

KÁTIA KOSORUS

Modelo de predição para diagnóstico de diabetes gestacional pela glicemia de jejum à época do teste de tolerância oral à glicose

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

2022

KÁTIA KOSORUS

Modelo de predição para diagnóstico de diabetes gestacional pela glicemia de jejum à época do teste de tolerância oral à glicose

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

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Kosorus, Kátia

Modelo de predição para diagnóstico de diabetes gestacional pela glicemia de jejum à época do teste de tolerância oral à glicose / Kátia Kosorus. -- São Paulo, 2022.

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.Gestação 3.Cuidado pré-natal 4.Teste de tolerância oral à glicose 5.Diagnóstico 6.Índice de massa corporal

USP/FM/DBD-144/22

Dedico esta dissertação ao meu esposo,
João Augusto, pela demonstração infinita
de amor, seu incentivo, paciência
e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Tenho a oportunidade de agradecer, com o coração transbordado de emoção, aqueles que tornaram possível a realização deste sonho- a defesa de minha dissertação!

A Deus, pela força e equilíbrio que me concedeu diante dos obstáculos enfrentados ao longo desta etapa.

Aos meus pais, Marinísia e João, pelo estímulo aos estudos, fazendo dos livros minha eterna paixão e assim, sempre ampliando oportunidades de crescimento. Legado melhor, inexistente.

Aos meus irmãos Michele e Renato, pelo amor incondicional, pela motivação inspiradora como “a irmã mais velha”. Mas, especialmente, por serem meus melhores amigos, com ouvidos carinhosos que sempre amansam minhas angústias e palavras que despertam sorrisos e esperança. Simplesmente amo vocês!

Na jornada de atuação profissional, agradeço todos aqueles com quem tive o privilégio de atuar- nos desafios que a Obstetrícia nos oferta, trabalhar em equipe é fundamental! Agradeço o reencontro com o querido Ricardo Freire, que me fez despertar a veia acadêmica ao ofertar atividades com internos de Medicina, assim como os residentes da Ginecologia e Obstetrícia, nos hospitais sob gestão da Matter Group.

Agradeço à Fabiana Ruas e ao Anderson Nascimento por toda confiança no meu trabalho, pelo estímulo à vida acadêmica- enxergando sempre o melhor em mim! Vocês fazem parte desta conquista!

Ao amigo Alexandre Nozaki que construiu a ponte de acesso à Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, abrindo portas para eu participar deste cenário de excelência acadêmica e pesquisa, rodeada por profissionais extraordinários que partilham seus conhecimentos nas discussões de

casos, aulas e que, até então, eu só desfrutara de apresentações em congressos e de suas publicações.

À Profa. Dra. Rossana Pulcinelli Vieira Francisco, minha orientadora, pelo acolhimento, pela confiança e por sua empolgação contagiante em fazer pesquisa galgando melhorias da assistência às gestantes! Você faz a diferença para a saúde das mulheres e nos inspira enormemente!

À Dra. Rafaela Alkmin da Costa, agradeço sua disponibilidade ilimitada, sua paciência para me guiar, assim como na inteligência quanto às preciosas observações e melhorias desta dissertação. Minha admiração por você como médica, pesquisadora e como mãe de duas crianças lindas é grandiosa!

À Dra. Cristiane Paganoti, que me acolheu no ambulatório de DMG, dona de gentileza e perspicácia invejáveis. Agradeço seu sorriso fácil, enquanto multiplicava seus conhecimentos sobre os fluxos deste cenário tão rico! Sem me esquecer de sua disposição em me auxiliar no caminho da coleta de dados!

À toda equipe de enfermagem do ambulatório, especialmente à enfermeira Ana Maria Sousa, que desde meu primeiro dia de atuação, demonstrou seu carinho pelas gestantes, assim como sua disposição em me ajudar, tornando tudo mais aconchegante.

Agradecimento especial à querida Lucinda Cristina Pereira, secretária do Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia- o mundo torna-se mais suave e colorido com pessoas tão gentis, inteligentes e bem-humoradas como você!

Finalmente, registro aqui meu agradecimento infinito às gestantes, que nos confiam suas vidas e a de seus fetos. Vocês são nossa razão profissional além de inspiração à pesquisa para sempre buscar melhorias no seu cuidado!

*“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim, terás o que colher.”*

Cora Coralina

Esta dissertação 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

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVA	7
3. OBJETIVO	9
4. REVISÃO DA LITERATURA	10
4.1 História dos critérios diagnósticos do diabetes <i>mellitus</i> gestacional.....	11
4.2 O estudo HAPO.....	13
4.3 O Consenso da <i>International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups</i> e critérios da OMS.....	14
4.4 Critérios diagnósticos de Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional no Brasil.....	15
4.5 Estratégias para dispensar o TOTG no diagnóstico do DMG.....	16
5. CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
5.1 Critérios de inclusão.....	23
5.2 Critérios de exclusão.....	24
5.3 Tamanho amostral.....	24
5.4 Métodos	24
5.5 Análise estatística	25
6. RESULTADOS	27
6.1 Caracterização da população e comparação dos grupos.....	28
6.2 Modelo de probabilidades para glicemia de jejum anormal à época do teste de tolerância oral à glicose.....	30
7. DISCUSSÃO.....	35
7.1 Características da população estudada.....	37
7.2 Estratégias para dispensa da sobrecarga de glicose para diagnóstico do DMG.....	37
7.3 O papel da glicemia de jejum do primeiro trimestre como preditora de	

DMG.....	42
7.4 Considerações finais.....	45
8. CONCLUSÃO.....	47
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
10. ANEXOS.....	56
10.1 Antecedentes pessoais e familiares da população do estudo.....	57
10.2 Categorização da população do estudo quanto à idade maior ou igual a 35 anos.....	57
10.3 Categorização da população do estudo quanto ao IMC pré-gestacional.....	58
10.4 Presença de pelo menos um fator de risco para DMG na população do estudo.....	58
10.5 Valor da glicemia de jejum do teste de tolerância oral à glicose categorizado em menor que 78 mg/dL e menor que 80 mg/dL na população do estudo.....	59
10.6 Taxa de adolescentes (idade menor que 20 anos) na população estudada.....	59
10.7 Valores da glicemia de jejum do teste de tolerância oral à glicose categorizados em $<$ e \geq 92 mg/dL nas gestantes adolescentes do estudo.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AUC	<i>Area under curve</i> (área sob a curva)
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DMG	<i>Diabetes mellitus</i> gestacional
DP	Desvio padrão
<i>et al</i>	<i>et alia</i> (e outros)
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
g	Gramas
GIG	Grande para idade gestacional
GJ	Glicemia de jejum
h	Hora
HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes</i>
HAC	Hipertensão arterial crônica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCMED	Sistema informatizado de laudos do laboratório central do Hospital das Clínicas
IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de massa corpórea
kg	Quilogramas
kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
mg/dL	Miligramas por decilitro
MS	Ministério da Saúde

N	Número de indivíduos
NDDG	<i>National Diabetes Data Group</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
RN	Recém-nascido
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics Curve</i>
SILOG	Sistema informatizado de laudos de obstetrícia e ginecologia
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SOP	Síndrome de ovários policísticos
TOTG 100 g	Teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 100 gramas
TOTG 75 g	Teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 75 gramas
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
±	Mais ou menos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação etiológica do Diabetes <i>mellitus</i> (modificado da <i>American Diabetes Association</i> , 2016)	2
Figura 2- Fluxograma de seleção de pacientes para o estudo.....	2

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Curva ROC para avaliação do desempenho das variáveis idade, IMC pré-gestacional e glicemia de jejum antes de 20 semanas para diagnóstico de DMG pela glicemia de jejum à época do TOTG em gestantes com DMG diagnosticadas pelo TOTG- HC- FMUSP- São Paulo, 2012-2019.....	33
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Evolução das propostas diagnósticas para diabetes gestacional de 1964 a 2004.....	13
Tabela 2- Características clínicas das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019.....	29
Tabela 3- Características laboratoriais das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019.....	30
Tabela 4- Resultado do modelo de análise de regressão logística para a probabilidade de glicemia de jejum anormal à época do TOTG em gestantes com DMG diagnosticadas pelo TOTG- HC- FMUSP- São Paulo, 2012-2019.....	31
Tabela 5- Emprego da Equação 1, com diferentes idades maternas, valores de IMC pré-gestacional e de glicemia de jejum antes de 20 semanas, com as respectivas probabilidades de diagnóstico de DMG pela GJ à época do TOTG.....	32
Tabela 6- Desempenho da equação para probabilidade de glicemia de jejum anormal à época do TOTG.....	33
Tabela 7- Antecedentes pessoais e familiares das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019.....	57
Tabela 8- Categorização da idade quanto à idade maior ou igual a 35 anos das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019.....	58
Tabela 9- Categorização do IMC pré-gestacional das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019.....	58
Tabela 10 - Presença de pelo menos um fator de risco para DMG nas gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019.....	59

Tabela 11- Valor da glicemia de jejum do TOTG categorizado em menor que 78 mg/dL e menor que 80 mg/dL nas gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019....	59
Tabela 12- Taxa de adolescentes (idade menor que 20 anos) nas gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019.....	59
Tabela 13- Valor da glicemia de jejum do TOTG categorizado em < e ≥ 92 mg/ dL nas gestantes adolescentes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019.....	60

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1- Probabilidade de glicemia de jejum anormal à época do TOTG.....31

RESUMO

Kosorus, K. *Modelo de predição para diagnóstico de diabetes gestacional pela glicemia de jejum à época do teste de tolerância oral à glicose* [dissertação]. São Paulo: Faculdade Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é a intolerância a carboidratos diagnosticada pela primeira vez na gravidez e que não preenche critérios para diagnóstico de diabetes *mellitus* fora da gestação. É uma das complicações mais comuns no período gestacional, determinando risco aumentado para complicações perinatais, toco-traumas, pré-eclâmpsia, parto operatório; além de ser fator preditivo significativo para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 em longo prazo. Desta maneira, seu diagnóstico e tratamento no pré-natal são fundamentais. **Objetivo:** Identificar subgrupo de mulheres cujo diagnóstico de DMG poderia ser realizado pela repetição da glicemia de jejum (GJ) à época do teste oral de tolerância de 75 g (TOTG), sem necessidade da sobrecarga de glicose, conforme alternativa de rastreamento proposta pelo Ministério da Saúde. **Métodos:** Estudo retrospectivo do tipo caso-controle, com revisão de prontuários das gestantes com GJ menor que 92 mg/dL antes de 20 semanas de gestação e diagnosticadas com DMG por alteração no TOTG após 24ª semana, atendidas na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP entre janeiro de 2012 e dezembro 2019. As gestantes foram divididas em dois grupos: aquelas diagnosticadas por valores anormais na GJ do TOTG, independentemente dos resultados após a sobrecarga de glicose (grupo Jejum) e aquelas diagnosticadas por níveis alterados de glicemia apenas após a sobrecarga de 75 g de glicose (grupo Sobrecarga). Os grupos foram comparados quanto a variáveis clínicas e laboratoriais (idade, paridade, IMC pré-gestacional, DMG prévio, macrossomia fetal prévia, tabagismo, história familiar de DM, valor e idade gestacional da GJ antes das 20 semanas de gestação, doenças crônicas, uso de corticoide, idade gestacional no TOTG, valores do TOTG). Com base nas variáveis que mostraram diferença estatística entre os grupos, foi realizada análise de regressão logística e proposto modelo de identificação das gestantes que fariam o diagnóstico de DMG à época do TOTG, dispensando a sobrecarga de glicose. **Resultados:** Foram incluídas 677 gestações únicas na análise, 344 (50,8%) no grupo Jejum e 333 (49,2%) no grupo Sobrecarga. As variáveis idade materna, IMC pré-gestacional e valor da GJ no início do pré-natal foram diferentes entre os grupos, sendo incluídas no modelo de regressão multivariado. Foi empregada para avaliação do desempenho do modelo análise de curva ROC (*receiver operating characteristic*) cuja área sob a curva (AUC) foi de 0,660 (IC 95%; 0,619–0,701; $p < 0,001$). Com base no modelo, foi elaborada equação de probabilidade de diagnóstico de DMG sem a necessidade da sobrecarga de glicose. **Conclusões:** É possível identificar subgrupo de mulheres com maior probabilidade de ter o diagnóstico de DMG mesmo sem a realização da sobrecarga de glicose à época do TOTG, o que seria relevante nos cenários com recursos escassos e acesso limitado ao exame.

Descritores: Diabetes gestacional; Gestação; Pré-natal; Teste de tolerância oral à glicose; Diagnóstico; Índice de massa corporal.

