétricos e perinatais em diferentes grupos de gravidade da doença. São referidas menores incidências de complicações quando a média glicêmica está abaixo de 110 mg/dL (Landon et al., em 1987) ou média inferior a 120 mg/dl conforme estudo de Al-Najashi et al., em 1995.(18, 42)

A medida da 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. (36, 43, 44).

Em estudo multicêntrico randomizado, conduzido pelo *Eunice Kennedy Shriver National Institute*, realizado com 460 mulheres com diabetes gestacional, o controle glicêmico adequado foi atingido apenas com dieta em 92,2% das pacientes. A insulina foi indicada quando a maior parte das glicemias aferidas em jejum eram superiores a 95mg/dl e/ou 120mg/dl duas horas após as refeições, o que ocorreu em 7,8% das pacientes. Observou-se que os valores das glicemias capilares de jejum obtidas durante o tratamento do diabetes gestacional nas duas primeiras semanas do tratamento e nas duas últimas semanas antes do parto, estavam relacionados com aumento da adiposidade fetal, recém-nascidos grandes ao nascer, macrosomia fetal e peptídeo C de cordão elevado. (45)

Acredita-se que as gestantes que não atingem o controle metabólico com as medidas iniciais de dieta e exercícios físicos 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. (35)

A identificação precoce das gestantes que se beneficiariam do uso de insulina e a pronta indicação da mesma auxilia na prevenção das complicações neonatais. (17, 26, 46) Estudo realizado na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP em 2010, analisando fatores preditores do uso de insulina em pacientes com Diabetes Gestacional encontrou associação entre a glicemia de jejum no momento do teste de tolerância oral à glicose de 100 gramas (TTGO-100g), o IMC materno pré-gravídico  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> e o antecedente familiar de Diabetes, com a necessidade de insulina durante o seguimento pré-natal destas gestantes. (46)

Revisão realizada por Langer et al. em 1998 sugere que a insulinização deveria ser recomendada para todas as gestantes com glicemia de jejum superior a 95mg/dl com objetivo



de atingir média glicêmica de 90-100mg/dl verificada pela automonitorização glicêmica capilar. (44)

Note-se, porém que a média glicêmica inferior a 86mg/dl relacionou-se 23% de restrição de crescimento fetal, independente da modalidade terapêutica empregada no tratamento do DMG. (19)

Conclui-se, portanto que o controle metabólico é a chave para permitir que gestações complicadas pelo DMG cheguem ao termo com maior índice de recém-nascidos saudáveis. (47)

### 3.2 CRESCIMENTO FETAL

A macrosomia é encontrada em cerca de 10% da população geral, sendo mais frequente em pacientes multíparas, idade superior a 30 anos, IMC elevado, antecedente familiar de DM, antecedente obstétrico de macrosomia, DMG, sexo do feto masculino e pós-datismo. (48, 49)

A evidência ultrassonográfica do crescimento fetal exacerbado é uma das provas do mau controle metabólico. Assim a presença de fetopatia somática sugere maior gravidade de quadro clínico do DMG nesse grupo. No entanto, ainda não foi encontrada correlação direta do crescimento fetal com os índices glicêmicos (21), sendo possível a existência de gestantes com níveis elevados de glicemia sem macrosomia fetal e de gestantes com fetos grandes para idade gestacional e níveis glicêmicos não tão alterados. (31) Portanto, parece haver outros fatores que influenciem no crescimento e desenvolvimento fetais.

Alguns fatores elegíveis para explicar as interferências no crescimento do produto conceptual, além dos níveis glicêmicos, são a obesidade materna, a herança genética de diabetes ou de outras doenças autoimunes e o perfil lipídico materno. (16, 31, 32)

Já foi demonstrado que o peso materno contribui para o crescimento exagerado do feto como fator independente da coexistência de diabetes na gravidez (28, 31, 32). Quando a obesidade está associada ao diabetes gestacional notam-se modificações nos parâmetros glicêmicos que retardam o pico de insulina, aumentam os índices de insulinização contribuindo ainda mais com o aumento da resistência periférica a esse hormônio. (31)

Revisão da literatura sobre os efeitos da obesidade no metabolismo materno mostrou que o ganho de peso excessivo na gestação e a obesidade têm impacto significativo no metabolismo e nos resultados gestacionais. O comprometimento de diversos mecanismos como a resistência à insulina, homeostase da glicemia, oxidação das gorduras, síntese de aminoácidos contribuem para resultados perinatais adversos. As principais complicações observadas são: aborto, óbito fetal intra-útero, DMG, pré-eclâmpsia, tromboembolismo venoso, hemorragia pós-parto, infecção pós-parto e aumento da taxa de cesáreas. (50)

Em estudo que incluiu mulheres obesas com diabetes gestacional, observou-se resultados perinatais adversos significativamente mais frequentes do que nas gestantes com diabetes gestacional e IMC <30 kg/m<sup>2</sup>. Estes resultados foram piores em pacientes que não conseguiram atingir controle glicêmico adequado, porém no grupo que utilizou insulina houve uma melhora dos resultados neonatais. (51)

Outro fator que pode contribuir para adiposidade fetal são os triglicérides que atravessam a placenta. Acredita-se que os triglicérides possam também interferir na diminuição da sensibilidade à insulina. Contudo, ainda se desconhece os mecanismos exatos que levam a esta alteração no peso fetal. Estudo realizado em 2001, por Horosz et al., avaliaram a influência dos lipídeos maternos no crescimento fetal de pacientes com DMG através de parâmetros ultrassonográficos avaliados na fase inicial do DMG, entre 27 e 32 semanas. Eles encontraram correlação positiva entre o aumento dos triglicérides e o aumento da biometria fetal(52, 53)

Em gestantes não diabéticas, os níveis de lipídeos maternos não influenciaram o peso fetal, porém as pacientes com DMG bem controladas apresentaram concentrações de ácidos graxos livres significativamente maiores no sangue de cordão. O que pode indicar um maior transporte placentário de lipídeos e alterações do metabolismo endócrino fetal com aumento da lipólise. (54) Os autores também encontraram índice HOMA (*Homeostasis Model Assistent*), que avalia a relação glicemia e insulina, com valores superiores no sangue de cordão das pacientes com diabetes gestacional. Apesar de não conseguirem encontrar correlação do metabolismo lipídico materno e o peso ao nascer, encontraram correlação positiva com maior índice de massa gorda nos recém-nascidos deste grupo de pacientes, o que pode estar relacionado ao hiperinsulinismo fetal que sabidamente aumenta o depósito de gordura. (54)

O crescimento fetal demanda um crescimento coordenado entre o feto e a placenta, e ambos dependem também da produção de fatores de crescimento. (55)

O hiperinsulinismo fetal e a hiperplasia das células beta pancreáticas contribuem para o crescimento fetal exagerado em gestantes diabéticas mal controladas. Nestes casos ocorre um crescimento desbalanceado com visceromegalia no fígado, coração, adrenal, pulmões e maior da adiposidade no tecido subcutâneo fetal, e discreto crescimento na parte óssea. Pelo menos, dois fatores de crescimento tróficos estão relacionados ao crescimento fetal no segundo e no terceiro trimestre e contribuem para a macrossomia fetal: fatores de crescimento (IGF) e insulina. (55)

Níveis séricos maternos de FGF-2 (fator 2 de crescimento fibroblástico) correlacionam-se positivamente com tamanho fetal no segundo trimestre e no termo. A expressão de FGF-2 na placenta e no sangue materno está elevada em mulheres com diabetes e macrossomia fetal. (55)

Estudo retrospectivo com 368 pacientes com DMG avaliou os fatores preditores da macrosomia fetal, definido pelos autores como percentil da circunferência abdominal fetal maior que o percentil 90. Encontraram o IMC materno pré-gestacional  $>30 \text{ kg/m}^2$  e o antecedente de filho grande para idade gestacional como os fatores de maior influência, no final do segundo trimestre e no início do terceiro trimestre; já os níveis glicêmicos maternos tiveram maior impacto no crescimento fetal no final do terceiro trimestre. (16)

### 3.3 ULTRASSONOGRAFIA PARA AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL

A determinação do peso fetal estimado por ultrassonografia (USG) é importante meio de verificar o bem estar fetal e de avaliar a evolução do seu crescimento no decorrer da gestação. (56, 57)

A identificação dos desvios no crescimento fetal é fundamental para o acompanhamento pré-natal. Com este intuito, 2874 gestantes normais foram estudadas em Campinas, através de medidas ultrassonográficas seriadas e tiveram os pesos fetais estimados segundo a fórmula de Hadlock et al. (1991), e a partir da análise dos dados pelos autores, foi possível a construção de uma curva de percentis brasileira bastante similar às demais curvas existentes na literatura, porém com discreta tendência a um menor peso fetal a partir da trigésima semana de gestação. (58). A utilização de curvas de percentis de peso fetal facilita ao médico o diagnóstico e acompanhamento de desvios no crescimento fetal durante o pré-natal. (56)

Outras curvas existem na literatura como a realizada por Alexander et al., em 1991, com registro do peso ao nascer de 3.808.689 recém-nascidos é a referência mundial mais usada na classificação do peso ao nascer como adequado, restrito ou grande para idade gestacional.

(59). Owen et al., em 1996, estabelecem curva de normalidade com gestantes de baixo risco e evidenciam maior velocidade de crescimento a partir da 28<sup>a</sup> semana, com pico entre a 33<sup>a</sup> e 36<sup>a</sup> semanas de gestação. (60)

Em relação à avaliação do crescimento fetal pela ultrassonografia em mulheres com DMG os estudos são direcionados ao crescimento fetal e também à avaliação da circunferência abdominal. Artigo de revisão publicado em 2004 questiona o valor isolado da ultrassonografia na detecção da macrosomia fetal, e levanta a questão que o peso fetal estimado pelo exame de ultrassom não seria suficiente para indicar com segurança via de parto em gestantes diabéticas, pois a fórmula de Hadlock de 1984, para estimar o peso fetal tem sua acurácia diminuída quanto maior o peso fetal. Os autores sugerem que exames de ultrassom seriados aumentam a sensibilidade do diagnóstico e ressaltam a importância da correlação com exame clínico da gestante neste grupo de risco para macrosomia. (49, 57)

Estudo publicado em 2000 por Sokol et al, apresentam melhor detecção ultrassonográfica da macrosomia ao associar informações como peso materno, estatura materna, presença de diabetes e a medida da CA fetal para estimar o peso fetal. (61). Porém outro estudo mostrou que a fórmula de Hadlock apresenta resultados mais estáveis para avaliar o ganho de peso fetal desde fetos pequenos (500 gramas) aos maiores (5000 gramas).(62) Estudo, retrospectivo, de gestantes com diabetes pré-gestacional realizado na Austrália, no período de 1994 a 2002, avaliou o efeito do controle glicêmico no crescimento fetal deste grupo de pacientes. Os autores observam que os fetos de mães diabéticas têm maior taxa de crescimento a partir da 26<sup>a</sup> semana que persiste até o final do terceiro trimestre, e que a área abdominal fetal tem maior razão de crescimento, seguida do comprimento do fêmur e depois do diâmetro biparietal. Concluíram ainda que mulheres com pior controle metabólico têm maior taxa de crescimento fetal, principalmente no primeiro trimestre, o que eles acreditam estar relacionado a uma programação fetal que ocorreria no início da gestação. Não

encontraram diferenças ao separar as pacientes quanto ao tipo do Diabetes 1 e 2 e nem correlação do crescimento fetal com o peso materno.(23)

A avaliação da circunferência abdominal fetal através da ultrassonografia auxilia na identificação de desvios do crescimento normal do feto. As curvas de percentil da CA fetal surgem como ferramentas de grande utilidade para identificação rápida destas anormalidades pelo médico pré-natalista.(49, 63)

A análise do percentil da circunferência abdominal fetal no início do terceiro trimestre é o método com maior sensibilidade para detecção da macrossomia ao nascer. A medida da camada de gordura subcutânea fetal  $\geq 5$  mm na altura da medida da circunferência abdominal é outro parâmetro ultrassonográfico preditor do recém nascido GIG. (64)

Ao comparar o peso fetal e a circunferência abdominal fetal como preditores do recém-nascido GIG ambos têm sensibilidade, especificidade e valores preditivos semelhantes. O valor de corte do percentil a ser adotado para uma melhor predição é que diferiu entre os dois parâmetros, sendo percentil 70 para peso fetal estimado e percentil 75 para circunferência abdominal fetal. (65)

Outro estudo que analisou parâmetros ultrassonográficos no segundo trimestre mostrou limitação da maioria dos marcadores em prever desvios do peso ao nascer. A medida da circunferência abdominal foi o parâmetro que melhor se associou com fetos pequenos e grandes ao nascer, porém com valor preditivo inferior a 20%. Os autores atribuem à limitação do exame ao período da realização, pois o maior crescimento fetal ocorre no terceiro trimestre. (66)

Holcomb et al. reforçam a importância da ultrassonografia de terceiro trimestre em gestantes com diabetes, sugerindo inclusive que o exame deveria fornecer rotineiramente no laudo o valor do percentil da circunferência abdominal fetal. (65)

Sugere-se que a avaliação ultrassonográfica nas gestações complicadas por diabetes deva conter: um exame precoce entre oito e doze semanas para correta datação da gravidez, outro entre 20 e 24 semanas para avaliação morfológica, outro com 28 semanas para avaliar crescimento fetal e desvios da normalidade. Se houver suspeita de feto pequeno para idade gestacional realizar estudo da circulação útero-feto-placentária através do doppler e se a suspeita for de feto grande avaliar a circunferência abdominal, medida do líquido amniótico e medida da camada de gordura fetal.(25)

Alterações detectadas à ultrassonografia têm sido utilizadas até mesmo em alguns centros como indicadores de controle glicêmico mais rigoroso. (25)

Um estudo que avaliou a capacidade da medida da circunferência abdominal fetal (CA) em prever o crescimento fetal exagerado encontrou 85,9% de não GIG quando o percentil da CA era inferior a 90 e o exame de ultrassonografia realizado entre 24 e 27 semanas e 86,9% quando realizado entre 28-32 semanas. Não houve diferença na sensibilidade de detecção quando mais de dois exames de ultrassonografias foram realizados. (67)

Mesmo em gestantes não diabéticas a glicemia materna está relacionada à medida da circunferência abdominal fetal após a 28ª semana de gestação. (40)

Em estudo randomizado que comparou os resultados neonatais dos seguintes grupos: convencional (alvo glicêmico, de 90 mg/dl para jejum e 120 mg/dl para 2 horas pós-prandiais); modificado segundo o percentil da circunferência abdominal fetal (se  $CA \geq 75$ , alvo glicêmico de 80 mg/dl para jejum e 100 mg/dl para 2 horas pós-prandiais; se  $CA < 75$ , jejum de 100 mg/dl e 140 mg/dl para 2 horas pós-prandiais), avaliando percentil da circunferência abdominal fetal a cada duas semanas, os autores observaram maior necessidade de insulina no grupo modificado com  $CA \geq 75$  (59,7% vs. 15,4%) e também melhores resultados neonatais no grupo modificado com menor incidência de recém-nascidos GIG, de macrossômicos e de recém-nascidos pequenos para idade gestacional. (68)

Em outro estudo randomizado indicou-se a insulinoterapia em gestantes com diagnóstico de DMG baseado no percentil da circunferência abdominal superior a 75. Ou seja, pacientes com DMG, independente do controle metabólico, que apresentassem feto com CA>75, iniciavam uso de insulina, a fim de deixar o controle com jejum < 80 mg/dl e 2 horas pós-prandial <110 mg/dl. Caso as gestantes do grupo ultrassonografia apresentassem CA ≤ 75, a insulina só era indicada quando o jejum fosse superior a 120mg/dl e 2 horas pós-prandial superior a 200 mg/dl. Utilizaram esquema inicial de quatro injeções diárias de insulina sendo insulina regular antes das três refeições principais e NPH ao deitar (*bed time*). Os resultados perinatais foram semelhantes, independente da estratégia terapêutica adotada. Os autores levantam a hipótese que a inclusão de parâmetros ultrassonográficos auxiliaria identificar o grupo de pacientes que necessitam de controle glicêmico menos rigoroso. (26)

Estudo recente, publicado em 2012, por Hammoud et al, avaliou a importância do seguimento ultrassonográfico de segundo e terceiro trimestre em gestantes com diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes melito gestacional. Os resultados encontrados pelos autores apontaram importância no marcador relação circunferência cefálica e circunferência abdominal fetal para detectar desvios no crescimento fetal que foram significativamente mais frequentes no grupo de gestantes diabéticas do que no grupo controle constituída por gestantes sem doenças. (69)

Porém, ao analisar a literatura médica relacionada ao tema, não encontramos estudos que tivessem avaliado a influência do controle glicêmico no potencial de crescimento fetal avaliado de forma longitudinal.



# MÉTODO

## 4 MÉTODO

### 4.1 CASUÍSTICA

Foram avaliados, de forma retrospectiva, dados de gestantes com DMG, 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 (HC-FMUSP), no período de maio de 2005 a junho de 2011.

### 4.2 SELEÇÃO DAS PACIENTES

#### 4.2.1 Critérios de Inclusão

Considerou-se como critérios de inclusão neste estudo:

- Gestação única;
- Idade gestacional bem definida (utilizou-se a data da última menstruação confirmada por uma ultrassonografia de primeiro trimestre).
- Diagnóstico de DMG entre 23 e 34 semanas completas de gestação por meio de Teste de Tolerância à Glicose Oral com sobrecarga de 100 gramas ou de 75 gramas.
- Seguimento pré-natal do momento do diagnóstico de DMG 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 (HC-FMUSP);
- Ausência de malformações estruturais ou cromossômicas fetais;

- Ausência de outras doenças maternas que reconhecidamente afetam o crescimento fetal, como hipertensão arterial crônica, asma, lúpus eritematoso sistêmico, cardiopatia, doença hipertensiva específica da gestação e trombofilias;
- Ausência de tabagismo, alcoolismo ou uso de drogas ilícitas;
- Presença de pelo menos um exame ultrassonográfico realizado no período de 18 a 25 semanas e dois exames ultrassonográficos realizados na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, um próximo ao diagnóstico de DMG e um próximo ao parto;
- Ausência de insuficiência placentária documentada por estudo dopplervelocimétrico da artéria umbilical.
- Dados completos pertinentes ao estudo.

#### 4.2.2 Critérios de Exclusão

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

#### 4.2.3 Tamanho amostral

Por se tratar de um estudo de coorte retrospectivo, optou-se por amostra de conveniência, sendo incluídos todos os casos do período que atendiam os critérios de inclusão. Foram avaliadas 89 gestantes. O poder do teste foi de 61,4%, tendo como parâmetro adotado para análise o peso ao nascer do recém-nascido.

### 4.3 COLETA DE DADOS E ACOMPANHAMENTO DAS GESTANTES

#### 4.3.1 Sistematização da coleta de dados (banco de dados e prontuário)

Os dados necessários para confecção deste 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, do recém-nascido e da alta das gestantes foram eventualmente obtidas do Sistema de Informática da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP. Os dados relativos às características ultrassonográficas dos respectivos fetos foram resgatados dos sistemas de informática do setor de ultrassonografia da clínica referida (SILOG – Sistema Informatizado de Laudos da Obstetrícia e Ginecologia). 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](http://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.

Durante o período do estudo 686 pacientes com DMG foram atendidas em nosso serviço, porém 542 gestantes apresentaram algum dos seguintes critérios: malformação fetal, gemelaridade, hábitos como tabagismo e/ou doenças maternas que reconhecidamente afetam o crescimento fetal. Das 144 pacientes inicialmente elegíveis, não foram incluídas 55 gestantes, pelas seguintes razões: 26 não apresentavam os três exames de ultrassonografias nos períodos determinados, 18 não apresentavam número de registro suficiente das glicemias capilares para análise do controle glicêmico, três não apresentavam registro da evolução do ganho de peso

materno durante o seguimento pré-natal, três não colheram HbA1c, duas desenvolveram doença hipertensiva específica da gestação, uma não apresentava registro do IMC pré-gestacional, uma teve o parto em outro serviço e uma apresentou alteração do estudo dopplervelocimétrico do território feto-placentário;

#### 4.3.2 Diagnóstico de DMG

Foram selecionadas gestantes cujo diagnóstico de DMG foi realizado pelo Teste de Tolerância à Glicose Oral de 100 gramas ou de 75 gramas.

Os critérios adotados para diagnóstico do DMG estão abaixo descritos.

*No período de agosto de 2005 a outubro de 2009:*

- Teste de tolerância oral à glicose com sobrecarga de 100 gramas com dois ou mais valores alterados: jejum  $\geq 95$  mg/dl; 1 hora  $\geq 180$  mg/dl; 2 horas  $\geq 155$  mg/dl e 3 horas  $\geq 140$  mg/dl. (33, 70)
- Teste de tolerância oral à glicose com sobrecarga de 75 gramas com pelo menos um valor alterado: glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl e/ou glicemia de 2 horas  $\geq 140$  mg/dl (segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde). (71)

*No período de novembro de 2009 a março de 2011:*

- Teste de tolerância oral à glicose com sobrecarga de 75 gramas com 2 valores alterados em relação aos seguintes: glicemia de jejum  $\geq 95$  mg/dl; 1 hora  $\geq 180$  mg/dl, 2 horas  $\geq 155$  mg/dl.(70)

### 4.3.3 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, considerada início do tratamento, 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 capilar domiciliar.

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, pressão arterial, presença de edema, altura uterina e ausculta dos batimentos cardíacos fetais. Exame físico ginecológico foi realizado nos casos em que havia queixa pertinente.

Na primeira consulta, foram solicitados exames de urocultura e hemoglobina glicada (HbA1c). A urocultura foi repetida bimensalmente e também na suspeita de infecção urinária, fosse por queixa da gestante ou por monitorização glicêmica com difícil controle. 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 fornecidos. Realizou-se o seguimento pré-natal com retornos semanais registrados no prontuário eletrônico do setor de endocrinopatias e gestação, bem como no prontuário do HC-FMUSP.

A partir do diagnóstico do DMG, as pacientes iniciaram monitorização da vitalidade fetal semanal, por meio de perfil biofísico fetal simplificado (que incluiu análise do índice do líquido amniótico, movimentos respiratórios, tônus e movimentação fetal). Caso houvesse suspeita de restrição de crescimento fetal, realizava-se dopplervelocimetria de artéria umbilical. Nas ocasiões em que houve anormalidade da dopplervelocimetria do território feto-placentário, a paciente não foi incluída neste estudo.

As gestantes foram submetidas à ultrassonografia obstétrica próxima ao início do tratamento e no final do tratamento. Os parâmetros fetais aferidos na ultrassonografia obstétrica foram: diâmetro biparietal e diâmetro occípito-frontal, circunferência cefálica, 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 et al.(57). Os percentis da circunferência abdominal fetal foram calculados a partir dos dados obtidos no estudo de Hadlock et al. (57, 72, 73)

Todas as gestantes apresentavam ultrassonografia morfológica de segundo trimestre normal realizado em nosso serviço.

As pacientes estudadas apresentaram, portanto no mínimo três exames ultrassonográficos analisados. Consideramos como USG 0 o exame realizado entre 18 e 24 semanas de gestação completas, USG 1 o exame realizado próximo do início do tratamento (realizado em até duas semanas antes ou após o início do tratamento) e USG 2 (exame realizado próximo ao final da gestação, ou seja, parto).

As pacientes receberam orientação dietética em consulta com nutricionista no ambulatório da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP. Os intervalos dos retornos nutricionais variaram de acordo com as necessidades individuais de cada paciente.

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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>. 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 lipídios.

O setor de Endocrinopatias e Gestação emprestou os glicosímetros às gestantes no momento do diagnóstico e os mesmos foram devolvidos ao fim da gestação. A cada semana de seguimento ambulatorial, forneceram-se 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.

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.

As pacientes eram orientadas a realizar perfil glicêmico simples diário, com quatro medidas de glicemia capilar: jejum, pós-café, pós-almoço e pós-jantar.

Até o outubro de 2009 orientávamos as gestantes a realizarem glicemia capilar duas horas após o início da refeição e após este período as pacientes que iniciaram o controle glicêmico foram orientadas a aferir a glicemia capilar uma hora após a refeição, de acordo com as orientações da ADA. (70)

Os valores considerados satisfatórios foram: glicemia de jejum  $\leq$  95 mg/dl, 1 hora pós-prandial  $\leq$  140 mg/dl e 2 horas pós-prandial  $\leq$  120 mg/dl.