ABSTRACT

Kosorus, K. *Prediction model of gestational diabetes diagnosis by abnormal fasting blood glucose at the time of oral glucose tolerance test* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a state of carbohydrate intolerance first detected during pregnancy and which does not attend diagnostic criteria for overt diabetes. It is one of the most common medical complications of pregnancy. GDM is associated with increased risk of perinatal morbidity, obstetric maternal trauma, preeclampsia, and operative deliveries. As for mothers' long-term complications, GDM is a significant predictor of type 2 diabetes. For these reasons, its diagnosis and treatment during prenatal care are important. **Objective:** To identify a subgroup of pregnant women whose diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM) could be realized by repetition of fasting blood glucose (FBG) after 24th week of gestational age, dispensing the 75g oral glucose tolerance test (OGTT). **Methods:** Retrospective case-control study with medical chart review of pregnant women with FBG less than 92 mg/dL before 20 weeks of gestational age that attended prenatal care from January 2012 to December 2019, diagnosed with GDM by one or more abnormal values on OGTT after 24 weeks of gestational age. These GDM pregnant women were divided in two groups: those diagnosed by abnormal FBG, regardless of the values of glucose plasma levels after 75 g glucose overload (Fasting group) and those diagnosed by abnormal values only after the 75 g glucose overload (Overload group). The two groups were compared considering clinical and laboratory variables (maternal age, parity, prepregnancy BMI, prior GDM, prior fetal macrosomia, presence of chronic diseases, family history of diabetes, FBG levels before 20 weeks of gestation, gestational age at FBG, corticosteroid use during pregnancy, gestational age at OGTT and, its glucose results). A logistic regression analysis was performed using the variables that showed statistical difference between groups and created a model to discriminate the pregnant women who could be diagnosed with GDM after 24th weeks of gestation, avoiding the OGTT. **Results:** In total, 677 women with singleton pregnancy were included for analyses, 344 (50.8%) in Fasting group and 333 (49.2%) in Overload group. The different variables between groups were maternal age, pregestational BMI, and FBG before 20th week and were included in the regression model, whose area under the curve (AUC) was 0.660 (95%CI 0.619-0.701, $p < 0,001$). This model allowed the construction of an equation of probability of diagnosis of GDM without 75 g glucose overload, in function of the variables mentioned before. **Conclusions:** It is possible to identify a subgroup of women with higher probability of diagnosis of GDM only with FBG after 24th week of gestation, what is relevant in countries with scarce resources, with limited access to OGTT.

Descriptors: Gestational diabetes; Pregnancy; Prenatal care; Oral glucose tolerance test; Diagnosis; Body mass index.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes é um grupo de doenças que possui em comum a hiperglicemia, que pode ser secundária à deficiência da produção de insulina, ao aumento na resistência a esse hormônio ou a ambas as condições descritas¹.

A classificação etiológica do diabetes *mellitus* proposta pela *American Diabetes Association* (ADA) inclui quatro classes de diabetes: Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) e outros tipos específicos de diabetes *mellitus* (figura 1)².

- 1. Diabetes tipo 1: destruição das células beta, usualmente levando à deficiência completa de insulina**
 - A. autoimune
 - B. idiopático
- 2. Diabetes tipo 2: graus variados de diminuição de secreção e resistência à insulina**
- 3. Diabetes *Mellitus* Gestacional**
- 4. Outros tipos específicos**
 - Defeitos genéticos da função da célula beta
 - Defeitos genéticos da ação da insulina
 - Doenças do pâncreas exócrino
 - Endocrinopatias
 - Indução por drogas ou produtos químicos
 - Infecções
 - Formas incomuns de diabetes imunomediado

Figura 1- Classificação etiológica do Diabetes *Mellitus* (Modificado de ADA, 2016)

O DM é uma das principais causas de morbidade precoce e mortalidade em todo o mundo³. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) estima que 536,6 milhões de pessoas tenham diabetes no mundo – o que corresponde a uma prevalência de 10,5% da população. Esta mesma federação apontou o Brasil como o sexto país em número de diabéticos no mundo na faixa etária entre 20 e 79 anos, com um total de 15,6 milhões de acometidos no ano de 2021, sendo que em 2011, este número era de 11,4 milhões⁴.

A pesquisa Vigitel de 2020 constatou que no conjunto das 27 capitais brasileiras pesquisadas, a frequência do diagnóstico de diabetes foi de 8,2%, sendo maior entre as mulheres (9%) do que entre os homens (7,3%)⁵.

O diabetes é uma das principais causas de doença cardiovascular, cegueira, falência renal e amputação de membros, sendo que mulheres portadoras da doença apresentam risco significativamente maior de desenvolver todos esses desfechos quando comparadas aos homens diabéticos⁶. Vale a pena ressaltar que para as mulheres, o principal fator de risco para o desenvolvimento de DM2 e de síndrome metabólica é o antecedente DMG⁷.

O DMG é definido como intolerância a carboidratos que é diagnosticada durante o período gestacional excluídos os casos que apresentam valores de glicemia compatíveis com aqueles que fazem o diagnóstico de diabetes *mellitus* fora da gestação (do inglês, *overt diabetes*)⁸. A fisiopatologia do DMG é muito similar à descrita para o DM2: inabilidade de produção de insulina diante da queda significativa da sensibilidade dos receptores deste hormônio com o decorrer da gestação⁹.

A gestação é contemplada por estado de resistência à insulina, mediada pela secreção placentária de hormônios diabetogênicos, incluindo o hormônio de crescimento, hormônio liberador de corticotrofina, hormônio lactogênio placentário e progesterona. Estas e outras mudanças metabólicas asseguram ao concepto os nutrientes necessários a seu desenvolvimento. Tal incremento na produção dos hormônios contrarreguladores à ação da insulina promove hiperinsulinemia nas gestantes saudáveis, porém naquelas cujas capacidades de produção insulínica estejam no limite, pode-se desenvolver DMG^{9,10}.

Dentre os fatores de risco para o DMG descritos na literatura, têm-se: história pessoal de intolerância à glicose, DMG em gestação prévia ou fatores que predisponham ao diabetes, tais como hipertensão arterial crônica, síndrome de ovários policísticos, uso de corticoide; idade superior a 25 anos (aumento de risco progressivo com o aumento da idade)¹¹; antecedente familiar de diabetes (especialmente parentes de primeiro grau)¹²; índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional superior ou igual a 25 kg/m², ganho significativo de peso no início da vida adulta e/ou entre as gestações¹³.

Em virtude da epidemia de obesidade na população mundial, as prevalências de intolerância à glicose e a de DM2 ascendem. Deste modo, a prevalência de DMG, correndo em paralelo a estas duas morbidades, vem aumentando, sendo uma das complicações mais frequentes na gestação^{14,15}. A taxa global de prevalência de DMG sofre variações consideráveis devido à heterogeneidade étnica das populações estudadas, além dos diferentes testes de rastreamento, assim como dos distintos critérios diagnósticos. Deste modo, a prevalência mundial de DMG varia entre 1 e 28%¹⁶, enquanto a *International Diabetes Federation* (IDF) estima que um a cada seis nascidos vivos (16,7%) sejam de mulheres com algum grau de hiperglicemia na gestação, a maioria (80,3%) com DMG⁴.

A prevalência de DMG no Sistema Único de Saúde (SUS), segundo o Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), publicado em 2001, utilizando o critério diagnóstico da Organização Mundial de Saúde (OMS), foi de 7,6%, sendo que 94% dos casos apresentaram intolerância diminuída à glicose e, apenas 6% deles, atingiram os critérios diagnósticos para diabetes prévio^{17,18}. Já em estudo publicado em 2015, Trujillo *et al.*, reanalisaram os dados do EBDG, empregando os critérios atualmente propostos pela literatura, encontrando de 18% de casos de DMG¹⁹.

Em relação às complicações gestacionais, as gestantes com DMG possuem risco aumentado para desenvolvimento de pré-eclâmpsia²⁰, rotura prematura de membranas ovulares, trabalho de parto prematuro, além de apresentarem maior risco para parto operatório²¹.

Como resultados perinatais adversos, já foram correlacionados ao descontrole glicêmico materno: macrossomia e/ou recém-nascido (RN) grande para idade gestacional (GIG), toco traumatismos, distocia de ombros, problemas respiratórios neonatais, assim como complicações metabólicas (hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia e policitemia)^{22,23}.

Apesar de sua importância, o rastreamento e diagnóstico de DMG permanecem controversos, sendo que a maioria das recomendações advêm de consensos de especialistas.

Em 2010, a *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) recomendou a aplicação do teste oral de tolerância com 75 g de glicose (TOTG) de duas horas entre 24 e 28 semanas de idade gestacional a todas as gestantes cuja glicemia de jejum até 20 semanas de idade gestacional fosse inferior a 92 mg/dL, ou seja, que não tivessem o diagnóstico pela glicemia de jejum de diabetes prévio (glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL) ou DMG (glicemia de jejum com valor entre 92 e 125 mg/dL)²⁴.

Este critério tem sido endossado pela *American Diabetes Association* (ADA) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o diagnóstico de DMG^{25,26}. No entanto, sua baixa custo-efetividade tem limitado sua implementação²⁷.

A *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) adotou e apoia a posição da IADPSG, OMS e IDF no tocante à investigação universal de hiperglicemia no período gestacional, utilizando o TOTG com 75 g, porém encoraja fortemente que todos os países e suas associações de especialistas adaptem-se e promovam novas estratégias para que todas as gestantes possam ter a hiperglicemia investigada, especialmente pelas limitações econômicas que algumas regiões sofrem para aplicar o teste de sobrecarga de glicose²⁸.

Em 2017, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) em conjunto com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) e Ministério da Saúde (MS) produziram documento que propõe a utilização da glicemia de jejum, realizada à época do TOTG como alternativa para localidades cuja viabilidade financeira e/ou técnica sejam parciais. Porém, neste manual é ressaltado que, com esta opção para diagnóstico, haveria casos de DMG que não seriam diagnosticados (todos aqueles que teriam valores anormais no TOTG apenas após a sobrecarga de glicose)²⁹.

Deste modo, certificando-se da importância do diagnóstico do DMG, o presente estudo galgou estabelecer os fatores preditivos que possam identificar gestantes de alto risco para glicemia de jejum anormal à época do TOTG, norteados a solicitação da glicemia de jejum ou do teste de sobrecarga de forma racional, segura e economicamente viável.

2 JUSTIFICATIVA

Sendo o DMG a morbidade mais frequente na gestação e conhecidas suas repercussões adversas ao binômio materno-fetal, não há dúvidas quanto à importância de sua detecção.

A ampliação do diagnóstico e tratamento de todas as gestantes refletirá em melhores resultados perinatais, assim como alerta às gestantes com diagnóstico de DMG de seu maior risco em se tornar portadora de DM2 no futuro, oferecendo-lhes estímulos para manutenção dos bons hábitos de estilo de vida preconizados na gestação, além de orientação para rastreamento laboratorial rotineiro para hiperglicemia.

Há cenários de escassez financeira, onde a realização ou mesmo o acesso ao TOTG é dificultoso. Desta forma, a alternativa de repetição da glicemia de jejum com assertividade às gestantes destas localidades, embasada por fatores preditivos, oferecerá maior qualidade e segurança no diagnóstico de DMG, proporcionando seu tratamento no período de pré-natal.

3 OBJETIVO

O presente estudo, que avaliou gestações de pacientes com glicemia de jejum normal até 20 semanas e posteriormente diagnosticadas com DMG por meio do TOTG realizado a partir da 24^a semana de gestação, teve por objetivo identificar os fatores preditivos para o diagnóstico de DMG pela glicemia de jejum alterada neste exame.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 História dos critérios diagnósticos do diabetes *mellitus* gestacional

As primeiras evidências de que o rastreamento, o diagnóstico e o tratamento da hiperglicemia nas gestantes que desconheciam ser diabéticas antes da gestação traziam benefícios foram descritas por O'Sullivan e Mahan na década de 1960. Depois de analisar o comportamento da glicemia nas mulheres grávidas, estes autores propuseram critério diagnóstico para o diabetes gestacional baseado no teste de tolerância oral à glicose de 100 g de três horas (jejum, 1, 2 e 3 horas após 100 g de glicose). Eles então, validaram este critério diagnóstico com base no risco futuro desenvolvimento de DM nestas mulheres, sendo o diagnóstico de DMG firmado diante de dois ou mais valores de glicemia alterados no TOTG de 100 g, ressaltando que este teste era realizado apenas após teste de triagem no qual eram selecionadas as pacientes que apresentavam valor de glicemia após 1 hora de sobrecarga de glicose de 50 g superior ou igual a 140 mg/dL³⁰. Depois, O'Sullivan *et al.* investigaram se o tratamento do diabetes gestacional oferecia benefícios aos resultados gestacionais. Com este fim, eles randomizaram 613 mulheres com diabetes gestacional- 307 delas receberam dieta específica e insulina, enquanto 306 mulheres seguiram dieta geral³¹.

A taxa de macrossomia foi de 4,3% no grupo da intervenção, enquanto no grupo controle foi de 13,1%. A fim de evidenciar a importância do diagnóstico e tratamento do diabetes gestacional, os pesquisadores reportaram o aumento na mortalidade perinatal das pacientes com diabetes gestacional comparada à daquelas sem o critério diagnóstico³². Embora os autores reconhecessem que a hiperglicemia *per se* talvez não fosse o único fator causador da mortalidade perinatal, o critério diagnóstico para diabetes gestacional ganhou vasta aceitação.

Quando o teste de tolerância oral à glicose com 75 g de 2 horas foi introduzido em 1979-1980 pelos painéis internacionais como teste diagnóstico para diabetes e intolerância à glicose, a OMS estendeu esta recomendação às mulheres grávidas³³. O *National Diabetes Data Group* (NDDG) continuou a utilizar o TOTG de 100g de 3 horas, justificando que o TOTG de 75 g de 2 horas havia sido pouco estudado em gestantes³⁴. A *American Diabetes Assotiation* (ADA) e muitas outras associações mundiais seguiram as recomendações do NDDG, embora, elegendo diferentes pontos

de corte nos níveis de glicemia gestacionais para estabelecer o diagnóstico de DMG³⁵. Esta variedade foi consequente, em grande parte, às dificuldades na conversão dos valores de glicemia dos estudos de O'Sullivan para seus equivalentes, quando a dosagem de glicose era realizada usando métodos analíticos mais modernos. Por mais de duas décadas estes procedimentos técnicos e critérios foram realizados em duas etapas: um teste de rastreamento com mensuração da glicemia capilar 1 hora após sobrecarga de 50 g de glicose de e se positivo (glicemia superior ou igual a 140 mg/dL), o TOTG de 100 g de 3 horas.

Em 1982, Carpenter e Coustan constataram que devido a mudança nos métodos laboratoriais usados para avaliar a glicemia, seria necessário ajuste nos valores propostos anteriormente³⁶.