A paciente que apresentasse mais de 30% das aferições com valores acima do alvo terapêutico descrito anteriormente, eram consideradas com controle inadequado e depois de verificado a aderência da paciente à dieta era indicado o uso de insulina.

A terapêutica insulínica foi realizada seguindo o protocolo da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP(74-76), sempre com insulina NPH humana na dose de 0,4-0,5UI/ Kg/ peso/ dia, fracionada em metade da dose em jejum, um quarto da dose antes do almoço e um quarto da dose ao deitar (por volta das vinte e duas horas). A partir deste momento a paciente foi orientada a ampliar o perfil glicêmico para sete aferições diárias, incluindo medidas pré e pós-prandiais, e madrugada.

Considerou-se hipoglicemia todas as medidas abaixo de 70 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 sintomas, a ingestão de um copo de leite desnatado ou meio copo de leite integral foi associada à correção para evitar hipoglicemia nas horas subsequentes.

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.

Os alvos terapêuticos adotados para o perfil glicêmico completo estão descritos na Tabela 1 a seguir:

**Tabela 1** – Alvos terapêuticos adotados para o perfil glicêmico completo na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP

Horário	Valor
Jejum	$\leq 95$ mg/dl
Pré-prandial e madrugada	$\leq 100$ mg/dl
1 hora pós-prandial	$\leq 140$ mg/dl
2 horas pós-prandial	$\leq 120$ mg/dl

Quando a paciente apresentou dificuldade em seguir as orientações, ou não conseguimos atingir um bom controle metabólico ambulatorial, a gestante foi internada na Enfermaria da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, para adequação terapêutica.

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

#### 4.3.4 Parto e recém-nascido

Foram avaliados os dados perinatais relacionados ao parto (via de parto) e ao recém-nascido (idade gestacional e peso ao nascimento, Apgar 5<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> minutos). Os recém-nascidos foram classificados segundo a adequação do peso ao nascimento à idade gestacional: adequado para idade gestacional (AIG), pequeno para idade gestacional (PIG), grande para idade gestacional (GIG), de acordo com o estudo de Alexander et al.(59)

## 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

### 4.4.1 Seleção de grupos

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

GRUPO 1 (n=65): formado pelas gestantes que apresentaram menos de 30% de hiperglicemias nas glicemias capilares aferidas durante todo o tratamento do DMG

GRUPO 2 (n=24): formado pelas gestantes que apresentaram 30% ou mais de hiperglicemias nas glicemias capilares aferidas durante todo o tratamento do DMG

### 4.4.2 Análise estatística

Foram analisados fatores relativos às características físicas, aos antecedentes familiares, pessoais e obstétricos, aos achados clínicos e fetais da gestação estudada ou aos resultados de exames laboratoriais e ultrassonográficos das gestantes foram analisados em cada um dos grupos para comparação dos mesmos. Os tópicos abaixo descrevem os fatores avaliados.

#### 4.4.2.1 Quanto às características físicas

- Idade (em anos)
- IMC pré-gestacional

#### 4.4.2.2 Quanto aos antecedentes familiares

- Antecedente familiar de Diabetes Melito (DM) - (sim, não)

#### 4.4.2.3 Quanto aos antecedentes obstétricos

- Antecedente obstétrico de DMG (sim, não)

#### 4.4.2.4 Quanto às características da gestação atual

##### a) Achados clínicos:

- Idade gestacional na ocasião do diagnóstico (semanas)
- Idade gestacional no início do tratamento (semanas)
- Uso de insulina (sim, não)
- Peso no início do pré-natal (kilos)
- Peso no final do pré-natal (kilos)
- Ganho de peso durante o pré-natal (kilos)
- Ganho de peso durante o tratamento do diabetes gestacional (kilos)

##### b) Achados laboratoriais:

- HbA1c no início do tratamento (%).

##### c) Achados das glicemias capilares:

- Média glicêmica (mg/dl)
- Valores alterados - definidos como valores fora do alvo glicêmico, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia (%).
- Hiperglicemia (%)
- Hipoglicemia (%)

d) Achados ultrassonográficos:

- Idade gestacional no USG 0 (semanas).
- Idade gestacional no USG 1 (semanas).
- Idade gestacional no USG 2 (semanas).
- Percentil do peso fetal no USG 0.
- Percentil do peso fetal no USG 1.
- Percentil do peso fetal no USG 2.
- Percentil da circunferência abdominal fetal no USG 0
- Percentil da circunferência abdominal fetal no USG 1
- Percentil da circunferência abdominal fetal no USG 2
- Variação do percentil do peso fetal entre o USG 0 e 1
- Variação do percentil do peso fetal entre o USG 1 e 2
- Variação do percentil do peso fetal entre o USG 0 e 2
- Variação do percentil da circunferência abdominal fetal entre o USG 0 e 1
- Variação do percentil da circunferência abdominal fetal entre o USG 1 e 2
- Variação do percentil da circunferência abdominal fetal entre o USG 0 e 2
- Ganho de peso fetal entre o USG 0 e 1 (gramas/dia).
- Ganho de peso fetal entre o USG 1 e 2 (gramas/dia).

4.4.2.5 Quanto aos resultados do parto e recém-nascido

- Tipo de parto (cesárea, fórceps e normal)
- Peso ao nascer (gramas)
- Sexo do recém-nascido (feminino e masculino)
- Idade Gestacional ao nascer (semanas)

- Classificação peso ao nascer (PIG, AIG e GIG)
- Apgar 5° e 10 °minutos

Todas as variáveis acima citadas foram submetidas a estudos comparativos para a detecção de associação. 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. Para análise da evolução dos percentis do peso e da circunferência abdominal fetal nos diferentes momentos (USG 0, USG 1 e USG 2) utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman. Consideramos uma variação no percentil superior ou inferior a 20 como clinicamente relevante, no intervalo entre os ultrassons realizados por uma mesma paciente. 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.

Foi aplicado o teste de Qui-Quadrado e o coeficiente de contingência para avaliar se a distribuição entre os tipos de testes diagnósticos realizados pelas pacientes apresentou uma distribuição homogênea entre os grupos.

#### 4.5 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Após análise do banco de dados do setor de Endocrinopatias e Gestação, no período de maio de 2005 a junho de 2011, a amostra final foi constituída de 89 pacientes que atenderam todos os critérios de inclusão, sendo 65 pacientes pertencentes ao grupo 1, isto é,

com menos de 30% de episódios de hiperglicemia durante o tratamento do DMG e 24 pacientes alocadas no grupo 2, com mais de 30% de episódios de hiperglicemia.

O diagnóstico de DMG foi realizado em 70 (78,65%) pacientes pelo TTGO 100 gramas e em 19 (22,35%) pacientes pelo TTGO 75 gramas, sendo estas 17 (26,1%) pacientes do grupo 1 e duas (8,3%) do grupo 2, sem diferença significativa entre os grupos quanto ao método do diagnóstico do DMG. Das pacientes que tiveram o diagnóstico pelo TTGO de 75 gramas segundo os critérios da OMS, cinco (7,69%) eram do grupo 1 e uma (4,16%) do grupo 2, as demais gestantes apresentaram valores glicêmicos que atendiam ambos os critérios ADA e OMS.(70, 71) O valor de p foi de 0,06 no Qui-Quadrado e de 0,02 no teste de contingência. O valor do teste de contingência varia de 0 a 1, quando se aproxima de zero evidencia que as variáveis não apresentam relação, portanto, a distribuição dos testes diagnósticos entre os grupos não apresentou influência na formação dos grupos.

# **RESULTADOS**



## 5 RESULTADOS

### 5.1 QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

- Idade (em anos);
- IMC pré-gestacional (em Kg/m<sup>2</sup>)

Não houve diferença que mostrasse significância estatística entre os grupos em relação à idade materna (tabela 2) e ao IMC pré-gestacional (tabela 3).

**Tabela 2** – Análise da idade materna segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	Idade materna (em anos)					P*
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	
<b>GRUPO 1</b> N = 65	32,98	32	5,33	17	45	0,916
<b>GRUPO 2</b> N = 24	33,12	33	6,18	18	41	

P\* teste t- Student

**Tabela 3** – Análise do IMC pré-gestacional segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	IMC pré-gestacional (Kg/m <sup>2</sup> )					P*
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	
<b>GRUPO 1</b> N = 65	26,76	25,6	5,59	17,1	41,3	0,147
<b>GRUPO 2</b> N = 24	28,72	28,1	5,74	19,4	44,1	

P\* teste t- Student

## 5.2 QUANTO AOS ANTECEDENTES FAMILIARES E OBSTÉTRICOS

Do total de pacientes estudadas 54 (60,6%) apresentaram antecedente familiar de diabetes melito e 12 (13,4%) apresentaram antecedente obstétrico de diabetes melito gestacional.

Foram avaliadas as frequências dos antecedentes supracitados em ambos os grupos e não houve diferença estatisticamente significativa entre eles. (tabela 4)

**Tabela 4** – Antecedente Familiar de Diabetes Melito e Antecedente Obstétrico de Diabetes Melito Gestacional segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

Fatores de análise	GRUPO 1 N = 65		GRUPO 2 N = 24		P*
	N	%	N	%	
Antecedente familiar DM	40	61,54	14	58,33	0,784 <sup>(a)</sup>
Antecedente obstétrico de DMG	6	9,23	6	25	0,078 <sup>(b)</sup>

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

### 5.3 QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO ATUAL:

- *Idade gestacional na ocasião do diagnóstico de DMG*

A média e desvio-padrão da idade gestacional do diagnóstico de DMG foram de  $28,62 \pm 2,12$  semanas. Não houve diferença estatística entre os grupos (tabela 5).

**Tabela 5** – Análise da idade gestacional na época do diagnóstico do DMG segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	MÉDIA	D P	MÍN	MÁX	P*
<b>GRUPO 1</b> N = 65	28,47	2,04	23,71	34,43	0,134
<b>GRUPO 2</b> N = 24	29,17	2,24	24,57	32,39	

P\*teste t- Student

- *Idade gestacional no início do tratamento do DMG*

O início do tratamento ocorreu em média com  $31,27 \pm 2,04$  semanas de gestação e foi semelhante entre os grupos. (tabela 6)

**Tabela 6** – Análise da idade gestacional na época do início do tratamento do DMG segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	MÉDIA	D P	MÍN	MÁX	P*
<b>GRUPO 1</b> N = 65	31,12	2,02	26,43	35,29	0,254
<b>GRUPO 2</b> N = 24	31,68	2,06	28,29	35	

P\*teste t- Student

- *Peso no início do pré-natal*

A média de peso materno no início do pré-natal foi 68,14 kg, com desvio-padrão de 16,17kg e mediana de 65 kg. O peso inicial não diferiu entre os grupos (grupo 1:  $67,14 \pm 16,63$ kg; grupo 2:  $75,85 \pm 15,45$ kg;  $p=0,34$ ).

- *Peso no final do pré-natal*

A média de peso materno no final do pré-natal foi de 77,58 kg, com desvio-padrão de 15,68 kg e mediana de 73,6kg. Não houve diferença estatística entre os grupos. (grupo 1:  $70,84 \pm 14,85$ kg; grupo 2:  $82,28 \pm 15,67$ kg;  $p=0,08$ ).

- *Ganho de peso durante o pré-natal*

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao ganho de peso durante o pré-natal (tabela 7).

**Tabela 7** – Análise do ganho de peso durante todo o pré-natal nos dois grupos estudados- HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	Ganho de peso durante todo o pré-natal					
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	P*
<b>GRUPO 1</b> N = 65	8,70	9,1	5,68	-5,3	22,25	0,060
<b>GRUPO 2</b> N = 24	11,44	11,05	7,44	-0,6	29,5	

\* P teste t- Student

- *Ganho de peso durante o tratamento do diabetes gestacional*

Durante o tratamento do diabetes gestacional a média de ganho de peso foi de 0,57 kg com desvio padrão de 1,96kg, valor mínimo de -5 kg e ganho máximo de peso de 5 kg, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 8).

**Tabela 8** – Análise do ganho de peso durante o tratamento do DMG segundo os dois grupos estudados- HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 201.