Na *Third International Workshop/ Conference on GDM* (1990) e na *Forth International Workshop/ Conference on GMD* (1998) foi salientada a necessidade de consenso internacional sobre o diagnóstico de DMG cujo foco sejam os resultados gestacionais^{37,38}.

A publicação de 1999 da OMS "Definição, Diagnóstico e Classificação de Diabetes *Mellitus* de suas Complicações" contemplou a classificação e diagnóstico de diabetes gestacional. Definindo diabetes gestacional como intolerância a carboidrato resultando em hiperglicemia de gravidade variável de início na gestação ou reconhecida pela primeira vez no período gestacional. Adotando como critério diagnóstico valores de glicemia de jejum iguais ou superiores a 126 mg/dL e/ou glicemia de duas horas após a sobrecarga de 75 g de glicose iguais ou superiores a 140 mg/dL³⁹.

Observa-se, que há décadas pesquisadores buscam a melhor estratégia para o diagnóstico de DMG, como demonstra a literatura. Segue a Tabela 1, que apresenta a evolução dessas propostas diagnósticas.

Tabela 1- Evolução das propostas diagnósticas para diabetes gestacional de 1964 a 2004.

Critérios	Ano	Etapas	TOTG (g)	Glicemia sérica (mg/dL)			
				jejum	1h	2h	3h
O'Sullivan e Mahan * ²⁹	1964	2***	100	90	165	143	127
National Diabetes Data Group (NDDG) * ³⁴	1979	2***	100	105	190	165	145
Carpenter e Cousten * ³⁵	1982	2***	100	95	180	155	140
Organização Mundial da Saúde (OMS) ** ³³	1999	1	75	126	-----	140	-----
Associação Americana de Diabetes (ADA) * ³⁴	2004	2***	100	95	180	155	140

g: gramas, h: hora

* necessários dois valores ou mais para o diagnóstico

** um valor alterado para diagnóstico

***após rastreamento positivo com sobrecarga de 50 gramas de glicose, com glicemia superior ou igual a 140mg/dL

4.2 O estudo HAPO

Um grande marco na história do DMG foi o estudo denominado “Hiperglicemia e Resultados Adversos na Gravidez” (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes- HAPO*) publicado em 2008. Trata-se de estudo observacional, multicêntrico e prospectivo com participação de 25.505 gestantes em nove países e que realizaram o TOTG de 75 g com duração de duas horas (jejum, 1ª hora e 2ª hora) entre 24 e 32 semanas de gestação. Os valores deste teste permaneciam ocultos aos pesquisadores se a glicemia de jejum fosse igual ou inferior a 105 mg/dL ou glicemia após duas horas de sobrecarga inferior ou igual a 200 mg/dL. Os resultados primários avaliados foram peso de nascimento superior ao percentil 90 para a idade gestacional, taxa de parto cesáreo, diagnóstico clínico de hipoglicemia neonatal e dosagem de peptídeo C no sangue de cordão umbilical superior ao percentil 90. Os resultados secundários avaliados foram parto antes da 37ª semana de gestação, ocorrência de distocia de ombro ou tocotraumatismo, necessidade de unidade de terapia intensiva neonatal, diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal e presença de pré-eclâmpsia. Concluiu-se que há correlação positiva e linear entre os níveis de glicemia materna e a frequência de diversos desfechos maternos e neonatais adversos (pré-eclâmpsia, cesariana, macrossomia, hipoglicemia neonatal e elevação do peptídeo C no sangue

do cordão umbilical). Outra importante constatação do estudo foi que cada um dos valores de glicemia do teste foi preditor independente da ocorrência de resultados neonatais adversos²³.

Mesmo diante da correlação sólida entre hiperglicemia materna e os desfechos perinatais adversos, o estudo HAPO não ditou sugestões específicas sobre os critérios diagnósticos do DMG.

4.3 O Consenso da *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups* e critérios da OMS

Em 2010, atendendo à necessidade de concordância nos critérios diagnósticos de DMG, a *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group* (IADPSG) promoveu encontro de especialistas de várias sociedades médicas mundiais. Neste consenso foram estabelecidos dois diagnósticos distintos: o de DM prévio à gestação, porém diagnosticado durante a gravidez e o DMG propriamente dito²⁴.

O IADPSG definiu como portadora de DM prévio, (*Overt Diabetes*) a gestante que apresente, à primeira consulta de pré-natal, os mesmos critérios diagnósticos para diabetes fora do período gestacional, ou seja, hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$; glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL; ou glicemia em qualquer momento ≥ 200 mg/dL²⁴.

Já para a definição de DMG, o IADPSG estabeleceu os seguintes critérios diagnósticos: pela glicemia de jejum ≥ 92 mg/dL e ≤ 125 mg/dL ou pelo TOTG com 75 g, realizado entre 24 e 28 semanas de idade gestacional, com alteração em pelo menos um de seus valores (jejum ≥ 92 mg/dL; primeira hora ≥ 180 mg/dL; segunda hora ≥ 153 mg/dL). Reservando o TOTG 75 g para as gestantes cuja glicemia de jejum inicial for inferior a 92 mg/dL²⁴.

Os valores de corte do TOTG 75 g foram estabelecidos pela correlação a um aumento de risco (*Odds Ratio*) de 1,75 para um dos seguintes desfechos neonatais: peso ao nascer acima do percentil 90, porcentagem da gordura corporal superior ao percentil 90 ou valor do peptídeo C no cordão umbilical acima do percentil 90,

mostrados no estudo HAPO²³.

A OMS, buscando um único diagnóstico de DMG, em 2013, adota os critérios preconizados pela IADPSG, estabelecendo, porém, duas ressalvas: 1) a de que os critérios sejam válidos para qualquer idade gestacional e 2) caso o valor de glicemia de 2 horas do TOTG 75g seja ≥ 200 mg/dL seja feito o diagnóstico de DM prévio à gestação²⁵.

4.4 Critérios diagnósticos de Diabetes *Mellitus* Gestacional no Brasil

Em 2011, a FEBRASGO publicou o Manual de Gestação de Alto Risco, recomendando no capítulo destinado ao DMG, rastreamento universal (em todas as gestantes) a ser realizado por meio da glicemia de jejum associada a fatores de risco, discriminando como ponto de corte para a glicemia de jejum o valor de 85 mg/dL. As gestantes com glicemia de jejum inferior a esse valor e sem fatores de risco, eram consideradas com rastreamento negativo e teriam sua pesquisa de DMG encerrada, exceto se fatores de risco ao longo da gesta o surgissem (ganho de peso excessivo, polidramnia ou macrossomia fetal).  quelas com glicemia de jejum entre 85 e 125 mg/dL, associada ou não a fatores de risco eram endereçadas   segunda etapa de investiga o com o TOTG de 75 g, entre 24 e 28 semanas de gesta o, com três amostras (jejum, 1 hora, 2 horas), sendo os valores de corte: 95 mg/dL para o jejum, 180 mg/dL após 1 hora e 155 mg/dL após 2 horas, sendo a confirma o de DMG efetivada com dois ou mais valores superiores ou iguais aos valores de corte. As gestantes com glicemia de jejum superior ou igual a 126 mg/dL deveriam ter repeti o da dosagem e, se confirmado este valor, teriam o diagnóstico de DMG, dispensando a sobrecarga com glicose⁴⁰.

Já em 2012, o Ministério da Saúde publicou o Manual de Gesta o de Alto Risco, cujo capítulo dedicado ao diabetes gestacional, endossou a publica o da FEBRASGO. Como recomenda es adicionais, o Ministério da Saúde preconizou a repeti o da glicemia de jejum entre 24 e 28 semanas das gestantes com glicemia de jejum menor que 85mg/ dL antes das 20 semanas de idade gestacional e sem

fatores de risco, além recomendar a repetição do TOTG às 34 semanas diante da existência de um só valor alterado no TOTG realizado entre 24 e 28 semanas de idade gestacional⁴¹.

Mais recentemente, em 2017, a FEBRASGO em associação à OPAS, ao Ministério da Saúde e à SBD publicaram o manual de “Rastreamento e Diagnóstico de Diabetes *Mellitus* Gestacional no Brasil”, mantendo o rastreamento universal do diabetes pela glicemia de jejum realizada antes de 20 semanas de idade gestacional. Neste documento, é introduzido o conceito de diabetes prévio à gestação (*overt diabetes*) nas gestantes cuja glicemia de jejum seja superior ou igual a 126 mg/dL. Determinou o diagnóstico de DMG às pacientes com glicemia de jejum com valores entre 92 e 125 mg/dL, recomendando a realização do TOTG entre 24 e 28 semanas de idade gestacional às gestantes com glicemia de jejum inferior a 92 mg/dL, utilizando os valores de corte adotados pela IADPSG (jejum \geq 92 mg/dL, 1 h \geq 180 mg/dL e 2 h \geq 153 mg/dL), bastando um dos valores alterado para o diagnóstico. De inovação, foi recomendada, como alternativa diagnóstica aos cenários brasileiros de dificuldade de acesso ao TOTG, a repetição da glicemia de jejum entre 24-28 semanas de idade gestacional²⁹.

4.5 Estratégias para dispensar o TOTG no diagnóstico do DMG

As dificuldades de recursos econômicos e/ou técnicas da aplicação do TOTG em algumas regiões do mundo, estimularam fortemente alguns pesquisadores a buscar fatores preditivos para o DMG, visando propor rastreamento seletivo desta doença.

Em 2012, Savona-Ventura *et al.* investigaram se os fatores de risco clínicos descritos para DMG poderiam dispensar a necessidade do TOTG nos cenários com restrições econômicas. Foram estudadas 1.368 gestantes de 11 países mediterrâneos, sendo 119 (8,7%) delas diagnosticadas com DMG pelo critério da ADA 2003 (TOTG 75g, com valores de corte de jejum 95 mg/dL, 1 h 180 mg/dL e 2 h 155mg/dL, entre 24-32 semanas). Os fatores de riscos encontrados com significância estatística entre o grupo DMG e “não-DMG” foram: idade acima ou igual 30 anos, IMC

pré-gestacional superior ou igual a 25 kg/m², pressão arterial diastólica maior ou igual a 80 mmHg e valor de GJ do TOTG maior ou igual a 90 mg/dL. Foi utilizado modelo de análise de regressão logística multivariada tipo *stepwise* que mostrou que a presença de duas variáveis clínicas- idade e pressão arterial diastólica, juntas teriam especificidade de 40,0% e sensibilidade de 79,0%; no entanto, por conta da presença destes fatores em 61,6% de todas as gestantes estudadas, o TOTG ainda seria necessário na maioria das pacientes. Se o rastreamento laboratorial for adicionado (GJ > 90 mg/dL entre 24-32 semanas) a outro fator de risco, a sensibilidade aumenta para 96,6%, mas a especificidade permanece baixa, 37,5%. Neste caso, o TOTG seria necessário em 65,5% de todas as gestantes. A proporção de TOTG necessário pode ser reduzida até 2,6%, se presentes os três fatores de risco e GJ > 90 mg/dL, sendo que a especificidade sobe para 98,8%, porém há a redução da sensibilidade para 16,8%. Os autores concluíram que a utilização de um modelo composto de fatores de risco e GJ entre 24-32 semanas poderia dispensar a necessidade do TOTG⁴².

A perda de pacientes diabéticas gestacionais por meio do rastreamento seletivo foi evidenciada por estudo de Cosson *et al.*, em 2013, numa coorte francesa entre 2002 e 2010, na qual foram selecionadas 18.775 gestantes sem DM prévio submetidas ao rastreamento universal para DMG pelo TOTG 75 g de 2 horas realizado entre 24-28 semanas de idade gestacional e com valores para diagnóstico glicemia de jejum superior ou igual a 96 mg/ dL ou com valor de glicemia após 2 horas de sobrecarga, superior ou igual a 140 mg/dL. Foram diagnosticadas 2.710 (14,4%) gestantes com DMG. A prevalência de pelo menos um fator de risco aumentou desde 2002 de 51,7 para 61,5% em 2008, porém sem aumento na prevalência de DMG. A presença de pelo menos um fator de risco esteve presente em 58,5% do total das gestantes e de 65,3% daquelas com diagnóstico de DMG. A presença de fatores de risco esteve associada com DMG (*odds ratio* 1,4 [1,3-1,5 IC 95%], p < 0,001). Os pesquisadores concluíram que a utilização apenas de fatores de risco (idade ≥ 35 anos, IMC ≥ 35 kg/m², história de parente de primeiro grau com DM, história pessoal de DMG ou de recém-nascido com peso maior que 4.000 g para solicitação de rastreamento de DMG, resultaria em perda de 34,7% de pacientes com DMG⁴³.

Outra linha de pesquisa para a solicitação do TOTG de forma seletiva é reservar a solicitação após avaliação do valor de glicemia de jejum realizado entre 24-28

semanas. Designando dois valores de corte, um abaixo do qual descarte o diagnóstico de DMG e outro a partir do qual o diagnóstico seja ultimado. A solicitação do TOTG seria reservada às gestantes cuja glicemia de jejum estivesse entre estes dois valores. Agarwal *et al.*, em 2010, nos Emirados Árabes, analisaram 10.283 gestantes que foram submetidas ao TOTG, entre 24-28 semanas, sendo que a utilização dos critérios do IADPSG e ADA identificaram respectivamente 3.875 (37,7%) e 1.328 (12,9%) de diabéticas gestacionais. Foi demonstrado que a utilização apenas da GJ com valor ≥ 92 mg/ dL à época do TOTG diagnosticaria DMG em 2.975 (28,9%), com 100% de especificidade, ao passo que um valor de GJ < 80 mg/ dL descartaria o diagnóstico de DMG em 2.228 (21,7%) gestantes com 95,4% de sensibilidade. Desta forma, nas gestantes sauditas estudadas, a GJ independentemente poderia ter evitado a sobrecarga de 75 g de glicose em 5.203 (50,6%) pacientes⁴⁴.