	Ganho de peso durante o tratamento do DMG					
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	P*
<b>GRUPO 1</b> N = 65	0,42	0,6	1,98	-5	5	0,437
<b>GRUPO 2</b> N = 24	0,95	0,52	1,90	-2,4	4,5	

\*P teste não paramétrico de Mann- Whitney

#### 5.4 QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS DO CONTROLE GLICÊMICO E DA TERAPÊUTICA

- *HbA1c no início do tratamento (em porcentagem).*

No grupo 2, a HbA1C no início do tratamento foi significativamente maior ( $p < 0,001$ ). Média de 5,52% com desvio-padrão de 0,39 no grupo 1 e média de 5,93% com desvio-padrão de 0,61 no grupo 2.

- *Análise das glicemias capilares:*

No grupo 1, 51 (78,4%) pacientes realizaram controle das glicemias pós-prandial de 2 horas e no grupo 2, 23(95,8%) pacientes realizaram glicemia pós-prandial de 2 horas, as demais gestantes realizaram controle da glicemia pós-prandial de 1 hora.

A média glicêmica, as porcentagens de valores alterados e de hiperglicemia foram estatisticamente maiores no grupo 2, por se tratarem dos critérios diretamente relacionados à formação dos dois grupos estudados. (tabela 9)

**Tabela 9** – Análise das glicemias capilares segundo os dois grupos estudados- HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

Fatores de análise	GRUPO 1 N = 65		GRUPO 2 N = 24		P*
	valor	Desvio-padrão	valor	Desvio-padrão	
Média glicêmica (mg/dl)	98,70	7,42	111,95	8,76	<0,001
Valores alterados (%)	16,82	7,60	45,97	12,30	<0,001
Hiperglicemia (%)	13,25	7,71	44,19	12,81	<0,001
Hipoglicemia (%)	3,5	4,36	1,79	1,50	0,191

\* Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

- *Insulinoterapia*

Das 89 pacientes estudadas 32 (35,95%) necessitaram de insulina para controle glicêmico, sendo significativamente mais frequente a insulinoterapia no grupo de pacientes pertencentes ao grupo 2. (tabela 10).

**Tabela 10** – Análise da frequência de uso de insulina nos dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	GRUPO 1 N = 65		GRUPO 2 N = 24		P*
	N	%	N	%	
Uso de insulina	11	16,92	21	87,50	0,001

P\*-valores pelo teste Qui-Quadrado de Pearson<sup>(a)</sup>

## 5.5 QUANTO AOS ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS

- *Idade Gestacional*

Os grupos não apresentaram diferença quanto à idade gestacional na realização das ultrassonografias nos três momentos estudados. (tabela 11)

**Tabela 11** – Análise da idade gestacional nas ultrassonografias, nos dois grupos estudados-HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	GRUPO 1 N = 65		GRUPO 2 N = 24		P*
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Idade gestacional - USG 0	21,16	1,75	21,75	1,90	0,17
Idade gestacional –USG1	31,24	2,20	31,59	1,91	0,50
Idade gestacional-USG 2	37,04	1,29	36,84	1,66	0,56

\*teste t- Student

- *Peso fetal*

A análise do peso fetal foi realizada por meio da média dos percentis do peso fetal apresentado nos dois grupos. No estudo do comportamento do percentil do peso fetal, verificamos que: no grupo 1 o percentil do peso fetal no USG 2 foi significativamente menor do que nos USG 0 ( $p < 0,05$ ) e USG1 ( $p < 0,05$ ). No grupo 2, o percentil do peso fetal no USG 0 foi significativamente menor do que no USG 1 ( $p < 0,05$ ) e no USG 2 ( $p < 0,05$ ). Comparando-se os dois grupos, não houve diferença no percentil do peso fetal no momento do USG 0 e USG 1 ( $p = 0,18$  e  $p = 0,22$ ). Porém, no momento do USG 2 o percentil do peso fetal foi significativamente maior no grupo 2 ( $p = 0,02$ ) (Tabela 12 e Gráfico 1)



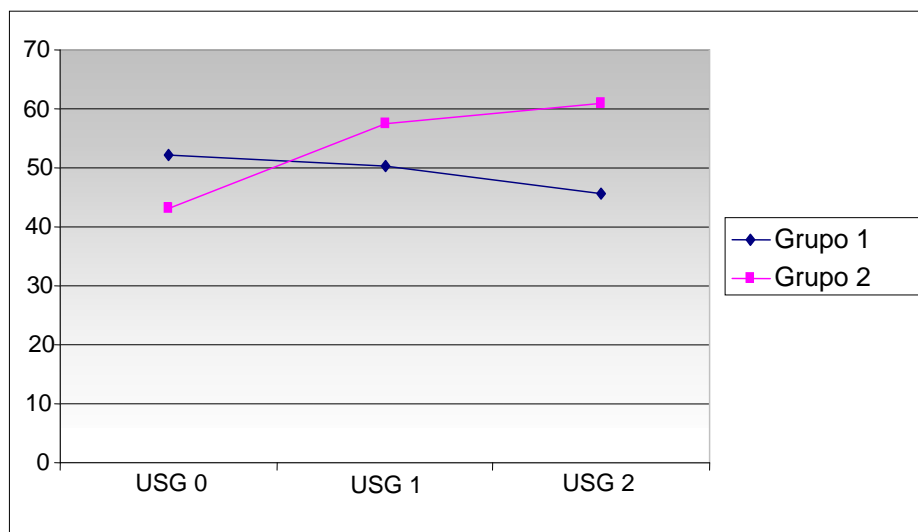
Quanto à variação do percentil do peso fetal entre os três momentos ultrassonográficos avaliados, observamos que não houve diferença entre os grupos no intervalo do USG 0 e 1 ( $p=0,12$ ), porém houve diferença significativa nos intervalos USG 0 e 2 ( $p=0,02$ ) e USG 1 e 2 ( $p=0,02$ ). Sendo que no grupo 1, no intervalo entre o USG 0 e 2, 37% das pacientes apresentaram redução em mais de 20 no percentil do peso fetal e no grupo 2, 12,5%. Já no intervalo do USG 1 e 2 houve 20% das pacientes com redução no percentil no grupo 1 e nenhum caso no grupo 2 ( tabela 13)

**Tabela 12** – Avaliação dos percentis de peso fetal segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	GRUPO 1 N = 65		GRUPO 2 N=24		*P <sup>(a)</sup>
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Percentil peso - USG 0	52,32	28,74	43,08	24,15	0,18
Percentil peso - USG 1	50,23	25,48	57,38	27,63	0,22
Percentil peso - USG 2	45,78	24,76	60,83	25,71	0,02
<b>**P<sup>(b)</sup></b>	0,033		0,013		

\* teste não paramétricos de Mann-Whitney<sup>(a)</sup> \*\*teste não paramétrico de Friedman<sup>(b)</sup>

**Gráfico 1** – Análise das médias dos percentis do peso fetal conforme o controle glicêmico dos dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.



**Tabela 13-** Variação dos percentis de peso fetal segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	GRUPO 1	GRUPO 2	P*
	N (%)	N (%)	
Intervalo entre USG 0- 1	25 (38%) <sup>1</sup>	11 (46%) <sup>1</sup>	0,12
	18 (28%) <sup>2</sup>	10 (41,5%) <sup>2</sup>	
	22 (34%) <sup>3</sup>	3 (12,5%) <sup>3</sup>	
Intervalo entre USG 0- 2	28 (43%) <sup>1</sup>	10 (41,5%) <sup>1</sup>	0,02*
	13 (20%) <sup>2</sup>	11 (46%) <sup>2</sup>	
	24 (37%) <sup>3</sup>	3 (12,5%) <sup>3</sup>	
Intervalo entre USG 1- 2	49 (75%) <sup>1</sup>	20 (83%) <sup>1</sup>	0,02*
	3 (5%) <sup>2</sup>	4 (17%) <sup>2</sup>	
	13 (20%) <sup>3</sup>	0 (0%) <sup>3</sup>	

<sup>1</sup>: permaneceu variação de até 20 no percentil

<sup>2</sup> : aumentou em mais de 20 no percentil

<sup>3</sup> : diminui em mais de 20 no percentil

\*P teste qui-quadrado

- *Circunferência abdominal fetal*

Na análise dos dois grupos, observamos que no grupo 1, o percentil da circunferência abdominal fetal no USG 1 foi significativamente maior do que no USG 0 e no USG 2 (  $p=0,027$ ); e que no grupo 2, o percentil da circunferência abdominal fetal foi significativamente menor no USG 0, ( $p<0,001$ ). (Gráfico 2)

No teste não paramétrico de Mann-Whitney, verificamos que o percentil do CA não diferiu entre os dois grupos no momento do USG 0 ( $p=0,397$ ), porém houve diferença entre os grupos nos momentos do USG 1 ( $p=0,040$ ) e USG 2 ( $p=0,011$ ), sendo o percentil do CA significativamente maior no grupo 2. (Tabela 14 e Gráfico 2)

Quanto à variação do percentil da circunferência abdominal fetal entre os três momentos ultrassonográficos avaliados, observamos que não houve diferença entre os grupos no intervalo do USG 1 e 2 ( $p=0,44$ ), porém houve diferença significativa nos intervalos USG 0 e 1 ( $p=0,04$ ) e USG 0 e 2 ( $p=0,007$ ). Sendo que no grupo 1, no intervalo entre o USG 0 e 1, 46% das pacientes apresentaram aumento em mais de 20 no percentil do peso fetal e no grupo 2, 62,5%. Já no intervalo do USG 0 e 2 houve 34% das pacientes com aumento no percentil no grupo 1 e 70,8% no grupo 2 ( tabela 15)

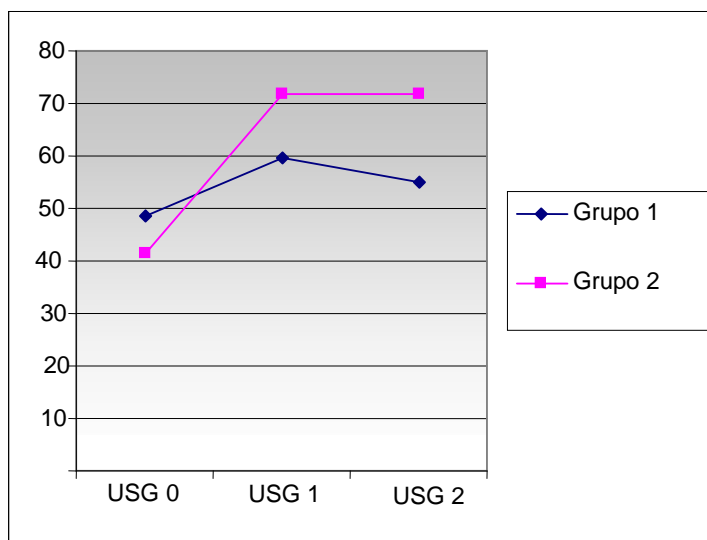
**Tabela 14**– Avaliação dos percentis da circunferência abdominal fetal segundo os dois grupos estudados - HC-FMUSP, maio de 2005 a junho de 2011.

	GRUPO 1 N = 65		GRUPO 2 N = 24		*P <sup>(a)</sup>
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Percentil CA - USG 0	48,62	29,38	41,50	22,99	0,397
Percentil CA – USG 1	59,74	30,57	71,71	25,65	0,040
Percentil CA - USG 2	54,83	31,57	71,96	30,51	0,011
**p <sup>(b)</sup>	0,027		<0,001		

\* teste não paramétricos de Mann-Whitney<sup>(a)</sup>

\*\*teste não paramétrico de Friedman<sup>(b)</sup>

**Gráfico 2**– Análise das médias dos percentis da circunferência abdominal fetal conforme o controle glicêmico dos dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.



**Tabela 15-** Variação dos percentis da circunferência abdominal fetal segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	GRUPO 1	GRUPO 2	P*
	N(%)	N(%)	
Intervalo entre USG 0- 1	21 (32,3%) <sup>1</sup>	9 (37,5%) <sup>1</sup>	0,04*
	30 (46,1%) <sup>2</sup>	15 (62,5%) <sup>2</sup>	
	14 (21,5%) <sup>3</sup>	0 (0%) <sup>3</sup>	
Intervalo entre USG 0- 2	29 (44,6%) <sup>1</sup>	4 (16,6%) <sup>1</sup>	0,007*
	22 (33,8%) <sup>2</sup>	17 (70,8%) <sup>2</sup>	
	14 (21,5%) <sup>3</sup>	3 (12,5%) <sup>3</sup>	
Intervalo entre USG 1- 2	39 (60%) <sup>1</sup>	12 (50%) <sup>1</sup>	0,44
	9 (13,8%) <sup>2</sup>	6 (25%) <sup>2</sup>	
	17 (26,1%) <sup>3</sup>	6 (25%) <sup>3</sup>	

<sup>1</sup>: permaneceu variação de até 20 no percentil

<sup>2</sup>: aumentou em mais de 20 no percentil

<sup>3</sup>: diminuiu em mais de 20 no percentil

\*P teste qui-quadrado

- *Ganho de peso fetal*

Observamos que não houve diferença entre os grupos no crescimento fetal no intervalo entre as ultrassonografias do momento 0 e 1. Encontramos diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre o grupo 1 e 2 no ganho de peso fetal no intervalo entre as ultrassonografias 1 e 2, que refletem o período do tratamento do DMG. (tabela 16)

**Tabela 16–** Ganho de peso fetal em gramas por dia nos intervalos entre os ultrassonografias do momento 0 e 1 e entre as ultrassonografias do momento 1 e 2, segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	GRUPO 1		GRUPO 2		P*
	N = 65		N = 24		
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Intervalo entre USG 0 - 1	19,53	5,10	21,66	4,69	0,07
Intervalo entre USG 1 - 2	27,53	7,13	33,43	8,03	0,001

\*teste t- Student

Não houve diferença entre os grupos em relação ao número de dias entre os exames de ultrassonografias 0 e 1 (75,62 dias vs. 69,03 dias;  $p=0,51$ ) e entre as ultrassonografias 1 e 2 (41,05 dias vs. 36,54 dias;  $p=0,21$ ).

## 5.6 QUANTO AOS RESULTADOS DO PARTO E DO RECÉM-NASCIDO

- *Tipo de parto (cesárea, fórcepe e normal)*

Não houve diferença significativa quanto ao tipo de parto, sendo 39 (60%) de cesárea no grupo 1 e 19 (79,17%) no grupo 2 ( $p=0,092$ ).

- *Gênero do recém-nascido (feminino e masculino)*

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao sexo do recém-nascido, sendo 55,38% dos recém-nascidos do sexo feminino no grupo 1 e 54,17% no grupo 2 ( $p=0,918$ ).

- *Idade Gestacional ao nascer (em semanas)*

A idade gestacional média no momento do parto foi de 38,9 semanas, desvio-padrão de 1 semana no grupo 1 e 38,7 semanas, com desvio-padrão de 1 semana no grupo 2, sem diferença significativa entre os grupos, após aplicação do teste t-Student. ( $p=0,38$ )

- *Peso ao nascer (em gramas)*

Houve diferença significativa entre os grupos,  $p=0,025$ . (tabela 17)

**Tabela 17** – Peso ao nascer, segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011

	Peso ao nascer (em gramas)					p*
	MÉDIA	MEDIANA	D P	MÍN	MÁX	
<b>GRUPO 1</b> N = 65	3247	3310	452,41	2310	4180	0,025
<b>GRUPO 2</b> N = 24	3499	3495	497,43	2410	4400	

\*teste t- Student

- *Classificação do peso ao nascer*

Os recém-nascidos não diferiram na classificação do peso segundo a idade gestacional (curva de Alexander). (tabela 18)

**Tabela 18** – Classificação do peso ao nascer segundo a curva de Alexander nos dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011

	GRUPO 1 N = 65		GRUPO 2 N = 24		p*
	N	%	N	%	
AIG	51	78,46	18	75	0,280
PIG	10	15,38	2	8,33	
GIG	4	6,15	4	16,62	

\* teste exato de Fisher

- *Apgar 5° e 10 °minutos*

Não houve diferença entre os grupos quanto ao índice de Apgar. Grupo1 média de 9,4±0,6 no 5° minuto e média de 9,6±0,5 no 10° minuto; Grupo 2 média de 9,4±0,5 no 5° minuto e de 9,5±0,5 no 10° minuto. (p=0,67; p=0,52)

# **DISCUSSÃO**



## 6 DISCUSSÃO

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar a influência do controle glicêmico no crescimento fetal em pacientes com diabetes gestacional, ou seja, a compreensão de quanto o tratamento do DMG é capaz de interferir no potencial de crescimento de cada feto.

Nosso estudo nos permitiu observar que no grupo de pacientes onde o controle glicêmico foi pior, isto é, onde as pacientes apresentaram mais de 30% de episódios de hiperglicemia, houve maior ganho de peso fetal durante o tratamento do DMG e maior peso do recém-nascido no dia do parto. Outra preocupação que surge durante o tratamento rigoroso do DMG é o aumento na incidência de fetos pequenos para idade gestacional. Este estudo nos permitiu avaliar que no grupo de pacientes com controle glicêmico adequado, houve uma diminuição do percentil de peso fetal em 36,9% das gestantes, entre o ultrassom inicial e o ultrassom realizado próximo ao parto, o que sinaliza como um alerta, e nos permite adotar medidas terapêuticas que vissem manter o feto durante todo o tratamento no seu percentil inicial, isto é, na sua curva individual de normalidade.

A compreensão do comportamento do peso fetal e a identificação precoce das gestantes com DMG com pior instabilidade glicêmica e maior acometimento fetal, podem contribuir substancialmente para aumentarmos a incidência de recém-nascidos com peso adequado ao nascer, visto sua importância na prevenção de doenças futuras.

### 6.1 Análise dos aspectos metodológicos do estudo

Os dados das gestantes analisadas em nosso trabalho foram coletados de forma prospectiva desde o ano de 2002 e o acompanhamento pré-natal das pacientes com DMG no

setor de Endocrinopatias e Gestação do HC-FMUSP seguiu rigorosamente o protocolo vigente. (74, 75) Portanto há uniformização de condutas e confiabilidade dos dados, apesar de ser um estudo retrospectivo.

Nesse estudo optou-se por incluir as gestantes que realizaram diagnóstico de DMG exclusivamente pelo teste de tolerância oral à glicose entre 23 e 34 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. (77, 78) Diagnósticos determinados antes deste período estão relacionados à maior probabilidade de intolerância à glicose prévia à gravidez que não havia sido desvendada (40, 79, 80). Por outro lado, diagnósticos mais tardios não apresentam tempo suficiente para que o controle glicêmico altere significativamente o crescimento fetal. Ambas as situações poderiam gerar vieses na interpretação dos resultados. Além disso, esse é o intervalo em que a maior parte dos diagnósticos de DMG é realizado na prática clínica, o que permite extrapolar os resultados obtidos para a grande maioria da população de gestantes com DMG.

Como os critérios diagnósticos para o DMG foram sofrendo mundialmente modificações ao longo dos anos, os critérios adotados pela Clínica Obstétrica do HC-FMUSP e, portanto, neste estudo, também se alteraram, nos diferentes períodos analisados. Mas não acreditamos que a diferença nos critérios diagnósticos adotados possa influenciar nos nossos resultados, visto que houve uma distribuição homogênea entre os grupos quanto ao tipo de teste e/ou critério utilizado para o diagnóstico do DMG.

Ao escolhermos estudar gestantes exclusivamente com DMG e excluirmos as pacientes com outras doenças e/ou hábitos como tabagismo, que conhecidamente interferem no ganho de peso fetal, restringimos o número de gestantes a ser analisado, visto que trabalhamos em um centro de atendimento à saúde de nível terciário e grande parte das nossas pacientes

apresentavam outras doenças associadas ao DMG. Contudo, acreditamos que esta foi a melhor estratégia para avaliar a influência do controle glicêmico no comportamento do peso fetal neste grupo de pacientes.

A amostra, portanto, foi constituída por 89 pacientes que apresentaram diagnóstico de DMG e que realizaram pré-natal em nosso serviço no período do estudo e que preenchiam todos os critérios de inclusão.

Os grupos foram constituídos segundo o percentual de hiperglicemias observado nas glicemias capilares realizadas durante todo o tratamento do DMG. Acreditamos ser este um 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. (19-21) Adotamos como 30% o valor de corte do número de episódios de hiperglicemias apresentados pelas pacientes durante o tratamento do DMG, para definição do grupo 1 e do grupo 2, por ser esse número considerado como o máximo permitido antes da indicação de insulina em nosso protocolo de condutas.(74-76). Definimos em nosso serviço que pacientes com até no máximo 30% das medidas das glicemias capilares aferidas acima do alvo apresentam controle glicêmico satisfatório.

Em nosso estudo incluímos pacientes que realizaram controle de glicemia capilar em horários diferentes, isto é, uma hora pós-prandial ou duas horas pós-prandial, contudo como a média glicêmica não foi o parâmetro utilizado pra definir os grupos e sim a porcentagem de valores acima do alvo glicêmico desejado, tal fato não interferiu nos resultados obtidos. O controle de glicemia capilar pode ser realizado uma ou duas horas após as refeições conforme as recomendações da ADA. (3)

Quanto à avaliação do crescimento fetal, sabe-se que no início da gestação, o crescimento fetal está quase que exclusivamente sob o controle de fatores genéticos, enquanto que no final do segundo e no terceiro trimestre de gestação, fatores ambientais têm maior

influência na determinação do peso fetal. Cerca de 95% do peso fetal no termo acumula-se durante a segunda metade da gestação. (16)

Como o DMG interfere no ganho de peso fetal e a maioria das vezes essa alteração dos níveis glicêmicos surgem no terceiro trimestre, definimos três momentos para avaliação ultrassonográfica dos fetos destas gestantes e posterior análise e comparação entre os dois grupos estudados. Os parâmetros avaliados foram: o ganho de peso fetal entre os exames, alteração no percentil de peso fetal e no percentil da circunferência abdominal fetal no decorrer da gestação, e diferenças na evolução entre os percentis de peso fetal e os percentis de circunferência abdominal fetal.

Acreditamos que o percentil do peso fetal na época do USG morfológico representa o potencial genético de crescimento fetal, pois muitas das doenças que podem interferir no peso fetal acontecem no terceiro trimestre. (23)

O exame realizado entre 18 e 24 semanas de gestação foi escolhido como o ultrassom de início (USG 0) para as nossas análises pois, refletia o potencial de crescimento fetal, ainda livre da influência do diabetes melito gestacional em pacientes sem nenhuma outra comorbidade. Já o USG do momento 1 realizado no início do tratamento, trouxe informações que nos permitiram identificar o quanto este feto já havia sofrido influência da hiperglicemia materna. As alterações de parâmetros ultrassonográficos como percentil da CA e percentil do peso permitem identificar precocemente as gestantes que poderiam se beneficiar de um controle glicêmico mais rigoroso, com retornos breves, insulinização precoce e monitorização glicêmica intensiva, visando restaurar o padrão de crescimento fetal para aquele observado antes do aparecimento do DMG. O USG 2 foi o exame realizado no final do tratamento do DMG, isto é, próximo ao parto.

A comparação do crescimento fetal entre a ultrassonografia morfológica (USG 0) e a do início do tratamento (USG 1) é ferramenta indispensável e evidencia o quanto o DMG já

interferiu no potencial de crescimento daquele feto. A ultrassonografia realizada próximo ao momento do parto (USG 2) permite avaliar a influência do tratamento na velocidade de ganho de peso fetal e auxiliar no planejamento do parto.

Analisamos a evolução dos percentis de peso fetal e da circunferência abdominal fetal de três maneiras:

- comportamento da média do percentil ao longo dos três exames de ultrassom para cada grupo em separado. (teste não paramétrico de Mann-Whitney)

- comparação entre os dois grupos do comportamento da média do percentil ao longo dos três exames de ultrassom realizados. (teste não paramétrico de Friedman)

- observação da variação dos valores absolutos dos percentis em relação aos três exames de ultrassom realizados.

Escolhemos uma diferença de 20 entre os valores absolutos dos percentis obtidos para considerarmos significativa a variação no percentil entre os ultrassons. Ou seja, se o percentil variou em até 20 pontos para cima ou para baixo entre os exames consideramos que houve manutenção do percentil. Porém se houve uma elevação superior a 20, consideramos aumento do percentil e se houve uma diminuição inferior a 20, foi considerada uma diminuição do percentil. Uma variação superior a 10 pontos no valor do percentil já representa uma alteração na curva de normalidade fetal. Porém ao escolhermos 20 aumentamos a significância dessa variação, e diminuimos o viés de pequenas diferenças examinador dependente nas medidas fetais que possam alterar o percentil do peso ou da circunferência abdominal fetal.