Em 2013, Zhu *et al.* também investigaram a GJ do TOTG entre 24-28 semanas como rastreamento de DMG, através da avaliação de 24.854 gestantes sem diagnóstico de DM prévio, atendidas em ambulatórios de pré-natal de 15 hospitais chineses. Estes pesquisadores utilizaram a mesma estratégia proposta por Agarwal *et al.*⁴² e, discriminaram que o TOTG aplicado apenas às gestantes com GJ ≥ 80 e < 92 mg/dL entre 24-28 semanas, ajudaria a evitar 50,3% dos TOTG nesta população de gestantes chinesas. No entanto, com a adoção destes valores de corte, 12,2% de pacientes com DMG deixariam de ser diagnosticadas, sendo o valor preditivo positivo igual a 32% e o valor preditivo negativo de 93%⁴⁵.

Em reanálise de estudo multicêntrico realizado no Brasil por Trujillo *et al.* (2014) foi avaliada a performance da GJ do TOTG na determinação da necessidade da sobrecarga de glicose para o diagnóstico de DMG de acordo com os critérios da IADPSG. Foram investigadas 4.926 gestantes entre 1991 e 1995, que foram submetidas ao TOTG entre 24 e 28 semanas de gestação. Foram determinados dois valores de corte de GJ do TOTG para verificar a necessidade da sobrecarga de glicose para o diagnóstico de DMG: 80 mg/dL e 85 mg/dL. Assim, adotando como *cut-off* valor de GJ ≥ 80 mg/ dL, para indicação do TOTG apenas 38,7% de todas as gestantes precisariam do TOTG completo, sendo diagnosticados 96,9% de todos os casos de DMG, ao passo que se fosse utilizado *cut-off* no valor de 85 mg/dL de GJ entre 24-28 semanas de gestação, apenas 18,7% necessitariam do TOTG completo para

diagnóstico de DMG, com taxa de sensibilidade de 92,5%. Ressaltou-se que 767 gestantes (15,6%) apresentavam GJ \geq 92 mg/dL à época do TOTG⁴⁶.

Já em 2017, Agarwal *et al.*, estudando população de 6.520 gestantes do Sul da Ásia que foram submetidas ao TOTG entre 24-28 semanas, determinaram o desempenho da GJ do TOTG para diagnosticar DMG de acordo com os critérios do IADPSG, através do cálculo de sua área sob a curva “*Receiver Operating Characteristic*” (ROC). O valor de GJ para fechar o diagnóstico com 100% de especificidade foi 92 mg/dL, detectado em 709 (10,9%) das gestantes; o valor de GJ inferior a 78 mg/dL, independentemente, poderia descartar o diagnóstico de DMG em 2.389 (36,6%) pacientes, com sensibilidade de 95,6%. Assim, a solicitação de GJ entre 24-28 semanas para então eleger as gestantes para o TOTG é estratégia fortemente preconizada por estes pesquisadores, por provar que o TOTG poderia ser evitado em aproximadamente metade das gestantes por eles avaliadas⁴⁷.

Em 2018, Reyes-Muñoz *et al.*, publicaram estudo retrospectivo tipo coorte no qual avaliaram a GJ como um teste de rastreamento para DMG entre as adolescentes mexicanas de acordo com os critérios diagnósticos da IADPSG. Fizeram parte da análise 1.061 gestantes com idade entre 12 e 19 anos, com gestação única e que foram submetidas ao TOTG 75 g entre 11 e 35 semanas de gestação. O DMG foi diagnosticado em 71 (6,7%) das gestantes adolescentes. Interessante verificar que as frequências dos valores anormais da glicemia do TOTG nessas adolescentes foram: 64 (90,1%) no jejum, 5 (7,0%) após 1 hora e 7 (9,9%) após 2 horas; sendo que apenas uma adolescente apresentou os três valores de glicemia alterados. Através da aplicação de curva ROC para detecção do desempenho da GJ nas adolescentes mexicanas, chegou-se ao valor de corte \geq 90 mg/dL como ideal para gestantes adolescentes mexicanas analisadas, evitando 962 (90,7%) TOTGs, ao passo que se perderiam apenas 6 (8,5%) diabéticas gestacionais, e se diagnosticariam 34 (3,4%) casos de DMG em adolescentes sem esta morbidade⁴⁸.

Hao *et al.* em 2017, diferentemente das publicações acima descritas, avaliaram a GJ e o IMC do primeiro trimestre de gestação como preditores de DMG. Tratou-se de estudo retrospectivo onde foram incluídas 830 gestantes chinesas que tiveram parto entre setembro de 2013 e março de 2014. Todas as participantes tiveram GJ realizada entre 8 e 9 semanas gestacionais e TOTG entre 24-28 semanas. Os

pesquisadores verificaram o diagnóstico de DMG em 167 (20,3%) das gestantes. Pela análise de regressão logística multivariada realizada, tanto a GJ (OR: 3,984; IC 95%: 2,397-6,621) quanto o IMC (OR: 1,144; IC 95%: 1,083-1,208) do primeiro trimestre se mostraram fatores de risco independentes para o diagnóstico de DMG entre 24 e 28 semanas. Os pesquisadores concluíram que valores de GJ mais elevados ou IMC mais altos no primeiro trimestre de gestação, especialmente em combinação, podem prever o diagnóstico de DMG entre 24-28 semanas, porém com acurácia e especificidade limitadas⁴⁹.

Li *et al.*, em 2019, também investigaram o papel da GJ realizada no primeiro trimestre de gestação na predição de DMG à época do TOTG. Para tal, os pesquisadores realizaram estudo retrospectivo, no qual avaliaram 2.112 gestantes que tiveram realizada GJ entre 9 -11 semanas de gestação e TOTG entre 24-28 semanas. Como achados, os autores constataram diagnóstico de DMG de acordo com os critérios do IADPSG em 224 (10,6%) das gestantes. O grupo de gestantes com DMG teve GJ de primeiro trimestre com valores mais elevados quando comparado ao grupo sem DMG: 82 *versus* 80 mg/dL, $p < 0,001$. A AUC da curva ROC da GJ de primeiro trimestre como preditora de DMG foi 0,63 (0,61-065; IC95%), sendo que o melhor valor de corte para esta predição foi 81 mg/dL, (sensibilidade de 64,29% e especificidade de 56,45%)⁵⁰.

Já em 2020, Sesmilo *et al.*, publicaram estudo retrospectivo onde avaliaram 6.845 gestantes atendidas em Barcelona entre 2008 e 2018. Os pesquisadores avaliaram o desempenho da GJ de primeiro trimestre como preditora de DMG pelos critérios do NDDG (TOTG de 100g de 3 horas), para GJ maior que 92 mg/dL no segundo trimestre (como uma aproximação dos critérios do IAPDSG e OMS) e para desfechos obstétricos adversos. A GJ de primeiro trimestre além de ser estudada como variável contínua, foi categorizada nos seguintes quartis: ≤ 78 mg/dL, 79-83 mg/dL, 84-87 mg/dL e ≥ 88 mg/dL. Como resultados, os autores detectaram 695 (10,2%) de diabéticas gestacionais e apontaram que a GJ de primeiro trimestre foi capaz de predizer o risco de DMG no segundo trimestre em 7,0%, 8,0%, 10,2% e 16,0 em cada quartil, $p < 0,001$. Já em relação ao diagnóstico de DMG pela GJ > 92 mg/dL no segundo trimestre, as taxas de predição foram de 2,6%, 3,8%, 6,3% e 11,4% em cada quartil, $p < 0,001$. E quando estudada como variável contínua, a GJ de primeiro trimestre foi preditora de DMG no segundo trimestre, sendo que o *odds ratio* foi de

1,4 (1,3-1,15 IC95%) para o aumento de um desvio padrão (7,3 mg/dL). Dentre os desfechos obstétricos estudados, a GJ de primeiro trimestre foi uma preditora independente de nascidos grandes para idade gestacional (GIG) quando aplicada análise de regressão logística. Assim, os pesquisadores concluíram que a GJ do primeiro trimestre é um marcador precoce de DMG e recém-nascidos GIGs na população de catalãs estudada⁵¹.

Mais recentemente, Rashid *et al.*, em 2021 publicaram estudo da relação entre a GJ do primeiro trimestre de gestação e a incidência de DMG no Irã. Os pesquisadores utilizaram os dados de dois estudos tipo coorte prospectivos realizados entre 2015 e 2018 no sudoeste do Irã. De todas as 1.270 gestantes estudadas, 454 (35,75%) tiveram diagnóstico de DMG pelo TOTG realizado entre 24-28 semanas pelos critérios do IADPSG e foram comparadas com as outras 816 sem diagnóstico de DMG (64,25%). Análise de regressão logística e curvas ROC foram aplicadas para designar o poder preditivo da GJ de primeiro trimestre isoladamente e em modelos acrescidos de fatores de risco. A área sob a curva (AUC) da GJ de primeiro trimestre como preditora isolada para diagnóstico de DMG teve AUC= 0,80 (0,76-0,83) IC95%; quando acrescida do IMC ≥ 25 kg/m², obteve AUC=0,85 (0,82-0,88) IC95% e, GJ junto ao antecedente familiar de DM, AUC=0,84 (0,79-0,89) IC95%. Os pesquisadores concluíram que a GJ de primeiro trimestre é uma boa preditora para o diagnóstico de DMG e quando combinada a outros fatores de risco, o poder de predição é ampliado⁵².

Entretanto, nenhum outro estudo investigou o papel preditivo da GJ da primeira metade da gestação, quando esta for menor que 92 mg/dL, associada a outros fatores para o diagnóstico de DMG, por meio da repetição da GJ, à época do TOTG, dispensando a sobrecarga de glicose.

Deste modo, certificando-se da importância do diagnóstico do DMG para melhores resultados gestacionais e perinatais, assim como estabelecimento de risco futuro para essa mulher e seu filho, o presente estudo galgou estabelecer os fatores preditivos que possam distinguir as gestantes com alto risco para GJ alterada à época do TOTG, para assim, poder dispensar a sobrecarga de glicose a partir da 24^a semana gestacional nestes casos.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Setor de Endocrinopatias na Gestação da Divisão de Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Trata-se de estudo retrospectivo, do tipo caso-controle, das gestantes acompanhadas no serviço, cuja primeira consulta no setor ocorreu no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2019. A Clínica Obstétrica do HC-FMUSP adotou em 2012 os critérios diagnósticos do IADPSG para o diagnóstico de DMG (valor de glicemia de jejum entre 92 e 125 mg/dL antes da 20ª semana de gestação ou aquelas gestantes que realizaram TOTG após 24 semanas, quaisquer um dos seus valores anormais- jejum \geq 92 mg/dL; 1 hora \geq 180 mg/dL ou 2 horas \geq 153 mg/dL).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Departamento de Obstetrícia do HC-FMUSP com número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 48868915.9.0000.0068.

Como tratou-se de estudo retrospectivo, foi solicitada e aprovada a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.1 Critérios de inclusão

Foram eleitas para o estudo gestantes diagnosticadas com diabetes gestacional por meio de alteração do TOTG realizado a partir da 24ª semana de gestação, (jejum \geq 92 mg/dL, 1 hora \geq 180 mg/dL, 2 horas \geq 153 mg/dL), de acordo com o consenso da IADPSG e que possuísem:

- Gestação única;
- Glicemia de jejum com valor inferior a 92 mg/dL realizada até a vigésima semana de gestação;
- Preenchimento no prontuário de todos os dados utilizados como variáveis para a pesquisa.

5.2 Critérios de exclusão

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

5.3 Tamanho amostral

Optou-se por amostra de conveniência com a inclusão de todas as pacientes que atendessem aos critérios de inclusão.

5.4 Métodos

Os dados foram obtidos pelo acesso ao sistema informatizado do setor de Endocrinopatias na Gestação da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, aos prontuários das gestantes, ao Sistema Informatizado de Laudos em Obstetrícia e Ginecologia (SILOG) e ao sistema informatizado de laudos do Laboratório Central do HC-FMUSP (HCMED).

As pacientes eleitas para o estudo foram divididas em dois grupos, a saber:

- a) Jejum: grupo de gestantes cujo diagnóstico de DMG se efetuou por valor anormal na glicemia de jejum (≥ 92 mg/dL) do TOTG, independentemente dos valores após a sobrecarga de 75 g de glicose.
- b) Sobrecarga: grupo de gestantes cuja glicemia de jejum do TOTG foi inferior a 92 mg/dL, sendo necessária a sobrecarga de 75 g de glicose para o diagnóstico de DMG (1 h ≥ 180 mg/dL e/ou 2 h ≥ 153 mg/dL).

Os grupos foram comparados quanto aos seguintes fatores sociodemográficos e clínicos:

- Idade (anos);
- Primigesta (sim, não);
- Antecedente pessoal de DMG (sim, não);
- Macrossomia fetal prévia (filho anterior com peso maior ou igual a 4.000 g) (sim, não);
- Presença de hipertensão arterial crônica (HAC) (sim, não);
- Presença de síndrome de ovários policísticos (SOP) (sim, não);
- Presença asma (sim, não);
- Presença de lúpus eritematoso sistêmico (LES) (sim, não);
- Uso crônico de corticoide (sim, não);
- Tabagismo (uso de cigarro durante a gestação, referido pela paciente) (sim, não);
- Antecedente familiar de DM (sim, não);
- IMC pré-gestacional (kg/m^2): medida obtida pela razão peso/altura², sendo classificado como normal- menor que $25 \text{ kg}/\text{m}^2$; sobrepeso- entre 25 e $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ e obesidade- maior ou igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Em relação às variáveis laboratoriais, foram comparados os dados a seguir:

- Idade gestacional no momento da glicemia de jejum antes de 20 semanas de gestação (semanas);
- Valor da glicemia de jejum antes das 20 semanas de idade gestacional (mg/dL);
- Idade gestacional no momento do TOTG (semanas);
- Valores das glicemias de jejum, de 1^a hora e de 2^a hora do TOTG (mg/dL);

5.5 Análise estatística

Para a construção do banco de dados foi utilizado o software Microsoft Excel versão 360 e, para os cálculos estatísticos, o IBM SPSS Statistics para Windows, versão 22.0.