## 6.2 Análise dos resultados

### 6.2.1 Quanto às características físicas

Não houve diferença entre os grupos quanto à idade materna.(81) Sabe-se que a idade materna é fator de risco para o desenvolvimento do DMG e esta também relacionada a uma prevalência maior de obesidade, e poderia, portanto estar aumentada no grupo com pior controle metabólico. (82)

Quanto ao IMC pré-gestacional, apesar de não termos encontrado diferença estatisticamente significativa, observamos que o IMC médio em ambos os grupos é superior a 26, o que está de acordo com a literatura que mostra uma maior incidência de DMG na população de mulheres com sobrepeso e obesidade. (24, 33, 51) Diversos trabalhos apontam que o IMC pré-gestacional é um fator que influencia diretamente no peso fetal, bem como na incidência do DMG e numa maior resistência periférica à insulina. (6, 28) Como não houve diferença entre os grupos quanto ao IMC pré-gestacional este fator não interferiu significativamente na avaliação do crescimento fetal nos grupos estudados.

### 6.2.2 Quanto aos antecedentes familiares e pessoais

Não encontramos diferença quanto ao antecedente familiar de DM2 entre os grupos, porém quanto ao antecedente pessoal de DMG observamos uma tendência à diferença entre os grupos ( $p=0,07$ ). O que pode ser explicado, possivelmente, por pacientes que já apresentaram DMG anteriormente terem um grau de intolerância à glicose maior e, portanto uma maior dificuldade em atingir um controle glicêmico satisfatório rapidamente.

### 6.2.3 Quanto às características da gestação atual

A idade gestacional do diagnóstico do DMG e do início do tratamento foi semelhante nos dois grupos estudados o que permitiu a comparação do efeito do tratamento, isto é, do controle glicêmico, no comportamento do peso fetal.

O intervalo médio entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 2,5 semanas, o que precisa ser melhorado, visto que, quanto maior o tempo de exposição fetal ao regime hiperglicêmico maior a morbidade perinatal. Acreditamos que assim que diagnosticado o DMG a terapêutica deve ser iniciada prontamente e quando necessário o encaminhamento para um serviço especializado no seguimento de gestantes com DMG, o intervalo não deveria ser superior a uma semana.

O peso materno no início do pré-natal foi semelhante entre os dois grupos, porém o peso no final do pré-natal apresentou tendência de ser maior no grupo 2. (grupo 1: 70,8Kg vs. grupo 2: 82,2Kg;  $p=0,08$ ). O ganho de peso materno durante o pré-natal também mostrou tendência em ser maior no grupo 2. (8,7Kg no grupo 1 vs. 11,4Kg no grupo 2;  $p=0,06$ ). Acreditamos que com uma amostra maior a diferença entre os grupos seria estatisticamente significativa. O maior ganho de peso materno durante o pré-natal pode contribuir para um pior controle glicêmico e para um maior peso fetal. Estudo realizado em 2010, por Hedderson et al., concluíram que o maior ganho de peso durante o pré-natal, aumenta o risco de DMG, principalmente o ganho de peso no início da gestação e sugerem que este dado pode permitir uma intervenção precoce do obstetra na tentativa de prevenir o desenvolvimento do DMG(82)

Porém chama nossa atenção a avaliação do peso materno durante o tratamento do DMG, isto é, após o início da dieta, observamos uma desaceleração no ganho de peso materno. As gestantes de ambos os grupos apresentaram em média um ganho de peso inferior a 1 kg do início do tratamento até o parto, o que em média foi um tempo de 7,5 semanas. (0,42Kg vs.

0,95Kg). O que demonstra que a reeducação alimentar imposta pelo tratamento do DMG apresentou, de maneira geral, boa aderência das pacientes de ambos os grupos estudados, mesmo, das gestantes que não apresentaram um controle glicêmico satisfatório.

Este fato também sinaliza a possibilidade que esta restrição calórica possa ser exagerada para um grupo específico de pacientes que apresentam grau de intolerância à glicose mais leve e fetos com crescimento adequados.

O tratamento do DMG deve restaurar o feto a sua curva de normalidade e não diminuir o seu potencial de crescimento. E uma dieta materna pobre em carboidratos e caloria, com médias glicêmicas baixas pode contribuir negativamente para o ganho de peso fetal. (19, 27) Por isso a importância de comparar o percentil de peso fetal do ultrassom do morfológico (USG 0) com os demais exames de ultrassom realizados durante o tratamento do DMG.

#### 6.2.4 Quanto às características do controle glicêmico e da terapêutica

O valor da HbA1c colhida no início do tratamento do DMG foi significativamente maior no grupo com controle glicêmico pior, o que pode refletir que estas pacientes já chegam com uma maior instabilidade glicêmica. A HbA1c foi de 5,5% no grupo 1 e de 5,9% no grupo 2,  $p < 0,001$ . Este dado pode nos ajudar a identificar precocemente o grupo de pacientes que se beneficiariam de um controle mais rigoroso, com retornos breves e insulinização precoce.

O papel da hemoglobina glicada (HbA1c) no controle metabólico de gestações complicadas pelo DMG ainda não está definido. Os níveis glicêmicos verificados em gestantes normais são muito abaixo dos observados na população geral (40, 41) é possível que os valores de referenciada HbA1c preconizados estejam muito além do esperado, mesmo para mulheres com DMG. 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 constituído por



não gestantes não diabéticas (mediana de 5,6%, valores entre 4,3 e 6,2%), existe ainda um aumento significativo, encontrado pelos autores, no 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%). (83)

Estudo realizado por Sapienza et al., 2009, encontrou o valor da HbA1c como um dos preditores do mau controle metabólico e da necessidade da insulinoterapia.(46) Outro estudo realizado em 2008, por González-Quintero et al. também encontrou correlação entre o valor da HbA1c e o uso de insulina em gestantes com DMG.(84)

A média glicêmica foi de 98,7 mg/dl no grupo 1, o que demonstra o bom controle glicêmico atingido neste grupo, que apresentou menos de 30% de episódios de hiperglicemia durante todo o período do tratamento do DMG, sendo a média de episódios de hiperglicemia apresentada pelo grupo de 13,25% . Alguns estudos apontam que a média glicêmica abaixo de 100 mg/dl está relacionada com melhores resultados gestacionais em pacientes com DMG. (18, 42) O grupo 2 apresentou uma média glicêmica de 111,9 mg/dl, o que corrobora que o controle glicêmico realmente não foi satisfatório neste grupo. O valor da média glicêmica esperada é maior quando adotado o controle de glicemia pós-prandial de uma hora ao invés de duas horas, pois a tolerância é de até 140 mg/dl na glicemia capilar pós-prandial de uma hora e de até 120 mg/dl no controle duas horas pós-prandial. A maior parte das pacientes deste estudo (85,4%) realizou controle de glicemia capilar duas horas pós-prandial, sendo que no grupo 2 somente uma paciente realizou controle de glicemia capilar uma hora pós-prandial. Portanto, a média glicêmica no grupo 2 está elevada em relação ao grupo 1 mesmo o grupo 1 apresentando 14 pacientes que realizaram o controle de 1 hora pós-prandial o que elevou proporcionalmente a média glicêmica do grupo 1.

O uso de insulina ocorreu em 35,9% das gestantes estudadas, semelhante ao encontrado na literatura. (26, 46) O grupo 2, apesar de apresentar 87,5% das pacientes

utilizando insulina, não conseguiu atingir um controle glicêmico com menos de 30% de hiperglicemia durante a maior parte do período de tratamento. O que pode ser explicado pelo curto intervalo de tempo entre o início do tratamento e o parto, ou seja, por ser um grupo com pior controle metabólico e adotarmos um regime de acompanhamento ambulatorial semanal; a introdução de insulina e a necessidade progressiva do aumento das doses não foram feitas de maneira rápida o suficiente pra estabelecer um bom controle glicêmico. Talvez se conseguíssemos no diagnóstico do DMG identificar o grupo de gestantes que tenham maior dificuldade de atingir controle metabólico satisfatório, condutas mais agressivas possam ser adotadas, como rápida introdução de insulina e retornos mais breves, em torno de três dias.

A incidência de hipoglicemia, isto é, glicemia capilar abaixo de 70 mg/dl foi baixa e semelhante nos dois grupos. Mesmo com a intensa insulinização necessária no grupo 2 não houve aumento dos episódios de hipoglicemia (1,8%), o que demonstra a segurança do esquema terapêutico utilizado.

A escolha da insulina NPH humana, uma insulina de ação intermediária, em três aplicações diárias, aumenta a segurança da introdução ambulatorial do esquema de insulina adotado em nosso serviço. (74-76)

#### 6.2.5 Quanto às características ultrassonográficas

Não houve diferença entre os grupos quanto à idade gestacional média da realização dos três exames de ultrassons definidos para análise. No USG 0 a idade gestacional média foi de  $21,1 \pm 1,7$  semanas no grupo 1 e de  $21,7 \pm 1,5$  semanas no grupo 2 ( $p=0,17$ ), no USG 1 a idade gestacional média foi de  $31,2 \pm 2,2$  semanas no grupo 1 e de  $31,6 \pm 1,9$  semanas no grupo 2 ( $p=0,5$ ) e no USG 2 a idade gestacional média foi de  $37 \pm 1,3$  semanas no grupo 1 e de  $36,8 \pm 1,6$  semanas no grupo 2. ( $p=0,56$ ).

A homogeneidade entre os grupos e a escolha de estudarmos os percentis de peso fetal e da circunferência abdominal fetal, excluiu o viés da idade gestacional da comparação dos dados.

Como principais resultados encontrados, verificamos que no grupo de pacientes que apresentaram menor percentual de hiperglicemias a média do percentil do peso fetal foi significativamente menor no USG 2 (próximo ao parto) em relação aos exames de ultrassons anteriores. Isto confirma que o controle glicêmico adequado é capaz de diminuir o percentil do peso fetal. No grupo 2 onde o percentual de hiperglicemias foi maior, a média do percentil do peso fetal no USG 1 e USG 2 foi significativamente maior que no USG 0, não havendo modificação no percentil de peso fetal durante o tratamento.

Ao estudarmos a variação individual em até 20 percentis de peso fetal de cada feto, observamos que em ambos os grupos não houve diferença significativa entre o período do USG 0 e USG 1, mas houve diferenças significativas entre os outros dois períodos avaliados (USG 0-2 e USG 1-2).

Durante o tratamento do DMG, intervalo entre o USG 1 e USG 2, 20% das pacientes do grupo 1 tiveram redução superior a 20 no percentil e no grupo 2 nenhuma paciente apresentou redução no percentil mas, 5% das pacientes do grupo 1 e 17% das pacientes do grupo 2 apresentaram elevação superior a 20 no percentil de peso fetal ( $p=0,02$ ). Isto refletiu a influência do controle glicêmico no comportamento do peso fetal durante o tratamento.

Ao analisarmos o comportamento da variação do percentil entre USG 0 e USG 2, que demonstrou a influência do tratamento no potencial de crescimento fetal, ou seja, se ao final do tratamento os fetos conseguiram retornar ao seu potencial de crescimento apresentado no USG inicial (USG 0). Encontramos no grupo 1 diminuição em mais de 20 unidades de percentil em 37% das pacientes e aumento superior a 20 unidades de percentil em 20% das pacientes, já no grupo 2 encontramos diminuição em 12,5% das gestantes e aumento em 46%

das gestantes. O objetivo da terapêutica do DMG em restaurar o feto ao seu padrão de normalidade poderia ter sido atingido se não houvesse redução no percentil de peso fetal em relação ao seu percentil inicial, porém isto poderia estar relacionado ao baixo ganho de peso das pacientes durante o tratamento do DMG e a dieta rigorosa e muitas vezes com a quantidade de carboidratos insuficientes pra gestação.

Quanto à análise do percentil da circunferência abdominal fetal, verificamos que no grupo 1 o percentil da CA foi maior no USG 1 quando comparado ao USG 0, ou seja, a circunferência abdominal sofreu influência do DMG mais precocemente que o peso fetal. O tratamento do DMG com controle satisfatório foi capaz de retornar o percentil do CA as medidas anteriores ao aparecimento do DMG nesse grupo.

No grupo 2, onde não se conseguiu atingir controle glicêmico satisfatório, o percentil do CA também se elevou no USG 1 quando comparado ao USG 0, porém quando comparado o USG 2 ao USG 1 o CA se manteve estável durante o tratamento. Estes resultados se assemelham com os achados de literatura, que demonstram que o controle glicêmico rigoroso é capaz de diminuir a velocidade de crescimento fetal nas pacientes com DMG, e que o percentil do CA é um parâmetro ultrassonográfico no terceiro trimestre bastante sensível e útil para o seguimento das gestantes das pacientes com DMG. (15, 24).

A importância de avaliar o comportamento da CA fetal é que atualmente, diversos trabalhos têm utilizado parâmetros ultrassonográficos para definir diferentes estratégias de tratamento em pacientes com DMG, como insulinização em gestantes com fetos com percentil de CA elevado e controles glicêmicos menos rigorosos para gestantes com fetos com crescimento adequado. (27-30).

A variação do percentil da circunferência abdominal avaliado para cada feto evidenciou a sensibilidade deste parâmetro ultrassonográfico em nosso estudo. No intervalo entre o USG 0 e USG 1, no grupo 2 encontramos uma elevação superior a 20 percentis em

62,5% das pacientes e no grupo 1 também observamos uma elevação superior a 20 percentis em 46,1% das gestantes, o que pode estar demonstrando que este grupo de pacientes apresentam fetos já sofrendo a influência do aporte elevado de glicose. Mas durante o tratamento intervalo entre USG 1 e USG 2, 26% das gestantes do grupo 1 e 25% da gestantes do grupo 2, conseguiram reduzir em mais de 20 o percentil da CA fetal. Agora ao estudarmos o período entre USG 0 e USG 2, 70,8% das pacientes com elevação do percentil da CA fetal pertenciam ao grupo 2 e 21,5% das pacientes ao grupo 1.

O ganho de peso fetal foi igual entre os grupos no intervalo de tempo entre os USG 0 e USG 1, ou seja, no período anterior ao diagnóstico e o início do tratamento do DMG. Porém ao se avaliar o ganho de peso fetal durante o tratamento do DMG (intervalo entre USG 1 e USG 2), observamos um ganho de peso menor no grupo 1 ( $27,5 \pm 7,1 \text{g/d}$ ) em relação ao grupo que apresentou maior frequência de hiperglicemias ( $33,4 \pm 8,0 \text{g/d}$ ) ( $p=0,001$ ). Ao compararmos os resultados obtidos em nosso estudo com o trabalho de Owen et al, 1996, que avaliou o ganho de peso fetal na população geral, observamos valores semelhantes aos nossos no grupo 1, após o tratamento ( $27,5 \text{g/d}$  vs.  $25,6 \text{g/d}$ ).<sup>(60)</sup> Evidenciando que o controle glicêmico adequado em pacientes com DMG permite um crescimento fetal semelhante ao da população de fetos de gestantes não diabéticas. Ao comparar os resultados de Owen et al, 1996, com o grupo 2 deste estudo, verificamos uma média de ganho de peso fetal maior que o da população geral ( $33,4 \text{g/d}$  vs.  $25,6 \text{g/d}$ ).<sup>(60)</sup>

#### 6.2.6 Quanto aos resultados gestacionais

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à via de parto, sendo alto o índice de cesárea. (grupo1: 60% e grupo 2: 79,1%,  $p=0,09$ ).

A distribuição foi semelhante quanto ao gênero feminino e masculino, o que minimiza o viés da diferença de ganho de peso entre os grupos pela diferença de sexo do feto. Alguns trabalhos encontrados na literatura apontam uma influência do feto de sexo masculino no pior controle metabólico materno e numa maior incidência de macrosomia. (85, 86)

A idade gestacional do dia do parto foi semelhante entre os grupos, de 38,9 semanas no grupo 1 de 38,7 semanas no grupo 2, o que demonstra a homogeneidade do seguimento pré-natal realizado. A incidência de prematuridade foi baixa, sendo os dois casos no grupo 1, onde uma gestante com 35 semanas e 5 dias entrou em trabalho de parto prematuro espontâneo e uma outra paciente com 36 semanas apresentou rotura prematura de membranas ovulares.

O peso ao nascer foi estatisticamente maior no grupo 2 ( $p=0,02$ ). Este dado pode estar relacionado ao controle glicêmico pior e o grande número de episódios de hiperglicemia apresentados durante o seguimento, principalmente na fase inicial do tratamento.

Em nosso estudo a incidência de recém-nascidos GIG e PIG foi semelhante nos dois grupos, apesar do comportamento do crescimento fetal ter sido diferente quando avaliados os dois grupos segundo a frequência de hiperglicemia materna. O índice de recém-nascidos classificados como AIG pela curva de Alexander foi de 78,4% no grupo 1 e de 75% no grupo 2, talvez em um estudo com uma amostra maior aparecesse uma distribuição com diferença entre os grupos de melhor e pior controle conforme o encontrado na literatura.(18)

Esse dado nos leva a refletir que quando o objetivo é a avaliação de risco de doenças futuras programadas na vida intrauterina, talvez tenhamos que avaliar não somente a frequência de PIG e GIG, mas, de forma individual, qual é a influência das doenças maternas no potencial de crescimento de cada feto.

### 6.3 Perspectivas futuras

A possibilidade de avaliação do efeito do tratamento glicêmico no potencial do crescimento fetal nas gestantes com DMG, demonstrada no presente estudo é fundamental para que seja possível um melhor entendimento do desenvolvimento fetal e a identificação de fetos com alterações em seu potencial de crescimento. Estudos que avaliem de forma mais detalhada o crescimento fetal podem permitir que se adotem condutas que além de diminuir os efeitos adversos perinatais do DMG visem restaurar o feto à sua própria curva de normalidade e provavelmente reduzir a frequência de doenças na vida adulta.

# CONCLUSÃO



## 7 CONCLUSÃO

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a influência do controle glicêmico no potencial de crescimento fetal por meio da análise do comportamento do percentil do peso fetal e do percentil da circunferência abdominal fetal em gestantes com DMG. O outro objetivo analisado foi verificar se havia diferença no ganho de peso fetal e no peso do recém-nascido segundo o percentual de hiperglicemias.

Em nosso trabalho houve variação no percentil do peso e da circunferência abdominal fetal de acordo com o controle glicêmico. O percentil do peso fetal foi maior no ultrassom do final do tratamento no grupo onde não se conseguiu um controle glicêmico adequado. E ao avaliarmos o percentil da CA fetal, este marcador foi significativamente maior no USG do início do tratamento e do final do tratamento no grupo de pior controle metabólico, o que nos permite concluir que o percentil da CA fetal foi um parâmetro ultrassonográfico mais sensível e parece se alterar anteriormente ao percentil de peso fetal.

Ao compararmos os dados do final da gestação com os dados do ultrassom de 18 a 25 semanas, verificamos um aumento no percentil da CA fetal de 21,5% no grupo 1 e um aumento de 70,8% no grupo 2, e um aumento no percentil de peso fetal de 20% no grupo 1 e de 46% no grupo 2. Cerca de 43% das pacientes do grupo 1 e 41,5% das gestantes do grupo 2 tiveram seu percentil de peso do final da gestação semelhante ao do ultrassom do potencial de crescimento fetal.

O ganho de peso fetal durante o tratamento do DMG e a média de peso ao nascer dos recém-nascidos foram significativamente maiores no grupo que apresentou maior percentual de hiperglicemias em nosso estudo.

# **ANEXO**

## 8 ANEXOS

**Tabela 19-** Caracterização da população segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	
	<b>Média ± SD</b>	<b>Média ± SD</b>	<b>P</b>
Idade	32,9 ± 5,3	33,1 ± 6,1	0,91
IMC	26,7 ± 5,6	28,7 ± 5,7	0,14
IG diagnóstico	28,4 ± 2,0	29,1 ± 2,2	0,13
IG tratamento	31,1 ± 2,0	31,6 ± 2,0	0,25
Peso início pré-natal	67,1 ± 16,6	75,8 ± 15,4	0,34
Peso final pré-natal	70,8 ± 14,8	82,2 ± 15,6	0,08
Ganho peso no pré-natal	8,7 ± 5,6	11,4 ± 7,4	0,06
Ganho peso no tratamento	0,4 ± 1,9	0,9 ± 1,9	0,43
HbA1c	5,5 ± 0,4	5,9 ± 0,6	<0,001*
Média glicêmica	98,7 ± 7,4	111,9 ± 8,7	<0,001*
% valores alterados	16,8 ± 7,6	45,9 ± 12,3	<0,001*
% hiperglicemia	13,2 ± 7,7	44,2 ± 12,8	<0,001*
% hipoglicemia	3,5 ± 4,3	1,8 ± 1,5	0,19
IG do parto	38,9 ± 1,0	38,7 ± 1,0	0,38
Peso ao nascer	3247 ± 452	3499 ± 497	0,025*

IMC: índice de massa corpórea

IG: idade gestacional

HbA1c: Hemoglobina glicada

**Tabela 20** - Caracterização da população e resultados segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	GRUPO 1	GRUPO 2	
	% (N)	% (N)	P
AF de DM2	61,5 (40)	58,3 (14)	0,78
AP de DMG	9,2 (6)	25 (6)	0,07
Uso de Insulina	16,9 (11)	87,5 (21)	0,001*
Cesárea	60 (39)	79,1 (19)	0,09
Sexo RN	55,3 (36)	54,1 (13)	0,91
AIG	78 (51)	75 (18)	
PIG	15,3 (10)	8,3 (2)	0,28
GIG	6,1 (4)	16,6 (4)	

AF: antecedente familiar

DM2: Diabetes melito tipo 2

RN: recém- nascido

AIG: recém-nascido adequado para idade gestacional

PIG: recém-nascido pequeno para idade gestacional

GIG: recém-nascido grande para idade gestacional

**Tabela 21-** Resultados ultrassonográficos segundo os dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

	GRUPO 1	GRUPO 2	
	Média ± SD	Média ± SD	P
IG no USG 0	21,1 ± 1,7	21,7 ± 1,9	0,17
IG no USG 1	31,2 ± 2,2	31,5 ± 1,9	0,50
IG no USG 2	37,0 ± 1,3	36,8 ± 1,6	0,56
Percentil de peso no USG 0	52,3 ± 28,7	43,0 ± 24,1	0,18
Percentil de peso no USG 1	50,2 ± 25,5	57,3 ± 27,6	0,21
Percentil de peso no USG 2	45,8 ± 24,7	60,8 ± 25,7	0,02*
Percentil da CA no USG 0	48,6 ± 29,3	41,5 ± 22,9	0,39
Percentil da CA no USG 1	59,7 ± 30,5	71,7 ± 25,6	0,04*
Percentil da CA no USG 2	54,8 ± 31,5	71,9 ± 30,5	0,01*
Ganho de peso fetal entre USG 0 e USG 1	19,5 ± 5,1	21,6 ± 4,7	0,07
Ganho de peso fetal entre USG 1 e USG 2	27,5 ± 7,1	33,43 ± 8,0	0,001*

IG: idade gestacional

CA: circunferência abdominal

USG: ultrassonografia

**Tabela 22** – Resultados perinatais nos dois grupos estudados – HC-FMUSP, Maio de 2005 a Junho de 2011.

Complicações Perinatais	Número (%)
Macrossomia	6 (6,7 %)
GIG	8 (8,9 %)
PIG	12 (13,4 %)
Baixo Peso (<2500g)	5 (5,6 %)
Prematuridade	2 (2,2 %)
Hipoglicemia*	7 (9,2%)
Fototerapia*	11 (14,5%)
Desconforto respiratório*	6 (7,9%)
Mecônio	10(11,2%)

\*Não foi possível recuperar estes dados perinatais de 13 pacientes, portanto a % foi calculada para 76 pacientes nestes parâmetros.