Todas as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais foram comparadas entre os grupos Jejum e Sobrecarga.

As variáveis quantitativas foram apresentadas em forma de medidas de tendência central e de dispersão (média, mediana, desvio padrão e intervalos interquartis), sendo utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para identificar a normalidade da distribuição dos dados nos grupos. Diante da ausência desta, foi empregado o teste de Mann-Whitney.

As variáveis qualitativas foram discriminadas em número absoluto e frequência, sendo avaliadas pelo teste Qui-quadrado.

Foi adotado com significância estatística valor de $p < 0,05$, no intervalo de confiança de 95%.

Utilizando-se das variáveis prévias ao TOTG, com diferença estatística, foi elaborado modelo de regressão logística multivariado hierárquico para determinar a influência de cada preditor sobre a chance de $GJ \geq 92$ mg/dL a partir de 24 semanas de gestação, calculando-se a razão de chances (*odds ratio*- OR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

A fim de investigar o desempenho do modelo na predição de diagnóstico de DMG pela glicemia de jejum anormal à época do TOTG, foi empregada análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) permitindo a verificação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPP) e acurácia do modelo para distintos pontos de corte adotados.

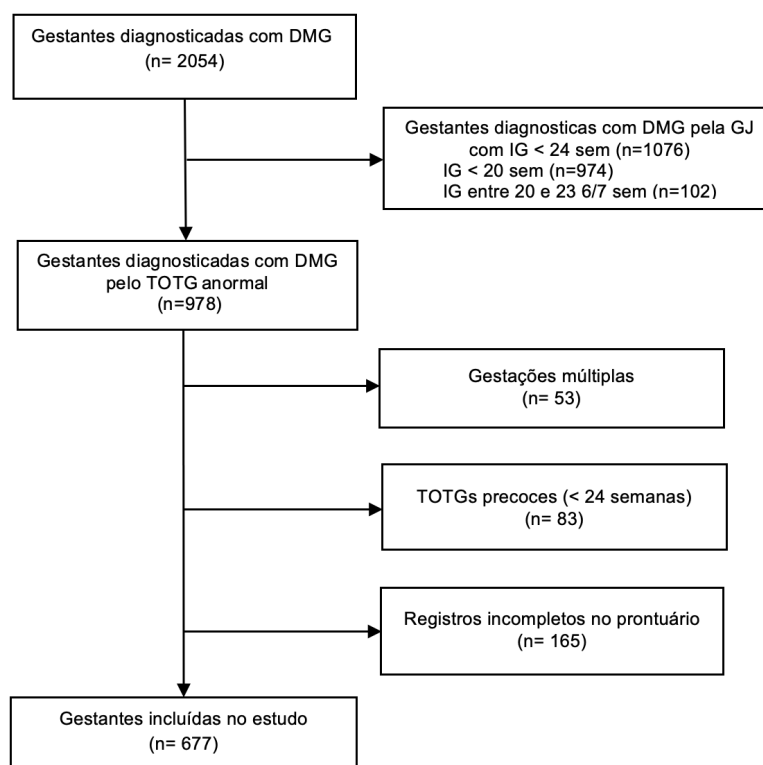
Como a amostra para o estudo foi de conveniência, foi calculado o Poder do teste em prever a chance de glicemia de jejum alterada a partir da 24ª semana de gestação.

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização da população e comparação dos grupos

Entre 1º de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2019, houve 2054 gestantes diabéticas gestacionais na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP; sendo que 1076 (52,4%) obtiveram diagnóstico pela glicemia de jejum (GJ) com valores entre 92 e 125 mg/dL. Dessas pacientes, 974 apresentaram GJ anormal antes da 20ª semana de gestação, enquanto 102 gestantes, foram diagnosticadas diabéticas gestacionais pela GJ realizada entre 20 e 23 semanas e seis dias de idade gestacional. Um total de 978 gestantes (47,6%) fecharam diagnóstico de DMG pelo TOTG.

De acordo com os critérios de inclusão propostos, não foram incluídas no estudo 53 gestações múltiplas; 83 gestantes cujo TOTG foi realizado antes da 24ª semana de idade gestacional e 165 com preenchimento incompleto do prontuário. Portanto, a amostra final foi composta por 677 gestantes conforme representada na Figura 2.



n: número, DMG: diabetes *mellitus* gestacional; GJ: glicemia de jejum, TOTG: teste oral de tolerância à glicose, IG: idade gestacional, sem: semanas

Figura 2- Fluxograma de seleção de pacientes para o estudo

A análise geral das pacientes incluídas mostrou que a idade média foi de 32,6 ($\pm 6,0$) anos, 213 (31,5%) eram primigestas, 224 (33,1%) apresentavam obesidade e 236 (34,9%) apresentavam sobrepeso. Por tratar-se de serviço que presta assistência às gestações de alto risco, quanto às doenças maternas, encontramos 18 (2,7%) pacientes lúpicas, 36 (5,3%) com síndrome de ovários policísticos, 33 (4,3%) asmáticas e 166 (24,5%), hipertensas crônicas.

Dentre as 677 gestantes, 344 (50,8%) apresentaram glicemia de jejum alterada no TOTG, independentemente dos valores glicêmicos após a sobrecarga, sendo inseridas no grupo Jejum; ao passo que, nas 333 restantes (49,2%), o diagnóstico foi firmado pelos valores anormais da sobrecarga, apresentando valor normal de glicemia de jejum (<92 mg/ dL), sendo inseridas no grupo Sobrecarga.

Na comparação dos dados clínicos entre os grupos, observou-se que as pacientes do grupo Jejum possuíam IMC pré-gestacional maior ($p < 0,001$) e média de idade menor ($p = 0,035$) quando comparadas com o grupo Sobrecarga. Não houve outras diferenças estatísticas nas características clínicas entre os grupos. Os resultados da análise univariada estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2- Características clínicas das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019

	Jejum (n=344)	Sobrecarga (n=333)	
	Mediana (IIQ) n (%)	Mediana (IIQ) n (%)	Valor p
Idade materna (anos)*	32 (28-36)	34 (29-38)	0,035¹
IMC pré-gestacional (kg/m²) *	28,40 (24,70-32,92)	26,77 (23,59-30,44)	0,001¹
Categoria do IMC pré-gestacional *			0,003²
Obesidade (IMC $>29,9$ kg/m ²)	134 (39,0)	91 (27,3)	
Sobrepeso (IMC $\geq 25,0$ kg/m ²)	117 (34,0)	121 (36,3)	
Normal/baixo peso (IMC $<25,0$ kg/m ²)	93 (27,0)	121 (36,3)	
Primigesta	106 (30,8)	107 (32,1)	0,712 ²
Antecedente de DMG	37 (10,8)	24 (7,2)	0,107 ²
Antecedente de macrosomia	25 (7,3)	22 (6,6)	0,735 ²
Hipertensão arterial	95 (27,6)	71 (21,3)	0,057 ²
Síndrome de ovários policísticos	19 (5,5)	17 (5,1)	0,808 ²
Asma	19 (5,5)	14 (4,2)	0,421 ²
Lúpus eritematoso sistêmico	8 (2,3)	10 (3,0)	0,579 ²
Uso de corticoide na gestação	22 (6,6)	24 (7,4)	0,696 ²
Tabagismo	25 (7,3)	14 (4,2)	0,089 ²
Antecedente familiar de DM	193 (56,1)	171 (51,4)	0,215 ²

n: número; IIQ: intervalo interquartil; %- porcentagem; IMC= índice de massa corporal; kg/m²: quilogramas por metro quadrado; DMG: diabetes *mellitus* gestacional; DM= diabetes *mellitus*; 1- teste Mann-Whitney; 2- teste Qui-quadrado; * indicam $p < 0,05$

Em relação à comparação dos dados laboratoriais, foi identificado que as pacientes do grupo Jejum apresentaram valores maiores de glicemia de jejum antes de vinte semanas de gestação ($p < 0,001$). Analisando os valores das glicemias do TOTG (jejum, 1 e 2 horas) entre os grupos Jejum e Sobrecarga, notou-se que os valores de glicemia de jejum foram maiores no grupo Jejum ($p < 0,001$), e mais elevados na segunda hora após sobrecarga de glicose, no grupo Sobrecarga ($p < 0,001$), conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3- Características laboratoriais das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019

	Jejum (n=344)	Sobrecarga (n=333)	Valor de p
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Idade gestacional da GJ (semanas)	11,00 (8,71- 14,43)	11,42 (9,00-15,00)	0,584 ¹
GJ antes de 20 semanas (mg/dL) *	84 (79- 87)	80 (75- 85)	<0,001¹
Idade gestacional do TOTG (semanas)	26,70 (25,42- 28,43)	27,00 (25,56- 28,70)	0,584 ¹
TOTG – jejum (mg/dL) *	96 (93-101)	82 (78- 87)	<0,001¹
TOTG – 1ª hora (mg/dL)	163 (138-190)	167 (148- 184)	0,094 ¹
TOTG – 2ª hora (mg/dL) *	145 (125-173)	163 (155- 174)	<0,001¹

n: número de indivíduos; IIQ: intervalo interquartil; GJ: glicemia de jejum; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; mg/dL: miligramas por decilitro; 1-teste Mann-Whitney U; * indicam $p < 0,05$

6.2 Modelo de probabilidades para glicemia de jejum anormal à época do teste de tolerância oral à glicose

As variáveis que antecederam a realização do TOTG e que apresentaram diferença estatística entre os grupos Jejum e Sobrecarga (idade materna, IMC pré-gestacional e valor da glicemia de jejum antes da 20ª semana gestacional) foram incluídas em modelo de regressão logística para avaliação de desempenho no diagnóstico de diabetes gestacional pela glicemia de jejum à época do TOTG. Observou-se que essas três covariáveis se mostravam preditoras independentes para o diagnóstico de DMG, pela glicemia de jejum, conforme disposto na Tabela 4.

Tabela 4- Resultado do modelo de análise de regressão logística para a probabilidade de glicemia de jejum anormal à época do TOTG em gestantes com DMG diagnosticadas pelo TOTG- HC- FMUSP- São Paulo, 2012-2019

Variável	Coefficiente	Erro padrão	OR (IC 95%)	Valor p
Intercepto	-5,223	1,090		
Idade materna (para cada 1 ano)	-0,041	0,014	0,960 (0,935-0,986)	0,002
IMC pré-gestacional (para cada 1 kg/m ²)	0,038	0,014	1,039 (1,011-1,068)	0,006
GJ (para cada 1mg/dL)	0,068	0,012	1,070 (1,045-1,096)	<0,001

IMC: índice de massa corpórea, kg/m²: quilogramas por metro ao quadrado, GJ: glicemia de jejum; mg/dL: miligramas por decilitro

Com base na razão de chances, de acordo com o modelo de regressão logística, cada ano da idade materna diminuiu em 0,96 vezes a chance de diagnóstico de DMG pela glicemia de jejum à época do TOTG; cada unidade do IMC pré-gestacional aumentou em 1,04 vezes a chance de GJ anormal neste período e cada unidade de valor de GJ antes de 20 semanas de idade gestacional aumentou a chance de diagnóstico de DMG pela GJ à época do TOTG em 1,07 vezes.

O modelo de regressão logística possibilitou a elaboração de fórmula para predição do diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional pela glicemia de jejum à época do TOTG, conforme descrita na Equação 1.

Equação 1- Probabilidade de glicemia de jejum anormal à época do TOTG

$$\frac{\text{Exp} [-5,223+ (-0,041*\text{idade}) + (0,038*\text{IMC pré-gestacional}) + (0,068*\text{valor GJ})]}{1+ \text{Exp} [-5,223+ (-0,041*\text{idade}) + (0,038*\text{IMC pré-gestacional}) + (0,068*\text{valor GJ})]}$$

IMC: índice de massa corpórea, GJ: glicemia de jejum

A fim de ilustração do emprego da Equação 1, segue a Tabela 5, na qual estão inseridos alguns exemplos com as variáveis idade materna, IMC pré-gestacional e valor da GJ antes de 20 semanas com as respectivas probabilidades de diagnóstico de DMG pela GJ à época do TOTG.

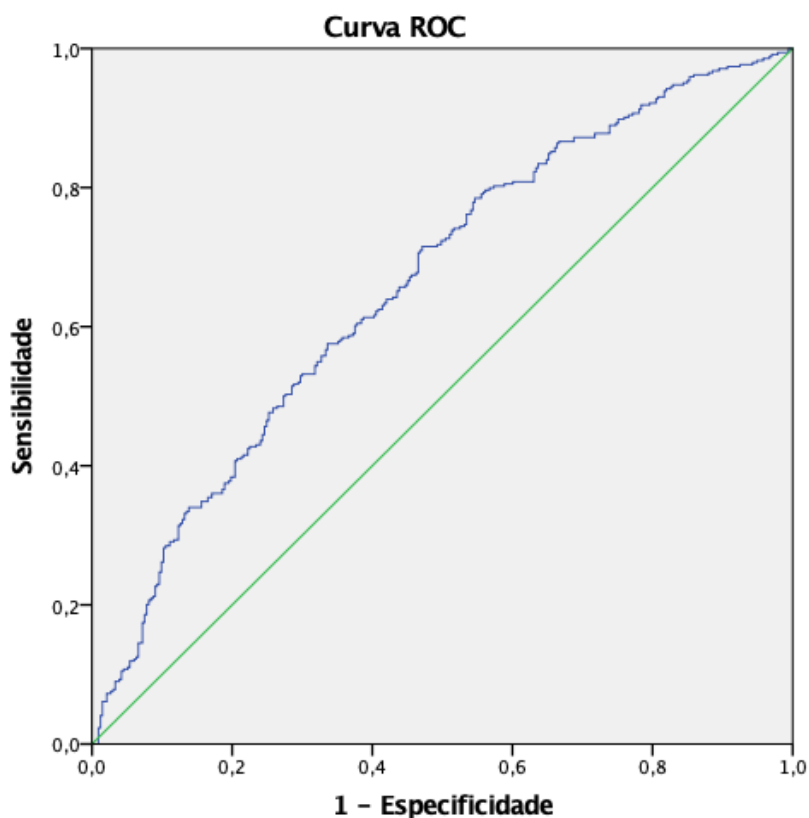
Tabela 5- Emprego da Equação 1, com diferentes idades maternas, valores de IMC pré-gestacional e de glicemia de jejum antes de 20 semanas, com as respectivas probabilidades de diagnóstico de DMG pela GJ à época do TOTG.