**REFERÊNCIAS**  
**BIBLIOGRÁFICAS**

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21:B9-B13. PubMed PMID: WOS:000075218200004.
2. Ali S, Dornhorst A. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgraduate Medical Journal*. 2011 Jun;87(1028):417-27. PubMed PMID: WOS:000291024700007.
3. Amer Diabet A. Standards of Medical Care in Diabetes-2011 American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34:S11-S61. PubMed PMID: WOS:000286497100002. English.
4. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):676-82. PubMed PMID: 20190296. Pubmed Central PMCID: PMC2827530. eng.
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. Brasil: Brasília: Ministério da saúde.; 2001.
6. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG-Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes Care*. 2012 Aug. PubMed PMID: 22891256. ENG.
7. Maslovitz S, Shimonovitz S, Lessing JB, Hochner-Celnikier D. The validity of oral glucose tolerance test after 36 weeks' gestation. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2006 Nov;129(1):19-24. PubMed PMID: WOS:000242858800004.
8. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21:B19-B26. PubMed PMID: WOS:000075218200006.
9. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008 May;358(19):1991-2002. PubMed PMID: ISI:000255577700003.
10. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk-factors associated with abnormal postpartum glucose-tolerance in women with gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991 Oct;165(4):914-9. PubMed PMID: ISI:A1991GM68100021.
11. 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 Oct;31(10):2026-31. PubMed PMID: 18628572. Pubmed Central PMCID: PMC2551649. eng.
12. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1862-8. PubMed PMID: 12351492. eng.

13. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010 Mar;23(3):199-203. PubMed PMID: WOS:000274877500003.
14. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005 Apr;192(4):989-97. PubMed PMID: ISI:000228421800002.
15. Kalhan SC. Protein and nitrogen metabolism in gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21:B75-B8. PubMed PMID: WOS:000075218200014.
16. Schaefer-Graf UM, Brauer M, Kjos SL, Dudenhausen JW, Kilavuz O, Vetter K, et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):193-8. PubMed PMID: ISI:000185504900030.
17. 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 Nov;24(11):1904-10. PubMed PMID: ISI:000171937800010.
18. al-Najashi SS. Control of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995 May;49(2):131-5. PubMed PMID: 7649316. eng.
19. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes-mellitus - how tight is tight enough - small for gestational-age versus large for gestational-age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989 Sep;161(3):646-53. PubMed PMID: WOS:A1989AR60600027.
20. 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 Jul;30:S251-S61. PubMed PMID: WOS:000247879600025.
21. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*. 1992 Oct;15(10):1251-7. PubMed PMID: WOS:A1992JP72600002.
22. Kjos SL, Schaefer-Graf UA. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30:S200-S5. PubMed PMID: WOS:000247879600016.
23. Wong SF, Lee-Tannock A, Amaraddio D, Chan FY, McIntyre HD. Fetal growth patterns in fetuses of women with pregestational diabetes mellitus. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2006 Dec;28(7):934-8. PubMed PMID: WOS:000243172800012.
24. Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Sep;191(3):928-32. PubMed PMID: 15467566. eng.
25. Dupak J, Trujillo A. Ultrasound surveillance in pregnancy complicated by diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2007;20(2):89-93.
26. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Buhling J, Siebert G, Buhner C, et al. A randomized trial evaluating a predominately fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):297-302. PubMed PMID: ISI:000188739900001.
27. Buchanan TA, Kjos SL, Schafer U, Peters RK, Xiang A, Byrne J, et al. Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21:B99-B106. PubMed PMID: WOS:000075218200018.



28. 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 Jul;28(7):1745-50. PubMed PMID: WOS:000230163800031.
29. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *British Medical Journal*. 1990 Aug;301(6746):259-62. PubMed PMID: WOS:A1990DT79700018.
30. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose-tolerance at age 64. *British Medical Journal*. 1991 Oct;303(6809):1019-22. PubMed PMID: WOS:A1991GM47800017.
31. Sacks DA. Etiology, detection, and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2007 Dec;50(4):980-9. PubMed PMID: WOS:000251423200015.
32. Ehrlich SF, Crites YM, Hedderson MM, Darbinian JA, Ferrara A. The risk of large for gestational age across increasing categories of pregnancy glycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 Mar;204(3). PubMed PMID: WOS:000288010300028.
33. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2000 - Introduction. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23:S1-S. PubMed PMID: WOS:000084572300001. English.
34. Yogev Y, Langer O. Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2008 Mar;137(1):21-6. PubMed PMID: WOS:000255533500004.
35. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jun;352(24):2477-86. PubMed PMID: WOS:000229798900003.
36. Homko CJ, Sivan E, Reece EA. Is self-monitoring of blood glucose necessary in the management of gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care*. 1998 Aug;21:B118-B22. PubMed PMID: WOS:000075218200021.
37. Jovanovic L. American Diabetes Association's fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus: Summary and discussion - Therapeutic interventions. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21:B131-B7. PubMed PMID: WOS:000075218200023.
38. Gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology*. 2001 Sep;98(3):525-38. PubMed PMID: WOS:000170657900037.
39. de Barros MC, Lopes MAB, Francisco RPV, Sapienza AD, Zugaib M. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010 Dec;203(6). PubMed PMID: WOS:000284602400027.
40. Parretti E, Mecacci F, Papin 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 Aug;24(8):1319-23. PubMed PMID: WOS:000170076400002.
41. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Sep;191(3):949-53. PubMed PMID: 15467570. eng.
42. 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 May;156(5):1089-95. PubMed PMID: 3578417.

43. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJN, Simmons D. Gestational diabetes mellitus - management guidelines - The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. *Medical Journal of Australia*. 1998 Jul;169(2):93-7. PubMed PMID: WOS:000074990500011.
44. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21:B91-B8. PubMed PMID: WOS:000075218200017.
45. Durnwald CP, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Varner MW, Rouse DJ, et al. Glycemic Characteristics and Neonatal Outcomes of Women Treated for Mild Gestational Diabetes. *Obstetrics and Gynecology*. 2011 Apr;117(4):819-27. PubMed PMID: WOS:000288647500009.
46. Sapienza AD, Francisco RPV, Trindade TC, Zugaib M. Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010 Apr;88(1):81-6. PubMed PMID: WOS:000276321700013.
47. Calderon IMP, Kerche LTRL, Damasceno DC, Rudge MVC. Diabetes and Pregnancy: an Update of the Problem. *Annual Review of Biomedical Sciences*. 2007;9:1-11.
48. Calderon I, Rudge M. Fetal macrosomia- an obstetric challenge. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(4):211-3.
49. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Fetal weight estimation in diabetic pregnancies and suspected fetal macrosomia. *J Perinat Med*. 2004;32(2):113-21. PubMed PMID: 15085885. eng.
50. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Human Reproduction Update*. 2010 May-Jun;16(3):255-75. PubMed PMID: WOS:000276527300004.
51. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: The impact on pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005 Jun;192(6):1768-76. PubMed PMID: ISI:000230037600002.
52. Horosz E, Bomba-Opon D, Wielgos M, Szymanska M, Bartkowiak R. Effects of maternal lipids on the fetal growth in gestational diabetes. *Neuroendocrinology Letters*. 2009;30(5):652-6. PubMed PMID: ISI:000275266300017. English.
53. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):1858-63. PubMed PMID: 18606978. Pubmed Central PMCID: PMC2518359. eng.
54. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, Graf K, Vetter K, Abou-Dakn M, et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabetic Medicine*. 2011 Sep;28(9):1053-9. PubMed PMID: WOS:000293905000008. English.
55. Hill DJ, Petrik J, Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21:B60-B9. PubMed PMID: WOS:000075218200012.
56. Hadlock FP, Harrist RB, Martinezpoyer J. In utero analysis of fetal growth - a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991 Oct;181(1):129-33. PubMed PMID: WOS:A1991GF73600026.
57. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age - computer-assisted analysis of multiple fetal growth-parameters. *Radiology*. 1984;152(2):497-501. PubMed PMID: WOS:A1984TB29100045.
58. Cecatti JG, Machado MRM, dos Santos FFA, Marussi EF. Curve of normal estimated fetal weight values by ultrasoun according to gestational age. *Caderno Saúde Pública, Rio de Janeiro*. 2000;16(4):1083-90.

59. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstetrics and Gynecology*. 1996 Feb;87(2):163-8. PubMed PMID: WOS:A1996TR53000001.
60. Owen P, Donnet ML, Ogston SA, Christie AD, Howie PW, Patel NB. Standards for ultrasound fetal growth velocity. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1996 Jan;103(1):60-9. PubMed PMID: WOS:A1996TN66100012.
61. Sokol RJ, Chik L, Dombrowski MP, Zador IE. Correctly identifying the macrosomic fetus: improving ultrasonography-based prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jun;182(6):1489-95. PubMed PMID: 10871470. eng.
62. Kurmanavicius J, Burkhardt T, Wisser J, Huch R. Ultrasonographic fetal weight estimation: accuracy of formulas and accuracy of examiners by birth weight from 500 to 5000 g. *J Perinat Med*. 2004;32(2):155-61. PubMed PMID: 15085892. eng.
63. Tamura RK, Sabbagha RE. Percentile ranks of sonar fetal abdominal circumference measurements. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1980;138(5):475-9. PubMed PMID: ISI:A1980KQ29400001.
64. Bethune M, Bell R. Evaluation of the measurement of the fetal fat layer, interventricular septum and abdominal circumference percentile in the prediction of macrosomia in pregnancies affected by gestational diabetes. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2003 Dec;22(6):586-90. PubMed PMID: ISI:000187606400007.
65. Holcomb WL, Mostello DJ, Gray DL. Abdominal circumference vs. estimated weight to predict large for gestational age birth weight in diabetic pregnancy. *Clinical Imaging*. 2000 Jan-Feb;24(1):1-7. PubMed PMID: ISI:000165884000001.
66. Bryant DR, Zador I, Landwehr JB, Wolfe HM. Limited clinical utility of midtrimester fetal morphometric percentile rankings in screening for birth weight abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997 Oct;177(4):859-63. PubMed PMID: ISI:A1997YF24500025.
67. Schaefer-Graf UM, Wendt L, Sacks DA, Kilavuz O, Gaber B, Metzner S, et al. How Many Sonograms Are Needed to Reliably Predict the Absence of Fetal Overgrowth in Gestational Diabetes Mellitus Pregnancies? *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):39-43. PubMed PMID: ISI:000286497000008. English.
68. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, et al. Flexible treatment of Gestational Diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes & Metabolism*. 2004 Jun;30(3):237-43. PubMed PMID: WOS:000222687600003.
69. Hammoud NM, Visser GH, Peters SA, Graatsma EM, Pistorius L, de Valk HW. Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jun. PubMed PMID: 22744817. ENG.
70. Amer Diabet A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31:S55-S60. PubMed PMID: WOS:000252332500004. English.
71. Alberti K, Zimmet PZ, Consultation WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus - Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1998 Jul;15(7):539-53. PubMed PMID: WOS:000074777700003.
72. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *American Journal of Roentgenology*. 1982;139(2):367-70. PubMed PMID: WOS:A1982NY43600026.
73. Royston P, Wright EM. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1998 Jan;11(1):30-8. PubMed PMID: WOS:000072164300009.

74. Zugaib M, Bittar RE. *Protocolos Assistenciais- Clínica Obstétrica FMUSP*. ed, editor. São Paulo: Atheneu; 2003.
75. Zugaib M, Bittar RE. *Protocolos Assistenciais - Clínica Obstétrica FMUSP*. ed, editor. São Paulo, Brasil: Atheneu; 2007.
76. Zugaib M, Bittar RE. *Protocolos Assistenciais - Clínica Obstétrica FMUSP*. ed, editor. São Paulo: Atheneu; 2011.
77. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Aug;67(2):341-7. PubMed PMID: 3292560.
78. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry*. 2011 Jun;57(6):E1-E47. PubMed PMID: WOS:000291028600001.
79. 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 Aug;47(8):1302-10. PubMed PMID: 9703332.
80. Svare JA, Hansen BB, Molsted-Pedersen L. Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Oct;80(10):899-904. PubMed PMID: 11580734.
81. Nolasco-Blé AK, Hernández-Herrera RJ, Ramos-González RM. [Perinatal outcome of pregnancies in advanced maternal age]. *Ginecol Obstet Mex*. 2012 Apr;80(4):270-5. PubMed PMID: 22808857. spa.
82. Hedderon MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2010 Mar;115(3):597-604. PubMed PMID: 20177292. Pubmed Central PMCID: PMC3180899. eng.
83. Mosca A, Paleari R, Dalfrà 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 Jun;52(6):1138-43. PubMed PMID: 16601066. eng.
84. González-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 Sep;17(7):1183-7. PubMed PMID: 18774897. eng.
85. Bracero LA, Cassidy S, Byrne DW. Effect of gender on perinatal outcome in pregnancies complicated by diabetes. *Gynecol Obstet Invest*. 1996;41(1):10-4. PubMed PMID: 8821877. eng.
86. Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med*. 2007 Mar;4(1):19-30. PubMed PMID: 17584623. eng.