Idade (anos)	IMC pré-gestacional (kg/m ²) ²	GJ antes de 20 semanas (mg/dL) ⁴	Probabilidade de diagnóstico de DMG pela GJ à época do TOTG
20	18,5	80	52%
20	25,0	80	58%
20	30,0	80	63%
30	18,5	80	42%
30	25,0	80	48%
30	30,0	80	53%
40	18,5	80	33%
40	25,0	80	38%
40	30,0	80	43%
20	18,5	90	68%
20	25,0	90	74%
20	30,0	90	77%
30	18,5	90	59%
30	25,0	90	65%
30	30,0	90	69%
40	18,5	90	49%
40	25,0	90	55%
40	30,0	90	60%

IMC: índice de massa corpórea, kg/m²: quilogramas por metro ao quadrado, GJ: glicemia de jejum; mg/dL: miligramas por decilitro, DMG: diabetes mellitus gestacional; TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

Para avaliação do desempenho das variáveis selecionadas (idade materna, IMC pré-gestacional e glicemia de jejum antes de 20 semanas de gestação) para predição da GJ anormal à época do TOTG, foi realizada análise de curva *Receiver Operating Character* (ROC), cuja área sob a curva (*area under the curve- AUC*) foi de 0,660 (0,619 a 0,701); intervalo de confiança de 95%; $p < 0,001$), conforme representado no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Curva ROC para avaliação do desempenho das variáveis idade materna, IMC pré-gestacional, GJ antes de 20 semanas para GJ \geq 92 mg/dL à época do TOTG em gestantes com DMG diagnosticadas pelo TOTG- HC- FMUSP- São Paulo, 2012-2019



Para ilustrar o desempenho do modelo em distintos pontos de corte, com os respectivos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, segue Tabela 6.

Tabela 6 - Desempenho da equação para probabilidade de glicemia de jejum anormal à época do TOTG

Probabilidade de GJ anormal	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
0,2	99,4%	1,8%	51,1%	75,0%	51,7%
0,3	96,8%	11,4%	53,0%	77,3%	54,8%
0,4	87,2%	29,7%	56,2%	69,2%	59,0%
0,5	64,0%	58,0%	61,1%	60,9%	61,0%
0,6	36,0%	82,9%	68,5%	55,6%	59,0%
0,7	9,3%	95,8%	69,6%	50,6%	51,8%
0,8	0,3%	99,1%	25,0%	49,0%	48,9%

GJ: glicemia de jejum, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo

Como tratou-se de amostra de conveniência, foi calculado o Poder estatístico do modelo apresentado, sendo seu valor igual a 80,7% para IC 95%.

7 DISCUSSÃO

O aumento da taxa de obesidade na população mundial é incontestável¹⁵, trazendo consigo, dentre outras repercussões adversas, os distúrbios do metabolismo da glicose. As mulheres, chegam à gestação cada vez mais obesas¹⁴, expondo-se ao maior risco de DMG¹³, que se tornou uma das morbidades da gestação mais frequentes.

Ao longo das últimas décadas, houve muitas mudanças para o rastreamento e diagnóstico do DMG, sejam nos valores da própria GJ, como nas etapas para os diferentes testes com sobrecarga de glicose, ora de 50 g, ora de 100 mg ou 75 g. A falta de consenso ofertou maiores dificuldades para diagnosticar este importante distúrbio do metabolismo dos carboidratos.

A importância de diagnosticar DMG com assertividade, vai muito além de trazer melhores resultados perinatais por meio do seu tratamento. É estímulo para esta mulher, ciente de seu maior futuro risco de DM2⁷, manter estilo de vida saudável, influenciando sua família na adoção de bons hábitos de vida, coibindo assim, a epidemia mundial de obesidade.

Adequar as estratégias diagnósticas à realidade local quanto aos recursos financeiros e viabilidade técnica, possibilitando a investigação universal do DMG tem sido alvo de muitos pesquisadores, fato estimulado pela FIGO²⁸, assim como a FEBRASGO²⁹.

O presente estudo demonstrou que há um subgrupo de mulheres com DMG que podem ser diagnosticadas apenas pela repetição GJ à época do TOTG, dispensando a sobrecarga de glicose. Suas características em comum foram: níveis de GJ mais elevados até a metade da gestação, idades mais jovens, além de apresentarem maior IMC pré-gestacional, quando comparadas àquelas que precisaram da sobrecarga para o diagnóstico de DMG.

Na sequência, discutiremos nossos achados:

7.1 Características da população estudada

Apesar de ser um estudo retrospectivo, os dados das gestantes analisados em nosso trabalho possuem uniformização das condutas e confiabilidade das informações garantidas pela homogeneidade da equipe, com padronização e seguimento do protocolo vigente no pré-natal das pacientes com DMG no setor de Endocrinopatias e Gestação do HC-FMUSP⁵³.

O cenário de ambulatório de pré-natal de alto risco, evidenciou taxa expressiva das comorbidades avaliadas (36,5%) nas gestantes elegíveis para o estudo. Destaca-se que, via de regra, as pacientes são endereçadas ao nosso serviço para tratamento de outras doenças e aqui são diagnosticadas com DMG. O encaminhamento externo para o nosso serviço exclusivamente pelo diagnóstico de DMG não é encorajado, dada a alta demanda interna pelo recurso.

Dentre as doenças evidenciadas em nossa casuística, observou-se 24,5% de hipertensas crônicas, fator de risco para DMG já expresso na literatura⁵⁴, outro achado que chama a atenção é que 3,7% das gestantes apresentavam duas comorbidades ou mais, além do DMG.

O sobrepeso e obesidade foram apontados como fatores de risco para o surgimento do DMG por Hedderson *et al.* (2008)¹³ e Mission *et al.* (2015)⁵⁵, sendo outra característica destacada em nossa casuística: 68,4% das gestantes apresentavam IMC pré-gestacional ≥ 25 kg/m². A obesidade, uma epidemia mundial^{14,15}, manifesta-se no perfil de nossa casuística, acrescida de alta frequência de hipertensão arterial e alteração do metabolismo da glicose.

7.2 Estratégias para dispensa da sobrecarga de glicose para diagnóstico do DMG

O presente estudo identificou um subgrupo de mulheres que poderiam fechar o diagnóstico DMG por meio da GJ realizada a partir da 24^a semana de gestação,

dispensando a sobrecarga de glicose do TOTG, norteado pelas variáveis clínicas e GJ da 1ª metade da gestação. Ressalta-se aqui que nenhum outro estudo avaliou esta predição exclusivamente em mulheres cuja glicemia de jejum do início da gestação tivesse valor inferior a 92 mg/dL, critério atualmente aceito como suficiente para diagnóstico precoce de DMG.

Savona-Ventura *et al.* investigaram, em estudo prospectivo multicêntrico publicado em 2012, se os fatores clínicos relacionados ao DMG e à GJ realizada entre 24-32 semanas de gestação poderiam, em modelo de regressão logística, dispensar a necessidade do TOTG para o diagnóstico de DMG⁴². A casuística foi composta por 1.368 gestantes de países mediterrâneos, das quais 8,7% obtiveram o diagnóstico de DMG pelos critérios da ADA de 2003⁵⁴. Os pesquisadores evidenciaram que as pacientes com DMG mais frequentemente tinham idade ≥ 30 anos ($p < 0,0001$), IMC ≥ 25 kg/m² ($p = 0,008$), mais frequentemente eram hipertensas ($p < 0,0001$), mais comumente possuíam antecedente de macrossomia ($p = 0,001$), assim como antecedentes familiares de DM ($p = 0,002$). À semelhança desses pesquisadores, nossa casuística que obteve diagnóstico pelo TOTG, também se destacou pela presença de IMC ≥ 25 kg/m² (68,4%), média de idade de 32,6 anos, diagnóstico de hipertensão arterial (24,5%), antecedente de macrossomia (6,9%) e antecedentes familiares de DM (53,8%). Porém, nosso estudo demonstrou que as paciente mais jovens, mais frequentemente obesas e com valores mais elevados de GJ no início da gravidez foram as que poderiam dispensar a sobrecarga de glicose para diagnóstico de DMG.

Para o modelo de regressão logística, Savona-Ventura *et al.* somaram às variáveis clínicas acima descritas, o valor da GJ na ocasião do TOTG, chegando a um valor de corte para este exame > 90 mg/dL. Evidenciaram que a presença de três fatores, acrescido desse valor de GJ a partir de 24 semanas, poderia dispensar a sobrecarga de 75g de glicose para o diagnóstico de DMG com alta especificidade (98,8%), porém baixa sensibilidade (16,8%). Desta forma, o nosso estudo é distinto no tocante a utilizar a GJ da 1ª metade da gestação, cujo valor tenha sido inferior a 92 mg/dL, acrescida da idade e IMC pré-gestacional, variáveis de fácil acesso, contribuindo para a decisão da repetição da GJ à época do TOTG nos cenários onde há pouca disponibilidade deste exame.

Cosson *et al.* em 2013, estudando coorte francesa de 18.775 gestantes entre 2002 e 2010, demonstraram que os fatores de risco (idade ≥ 35 anos, IMC ≥ 35 kg/m², história de parente de primeiro grau com DM, história pessoal de DMG ou de recém-nascido com peso maior que 4.000 g estiveram presentes de forma significativa entre as pacientes diagnosticadas com DMG (14,4%) pelo TOTG entre 24-28 semanas (*odds ratio* 1,4 [IC 95%1,3-1,5, $p < 0,001$]), inclusive em maior proporção ao longo dos anos avaliados⁴³. Porém, os autores concluíram que o rastreamento seletivo baseado nesses fatores de risco culminaria em perda de 34,7% de gestantes com DMG. Observamos em nosso estudo, que a maioria da casuística também apresentava pelo menos um dos fatores de risco descritos por Cosson *et al.*, porém se a ausência de fatores de risco tivesse dispensado o TOTG, teríamos deixado de diagnosticar 151 (22,3%) gestantes, fato que corrobora para universalização da investigação do DMG e a importância de se implementar critérios laboratoriais prévios ao TOTG para se averiguar a possibilidade de dispensá-lo.

Diferentemente do nosso estudo, muitos pesquisadores exploraram outra estratégia para dispensa do TOTG: avaliar o resultado da GJ entre 24-28 semanas, designando dois valores de corte: um abaixo do qual se descarte o diagnóstico de DMG, outro a partir do qual o diagnóstico seja confirmado. Assim a sobrecarga de 75 g de glicose seria destinada às gestantes cuja GJ estivesse entre esses dois valores de corte.

Agarwal *et al.* em 2010 determinaram o papel da GJ realizada entre 24-28 semanas como preditora do diagnóstico de DMG nas gestantes dos Emirados Árabes. Os pesquisadores avaliaram 10.283 gestantes submetidas ao TOTG entre 24-28 semanas, destas 3.875 (37,7%) tiveram diagnóstico de DMG pelos critérios da IADPSG. Observou-se que 2.875 (76,8%) do total das diabéticas gestacionais foram diagnosticadas pela glicemia do TOTG, independentemente dos valores após a sobrecarga de glicose⁴⁴. Tal achado contrasta com a nossa amostra, cuja taxa de pacientes com GJ do TOTG foi de 50,2%. Tal achado poderia ser inferido pelo fato de que todas as 677 gestantes do nosso estudo já possuíam GJ prévia a 20 semanas com resultado inferior a 92 mg/dL.

Esses estudiosos propuseram dois valores de GJ a ser realizado entre 24-28 semanas de gestação para avaliar necessidade do TOTG, o chamado diagnóstico em

duas etapas - um valor a partir do qual se perfaz o diagnóstico, no caso 92 mg/dL (100% de especificidade) e outro, abaixo do qual se dispensa a sobrecarga, no caso 80 mg/dL (95,4% de sensibilidade na população estudada). Destacamos que 106 (15,7%) das nossas pacientes tiveram GJ abaixo de 80 mg/dL à época do TOTG, portanto a taxa de sensibilidade na adoção deste valor para nossa casuística seria mais baixa (84,3%).

Assim, em 2017, Agarwal *et al.* empregando a mesma estratégia do estudo supracitado, avaliaram 6.520 gestantes que realizaram o TOTG entre 24-28 semanas da Índia, das quais 1.193 (18,3%) tiveram diagnóstico de DMG pelos critérios da IADPSG. Verificaram que 709 (59,4%) das pacientes com DMG, tiveram a GJ \geq 92 mg/dL, taxa superior à da nossa casuística que foi de 50,2%⁴⁷. Novamente, temos que destacar que todas as nossas gestantes tiveram GJ realizada antes de 20 semanas gestacionais e com valor inferior a 92 mg/dL. Cumpre aqui ressaltar que em nosso universo amostral 974 (47,7%) das gestantes já teriam o diagnóstico de DMG por glicemia de jejum alterada antes de 20 semanas de gestação, o que reforça o quão importante é incluir a GJ da primeira metade da gestação para diagnóstico de DMG, pois seu valor de GJ \geq 92 já atende critério diagnóstico para esta morbidade, dispensando o TOTG entre 24-28 semanas e antecipando as intervenções terapêuticas, majoritariamente compostas por mudanças de estilo de vida. Com relação ao valor de corte inferior da GJ para a dispensa do TOTG, o resultado designado pelos autores foi 78 mg/dL, o que para a população indiana estudada teve sensibilidade de 95,6%. Enfatiza-se que 79 (11,7%) gestantes da nossa casuística, que só inclui pacientes com diagnóstico de DMG, tiveram GJ do TOTG inferior a 78 mg/dL. Desta forma a sensibilidade deste valor para dispensa da sobrecarga de glicose seria de 88,3%, inferior à calculada para a população sul-asiática estudada.

Tais resultados robustecem as características regionais quanto à heterogeneidade do DMG, estimulando a realização de pesquisa entre populações distintas, conforme o preconizado pela FIGO²⁸.

Os resultados de Trujillo *et al.* (2014) de estudo realizado na população brasileira apontaram que 86,4% das gestantes diabéticas apresentavam GJ \geq 92 mg/dL à época do TOTG, taxa mais alta do que os estudos de populações de outros

países^{44,45,47}, assim como do presente estudo (50,2%). Os pesquisadores calcularam sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) para valores de corte da GJ entre 24-28 semanas. Os dois valores de corte da GJ mais relevantes foram 80 e 85 mg/dL. Exemplificando, gestante com GJ entre 24-28 semanas com valor ≥ 80 deveria ser enviada ao TOTG, com sensibilidade de 96,9%, especificidade de 55,0%, VPP 32,0%. VPN 98,8%, ao passo que com GJ ≥ 85 mg/dL, teria sensibilidade de 92,5%, especificidade de 78,4%, VPP 48,3%. VPN 97,9%. Ou seja, quanto maior o valor da GJ utilizado como corte para solicitar a sobrecarga de glicose para o diagnóstico de DMG entre 24-28 semanas, menor a sensibilidade, maior a especificidade, assim, maior o valor preditivo positivo e menor o valor preditivo negativo. Ao contrário da nossa casuística, cuja GJ < 92 antes da 20ª semana gestacional foi critério de inclusão, os pesquisadores desta coorte retrospectiva brasileira não investigaram esta variável, mas apenas o valor da GJ entre 24-28 semanas. Portanto, acreditamos que uma parcela proporcionalmente maior de pacientes chegou à época do TOTG com GJ ≥ 92 mg pelo fato de ter se perdido o diagnóstico oportuno ainda na primeira metade da gestação.

A apresentação dos valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para diferentes pontos de corte dentro do modelo preditivo do presente estudo, possibilita que seu usuário eleja o que lhe parecer mais adequado dentro do cenário de sua atuação, entendendo pontos de corte com valores mais baixos, têm maior sensibilidade e menor especificidade, ao passo que aqueles com valores maiores, diminuem a sensibilidade enquanto aumentam a especificidade na predição do diagnóstico de DMG apenas com a glicemia de jejum à época do TOTG.

Reyes-Muñoz *et al.* em 2018, estudaram gestantes adolescentes mexicanas em coorte retrospectiva, avaliando a GJ do TOTG como teste de rastreamento do diagnóstico de DMG de acordo com os critérios do IAPDSG, ressaltando-se que foi o único estudo sobre o tema por ora. Foram avaliadas 1.061 gestantes com idade entre 12 e 19 anos, submetidas ao TOTG entre 11 e 35 semanas de gestação. Os pesquisadores diagnosticaram DMG em 71 (6,7%) das gestantes adolescentes e fato que chamou a atenção é que 64 (90,1%) delas apresentavam a GJ com valor ≥ 92 mg/dL, enquanto os demais valores alterados do teste foram pouco frequentes: 5

(7,0%) após 1 hora e 7 (9,9%) após 2 horas, sendo apenas uma gestante adolescente apresentou os três valores do TOTG alterados⁴⁸.

Dentre a nossa casuística, apenas 17 (2,5%) apresentaram idade menor que 20 anos, mas dentre elas 12 (70,58%) tiveram a GJ do TOTG com valor ≥ 92 mg/dL, ao passo que apenas 2 (11,8%) apresentaram valor anormal de GJ após 1 hora e 7 (41,1%) com valor alterado após 2 horas. Vale a pena destacar o quanto esses resultados são intrigantes e fomentam mais investigação, pois sugerem que as pacientes mais jovens possam ser aquelas cuja GJ seja maior à época do TOTG, conforme foi verificado no presente estudo, cuja mediana de idade das pacientes do grupo Jejum foi significativamente menor que o grupo Sobrecarga: 32 (IIQ 28-36) anos vs 34 (IIQ 29-38) anos, $p=0,035$. Outra possibilidade que pode ser especulada com esse achado é que as mulheres mais velhas, quando têm GJ aumentada, já apresentariam esta alteração mais precocemente e, portanto, já receberiam o diagnóstico de DMG na primeira metade da gravidez e não fizeram parte do grupo incluído para a presente análise.

7.3 O papel da glicemia de jejum do primeiro trimestre como preditora de DMG

Muitos foram os pesquisadores que investigaram o papel preditor da GJ do início da gestação para o diagnóstico de DMG entre 24 e 28 semanas, associada ou não a fatores de risco para o DMG⁴⁹⁻⁵². Porém, vale a pena destacar que o presente estudo incluiu apenas as gestantes cuja GJ do início da gestação foi inferior a 92mg/dl, o que difere das amostras estudadas por estes autores.

Hao *et al.* em 2017, estudaram variáveis clínicas e incluíram a GJ do primeiro trimestre de gestação para predizer o risco de DMG pelo TOTG entre 24-28 semanas. Para tal, avaliaram retrospectivamente 830 chinesas que tiveram parto entre setembro de 2013 e março de 2014. Todas as participantes tiveram GJ realizada entre 8 e 9 semanas gestacionais e TOTG entre 24-28 semanas. Os pesquisadores verificaram o diagnóstico de DMG em 167 (20,3%) da casuística. Pela análise de regressão logística multivariada realizada, tanto a GJ (OR: 3,984; IC 95%: 2,397-6,621) quanto o IMC do primeiro trimestre (OR: 1,144; IC 95%: 1,083-1,208) se mostraram fatores

de risco independentes para o diagnóstico de DMG entre 24 e 28 semanas pelo TOTG de acordo com critérios do IADPSG. Os pesquisadores concluíram que valores de GJ mais elevados ou IMC mais altos no primeiro trimestre de gestação, especialmente em combinação, podem prever o diagnóstico de DMG entre 24-28 semanas, porém com acurácia e especificidade limitadas⁴⁹. De acordo com o presente estudo, observamos que esses dois fatores de risco foram também preditores independentes para o diagnóstico de DMG pela GJ à época do TOTG. Calculamos que cada 1mg/dL da GJ realizada até 20 semanas, aumentava 1,07 vezes a chance de GJ \geq 92 a partir da 24^a semana gestacional (OR 1,07; IC 95%: 1,04-1,10, $p < 0,001$), ao passo que cada unidade do IMC pré-gestacional aumentou chance de diagnóstico de DMG pela glicemia de jejum em 1,04 (OR 1,04; IC 95%: 1,01-1,07, $p = 0,006$).

Outros pesquisadores também buscaram o papel da GJ do primeiro trimestre de gestação como preditora de DMG à época do TOTG: Lin *et al.* avaliaram 2.112 gestantes chinesas que tiveram a GJ realizada entre 9 e 11 semanas e TOTG entre 24-28 semanas em estudo retrospectivo⁵⁰. Observaram que 224 (10,6%) das pacientes foram diagnosticadas pelo TOTG como diabéticas gestacionais pelos critérios da IADPSG, sendo averiguado que este grupo, quando comparado ao de não diabéticas gestacionais, teve a GJ do primeiro trimestre com valor mais elevado: 82 *versus* 80 mg/dL, $p < 0,001$. Analisaram o desempenho da GJ de primeiro trimestre como preditora de DMG por meio da curva ROC, cuja AUC foi de 0,63 (0,61-065; IC95%). Chamamos a atenção que nosso estudo, diferentemente do estudo de Lin *et al.*, incluiu na casuística apenas gestantes cuja GJ de 1^a metade tivesse sido inferior a 92 mg/dL e, ainda assim, tiveram diagnóstico de DMG pelo TOTG a partir das 24 semanas gestacionais e, conseguimos comprovar que o papel da GJ na primeira metade da gestação possibilita detectar um subgrupo de gestantes que poderiam diagnosticar DMG pela repetição da GJ à época do TOTG, dispensando a sobrecarga de glicose pela aplicação do nosso modelo (AUC 0,660, IC95%: 0,619-0,701).

Já Sesmilo *et al.* em 2020, buscaram o papel preditor da GJ realizada no primeiro trimestre da gestação para o diagnóstico de DMG, para GJ > 92 mg/dL no segundo trimestre, assim como desfechos perinatais adversos⁵¹. Tratou-se de estudo retrospectivo de 6.845 mulheres com gestação única, maiores de 17 anos de idade atendidas em hospital universitário em Barcelona entre 2008 e 2018, com GJ de

primeiro trimestre com valor inferior a 110 mg/dL. Destas, 695 (10,2%) tiveram diagnóstico de DMG (critérios do NDDG). Os pesquisadores verificaram que a GJ do primeiro trimestre é variável preditora tanto do diagnóstico de DMG como para GJ > 92 mg/dL no segundo trimestre de gestação (aproximando-se dos critérios do IADPSG). De forma distinta do nosso estudo, que inferiu a predição da GJ até 20 semanas gestacionais para GJ \geq 92 mg/dL a partir das 24 semanas, Sesmilo *et al.* indagaram a relação dos valores de GJ do primeiro trimestre com aquela do segundo trimestre. Porém, o que ambos os estudos comungam é a resposta positiva quanto ao papel preditivo da GJ para DMG ao longo das semanas de gestação. O presente estudo exibiu que a GJ realizada na primeira metade da gestação é preditora de GJ \geq 92 mL a partir das 24 semanas (OR 1,070 [1,045-1,096] IC95%, $p < 0,001$), ou seja, cada 1mg/dL da GJ precoce, aumenta 7% de chance de GJ \geq 92mg/dL a partir das 24 semanas. Já os pesquisadores catalães, verificaram que para cada aumento de 1 desvio padrão (7,3 mg/dL) da GJ precoce aumentava a chance para diagnóstico de DMG em 1,4 vezes (1,3-1,5) IC 95%, $p < 0,001$. Desta forma, fica bem determinado que, apesar das diferenças quanto aos critérios diagnósticos empregados, em ambos os estudos a GJ do início da gestação demonstra seu papel preditivo quanto ao encontro de níveis mais elevados da GJ no decorrer da gestação, permitindo que sua simples repetição à época do TOTG possa diagnosticar DMG numa determinada população de gestantes.

Mais recentemente, em 2021, Rashid *et al.*, investigaram a relação entre a GJ do início da gestação e a incidência de DMG, de acordo com os critérios do IAPDSG na população iraniana. Esses pesquisadores estudaram coorte retrospectiva composta por 454 (35,75%) diabéticas gestacionais e outras 816 (65,25%) gestantes sem este diagnóstico, atendidas entre 2015 e 2018 em um hospital terciário⁵². À semelhança do presente estudo, foi empregada análise de regressão logística e curvas ROC para avaliar o poder preditivo para diagnóstico de DMG de três modelos criados: o primeiro utilizando apenas o valor da GJ de início da gestação (AUC= 0,80 [0,76-0,83], IC 95%); um segundo, considerando o valor da GJ inicial acrescido de IMC \geq 25 kg/m² (AUC= 0,85 [0,82-0,88], IC 95%) e; o terceiro e último modelo, composto pelo valor do valor da GJ inicial somada ao antecedente familiar de DM (AUC= 0,84 [0,79-0,89], IC 95%). Chamamos a atenção para o seguinte aspecto: no estudo iraniano não foi designado valor de limite superior para a GJ inicial, sendo que

a média da GJ inicial no grupo DMG foi 94,6 (DP \pm 12,5), enquanto a do grupo “não-DMG”, 80,8 (DP \pm 7,1), $p < 0,001$, ou seja, algumas das pacientes já possuíam valor de GJ inicial que permitiria diagnóstico de DMG precocemente. Porém, reforça a importância da GJ do início da gestação, pois em nossa casuística, composta somente por gestantes cuja GJ foi < 92 mg/dL no início da gestação, seu valor inicial foi preditor independente para o diagnóstico de DMG pela simples repetição deste exame. Portanto, nosso modelo de predição para GJ ≥ 92 mg/dL à época do TOTG também incluiu a GJ inicial, acrescidas, como variáveis contínuas, a idade da paciente e seu IMC pré-gestacional.

7.4 Considerações finais

O presente estudo avaliou de forma inédita os fatores preditores para dispensa da sobrecarga de glicose para diagnóstico de DMG à época do TOTG nas pacientes cuja GJ de início da gestação ainda não permitia o diagnóstico desta morbidade gestacional. À vista disso, diferentemente de todos os estudos prévios, verificamos que as pacientes mais velhas foram as que mais frequentemente necessitaram da sobrecarga de glicose para o diagnóstico de DMG após as 24 semanas de gestação. Este achado nos faz inferir que aquelas gestantes com alguma alteração no metabolismo dos carboidratos já tenham tido o diagnóstico na primeira metade da gestação por meio da GJ realizada neste período. Por outro lado, em consonância com resultados anteriores, maiores valores da GJ precoce e do IMC pré-gestacional determinaram maior chance de se fazer o diagnóstico de DMG entre 24 e 28 semanas por alteração da GJ nesta idade gestacional, dispensando-se a realização da sobrecarga de glicose.

Quanto às limitações do presente trabalho, lembramos o fato de tratar-se de estudo retrospectivo, cuja casuística foi composta por gestantes de pré-natal de serviço terciário, portadoras de outras morbidades além do DMG e, portanto, nem sempre refletem as condições da população geral.

Verificamos que o TOTG entre 24-28 semanas para o diagnóstico de DMG de acordo com os critérios do IAPDSG²⁴ foi adotado por muitos países. Porém a recomendação desta mesma instituição quanto ao diagnóstico de DMG pela GJ

alterada no início da gestação não obteve a mesma adesão. Observamos ainda que todos os estudos que galgaram dispensar a sobrecarga de glicose à época do TOTG⁴²⁻⁴⁸, assim como buscaram fatores preditores para diagnóstico de DMG entre 24-28 semanas não se ativeram à possibilidade diagnóstica da GJ do início da gestação para o diagnóstico do DMG⁴⁹⁻⁵².

A partir do momento em que elegemos apenas as gestantes que realizaram a GJ até a 20ª semana de gestação com valor inferior a 92 mg/dL e, que à época do TOTG, firmaram o diagnóstico de DMG, pudemos estudar de forma original os fatores preditores para GJ alterada a partir da 24ª semana de gestação naquelas mulheres sem evidência de distúrbios prévios do metabolismo de glicose já no início da gestação.

A possibilidade de seleção de pacientes com maior probabilidade de diagnóstico de DMG pela glicemia de jejum mostra sua importância nos cenários onde o teste de sobrecarga não possui fácil acesso, destacando que sua execução, além de demandar do recurso e do agendamento prévio, necessita de intervalo de tempo de duas horas para a coleta das amostras que o compõe. Outro ponto, por vezes negligenciado, é o desconforto oriundo da ingestão dos 75 g de glicose, razão qual muitas vezes as gestantes não conseguem executá-lo⁵⁸.

Por conseguinte, a criação de modelo preditivo para dispensa da sobrecarga de glicose para o diagnóstico de DMG tem aplicabilidade clínica em vários cenários, permitindo, inclusive, que a própria paciente entenda e participe da decisão de repetição da GJ para diagnóstico do DMG.

8 CONCLUSÃO

Idade materna, IMC pré-gestacional e valor da glicemia de jejum até 20 semanas são fatores preditores independentes para a glicemia de jejum anormal a partir de 24 semanas de idade gestacional, permitindo o diagnóstico de DMG sem a sobrecarga de glicose. Este estudo possibilitou a construção de um modelo de probabilidades para glicemia de jejum anormal, empregando essas variáveis preditoras, podendo nortear a solicitação do TOTG a partir da 24^a semana de gestação.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes *Mellitus*. Diabetes Care. 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62–S69.
2. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2016;34(1):3-27.
3. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257> Acesso em 14 de janeiro de 2022.
4. IDF Diabetes Atlas. Tenth Edition ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Disponível em : <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> Acesso em 14 de janeiro de 2022.
5. Vigitel Brasil 2020 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2020 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/relatorio-vigitel-2020-original.pdf> Acesso em 15 de janeiro de 2022.
6. de Ritter R, de Jong M, Vos RC, van der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, Stehouwer CDA, Bots ML, Peters SAE. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. Biol Sex Differ. 2020 Jan 3;11(1):1.
7. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009; 373: 1773–1779.
8. Standards of medical care of diabetes. Diabetes Care 2017:Vol 40, S1
9. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutri. 2000;71(5 Suppl):1256S.
10. Lain KY, Catalano PM. Metabolic Changes in Pregnancy. Clin Obstet and Gynecol. 2007 Dec;50(4):938-48.
11. Solomon CG, Willet WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA 1997; 278:1028.
12. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree

- relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or non-gestational diabetes? *Am J Gynecol* 2009; 201:576.e1.
13. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, et al. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:409.ed1.
 14. Mendez MA, Monteiro CA, Popkin BM. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. *Am J Clin Nutr* 2005;81(3):714-21
 15. World Health Organization. Obesity and overweight. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Atualizado em junho de 2021. Acesso em 16 de janeiro de 2022.
 16. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(6):600–10.
 17. World Health Organization: Prevention of Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1994 (Tech. Rep. Ser., no. 844). Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39374>. Acesso em 22 de janeiro de 2022.
 18. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestation- al diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21(8):1246-9.
 19. Trujillo J, Vigo A, Duncan BB, Falavigna M, Wendland EM, Campos MA, Schmidt MI. Impact of International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015, May;108(2):288-95.
 20. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2014;191:1655-60.
 21. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:969-74
 22. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, et al. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:307.
 23. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May; 8;358(19):1991-2002.

24. 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;33:676–82.
25. World Health Organization Guideline Development Group. WHO – Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO; 2013.
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee: Draznin B, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S232-S243.
27. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 2012;35:529–35.
28. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes *mellitus*: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 3:S173-211.
29. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet] Rastreamento e diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional no Brasil. 2017. Disponível em <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34278?show=full>. Acesso em 22 de janeiro de 2022.
30. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278–285
31. O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, Tenney BO. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1966;27:683-9. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 102(1):7
32. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1973; 116(7):901-904.
33. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Technical Report Series 646. Geneva: World Health Organization; 1980.
34. National Diabetes Data Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.

35. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S5-s10.
36. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;1;144(7):768-73.
37. Proceedings of the Third International Workshop Conference on Gestational Diabetes *Mellitus*; 1990 November 8-10; Chicago, Illinois; 1990.
38. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes *Mellitus*. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B161-7.
39. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. Geneva: World Health Organization; 1999.
40. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual das gestações de alto risco. 2011.
41. Gestação de Alto Risco: Manual Técnico, 5ª edição. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2012.
42. Savona-Ventura C, Vassallo J, Marre M, Karamanos BG; MGSD-GDM study group. A composite risk assessment model to screen for gestational diabetes mellitus among Mediterranean women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Mar;120(3):240-4
43. Cosson E, Benbara A, Pharisien I, Nguyen MT, Revaux A, Lormeau B, Sandre-Banon D, Assad N, Pillegand C, Valensi P, Carbillon L. Diagnostic and prognostic performances over 9 years of a selective screening strategy for gestational diabetes mellitus in a cohort of 18,775 subjects. *Diabetes Care*. 2013 Mar;36(3):598-603
44. Agarwal MM, Dhatt GS, Shah SM. Gestational diabetes mellitus: simplifying the international association of diabetes and pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2018–20.
45. Zhu WW, Fan L, Yang HX, Kong LY, Su SP, Wang ZL, Hu YL, Zhang MH, Sun LZ, Mi Y, Du XP, Zhang H, Wang YH, Huang YP, Zhong LR, Wu HR, Li N, Wang YF, Kapur A. Fasting plasma glucose at 24-28 weeks to screen for gestational diabetes mellitus: new evidence from China. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):2038-40.
46. Trujillo J, Vigo A, Reichelt, Duncan BB, Schimdt MI. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 322-326

47. Agarwal MM, Punnose J, Sukhija K, Sharma A, Choudhary NK. Gestational diabetes mellitus: using the fasting plasma glucose level to simplify the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups diagnostic algorithm in an adult South Asian Population. *Can J Diabetes*. 2017;S1499-2671(17):3074-6
48. Reyes-Muñoz E, Sandoval-Osuna NL, Reyes-Mayoral C, et al. Sensitivity of fasting glucose for gestational diabetes mellitus screening in Mexican adolescents based on International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a diagnostic accuracy study based on retrospective data analysis. *BMJ Open* 2018;8:e021617.
49. Hao M, Lin L. Fasting plasma glucose and body mass index during the first trimester of pregnancy as predictors of gestational diabetes mellitus in a Chinese population. *Endocr J*. 2017;64(5):561-569. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0359.
50. Li P, Lin S, Li L, Cui J, Zhou S, Fan J. First-trimester fasting plasma glucose as a predictor of gestational diabetes mellitus and the association with adverse pregnancy outcomes. *Pak J Med Sci*. 2019 Jan-Feb;35(1):95-100.
51. Sesmilo G, Prats P, Garcia S, Rodríguez I, Rodríguez-Melcón A, Berges I, Serra B. First-trimester fasting glycemia as a predictor of gestational diabetes (GDM) and adverse pregnancy outcomes. *Acta Diabetol*. 2020 Jun;57(6):697-703.
52. Rashidi H, Kalantari K, Shahbazian H, Nouhjah S. The relationship between fasting plasma glucose in the first trimester of pregnancy and the incidence of gestational diabetes in Iran. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jul-Aug;15(4):102193.
53. Zugaib M, Bittar R, Francisco R. protocolos Assistenciais 5ª edição ed. Atheneu, 2015.
54. Leon MG, Moussa HN, Longo M, Pedroza C, Haidar ZA, Mendez-Figueroa H, Blackwell SC, Sibai BM. Rate of Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy Outcomes in Patients with Chronic Hypertension. *Am J Perinatol*. 2016 Jul;33(8):745-50.
55. Mission JF, Marshall NE, Caughey AB. Pregnancy risks associated with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Jun;42(2):335-53.
56. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl. 1):S103-5.
57. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl. 1):S103-5.

58. van Montfort P, Scheepers HCJ, van Dooren IMA, Meertens LJE, Wynants L, Zelis M, Zwaan IM, Spaanderman MEA, Smits LJM. Adherence rates to a prediction tool identifying women with an increased gestational diabetes risk: An implementation study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Jul;154(1):85-91.

10 ANEXOS

Seguem tabelas com dados adicionais da população estudada a fim de facilitar as comparações com os achados dos pesquisadores citados na Discussão.

10.1 Antecedentes pessoais e familiares da população do estudo

Tabela 7- Antecedentes pessoais e familiares das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019

	Antecedente de macrossomia n (%)	Antecedente pessoal de DMG n (%)	Antecedente familiar de DM n (%)
Sim	47 (6,9%)	61 (9,0%)	364 (53,8%)
Não	630 (93,1%)	616 (91,0%)	313 (46,2%)
Total	677(100,0%)	677 (100%)	677 (100,0%)

n: número, DMG: diabetes *mellitus* gestacional, DM: diabetes *mellitus*.

10.2 Categorização da população do estudo quanto à idade maior ou igual a 35 anos

Tabela 8- Categorização da idade quanto à idade maior ou igual a 35 anos das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019

	Idade ≥ 35 anos n (%)
Sim	275 (40,6%)
Não	402 (59,4%)
Total	677 (100%)

n: número

10.3 Categorização da população do estudo quanto ao IMC pré-gestacional

Tabela 9- Categorização do IMC pré-gestacional das gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019

Categoria de IMC pré-gestacional	Pacientes com DMG diagnosticado pelo TOTG
	(n= 677) n (%)
IMC pré-gestacional < 25 kg/m ²	214 (31,6%)
IMC pré-gestacional ≥ 25 e < 30 kg/m ²	238 (35,2%)
IMC pré-gestacional ≥ 30 kg/m ²	225 (33,2%)
IMC pré-gestacional ≥ 30 e < 35 kg/m ²	128 (18,9%)
IMC pré-gestacional ≥ 35 kg/m ²	96 (14,2%)
IMC pré-gestacional ≥ 35 e < 40 kg/m ²	69 (10,2%)
IMC pré-gestacional ≥ 40 kg/m ²	27 (4,0%)

IMC: índice de massa corpórea, DMG: diabetes *mellitus* gestacional, TOTG: teste oral de tolerância à glicose; n: número, kg/m²: quilogramas por metro ao quadrado.

10.4 Presença de pelo menos um fator de risco para DMG na população do estudo

Tabela 10- Presença de pelo menos um fator de risco para DMG nas gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019

	Pacientes com pelo menos um fator de risco para DMG*
	n (%)
Sim	526 (77,7%)
Não	151 (22,3%)
Total	677 (100,0%)

DMG: diabetes mellitus gestacional, n: número.

*Idade ≥ 35 anos ou IMC pré-gestacional ≥ 35 kg/m² ou antecedente pessoal de diabetes *mellitus* gestacional ou antecedente pessoal de recém-nascido com 4000 gramas ou antecedente familiar de diabetes *mellitus*.

10.5 Valor da glicemia de jejum do teste de tolerância oral à glicose categorizado em menor que 78 mg/dL e menor que 80 mg/dL na população do estudo

Tabela 11- Valor da glicemia de jejum do TOTG categorizado em menor que 78 mg/ dL e menor que 80 mg/dL nas gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019

	GJ < 78 mg/dL no TOTG n (%)	GJ < 80 mg/dL no TOTG n (%)
Sim	79 (11,7%)	106 (15,7%)
Não	598 (88,3%)	571 (84,3%)
Total	677 (100%)	677 (100%)

GJ: glicemia de jejum, mg/dL: miligramas por decilitro, TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

10.6 Taxa de adolescentes (idade menor que 20 anos) na população estudada

Tabela 12- Taxa de adolescentes (idade menor que 20 anos) nas gestantes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019

Idade	Número (%)
Idade ≥ 20 anos	660 (97,5%)
Idade < 20 anos	17 (2,5%)
Total	677 (100,0%)

10.7 Valores da glicemia de jejum do teste de tolerância oral à glicose categorizados em < 92 e ≥ 92 mg/ dL nas gestantes adolescentes do estudo

Tabela 13- Valor da glicemia de jejum do TOTG categorizado em < e ≥ 92 mg/ dL nas gestantes adolescentes com diabetes gestacional diagnosticadas pelo TOTG– HC-FMUSP – São Paulo, 2012-2019

Valor da GJ do TOTG	Gestantes com idade < 20 anos
< 92 mg/dL	5 (29,4%)
≥ 92 mg/dL	12 (70,6%)
Total	17 (100,0%)

GJ: glicemia de jejum, TOTG: teste oral de tolerância à glicose; mg/dL: miligramas por decilitro.