



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – UFC  
FACULDADE DE MEDICINA  
PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA  
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**A MACROSSOMIA FETAL E OS NÍVEIS DE GLICEMIA PLASMÁTICA  
NO TOTG COM 75G EM GESTANTES – OBSERVAÇÃO DO  
ESTUDO BRASILEIRO DE DIABETES GESTACIONAL.**

**CRISTINA FIGUEIREDO SAMPAIO FAÇANHA**

**Fortaleza – Ceará  
2004**

**CRISTINA FIGUEIREDO SAMPAIO FAÇANHA**

**A MACROSSOMIA FETAL E OS NÍVEIS DE GLICEMIA PLASMÁTICA  
NO TOTG COM 75G EM GESTANTES – OBSERVAÇÃO DO  
ESTUDO BRASILEIRO DE DIABETES GESTACIONAL**

Dissertação submetida à coordenação do  
Curso de Mestrado em Saúde Pública da  
Universidade Federal do Ceará, como requisito  
parcial para obtenção do  
título de mestre em Epidemiologia e Saúde  
Pública

Orientador:  
Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Adriana Costa e Forti

Co-Orientador  
Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Maria Inês Schmidt

**Fortaleza – Ceará  
2004**

**A MACROSSOMIA FETAL E OS NÍVEIS DE GLICEMIA PLASMÁTICA NO TOTG  
COM 75G NA GESTAÇÃO – OBSERVAÇÃO DO ESTUDO BRASILEIRO DE  
DIABETES GESTACIONAL**

Dissertação submetida à coordenação do Curso de Mestrado em Saúde Pública da  
Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do  
título de mestre em Epidemiologia e Saúde Pública

---

**Cristina Figueiredo Sampaio Façanha**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM \_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE 2004

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Adriana Costa e Forti – Orientadora  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Inês Schmidt  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior  
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Terezinha do Menino Jesus Leitão Silva  
Universidade Federal do Ceará

“Todo desejo é criado por algum desejo passado.

A cadeia do desejo nunca termina. Ela é a própria vida.

Não considere nenhum desejo inútil, ou errado;

um dia cada um deles será realizado.

Os desejos são sementes que esperam um momento propício para germinar.

A partir de uma única semente de desejo,

Florestas inteiras se desenvolvem.

Acalente cada desejo do seu coração, por mais trivial

que ele possa parecer .

Um dia esses desejos triviais o conduzirão a Deus. “

Deepak Chopra

## **Dedicatória:**

Aos meus filhos,

Fernando Neto, que realizou o meu maior desejo: Ser mãe!

O meu Arthur, a quem desejo ensinar a arrancar sua espada da pedra;

Luis Otávio, que me faz desejar tanto e tão mais da vida!

Ao meu marido Fernando, junto do qual,  
a partir de uma semente de desejo  
construímos uma floresta inteira:  
a nossa família.

## **Agradecimentos Especiais**

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriana Forti, minha amiga, quase mãe. Ela me ensinou que os limites dos nossos desejos nós mesmos é que colocamos. O seu exemplo me faz desejar crescer sempre mais, como profissional e como pessoa.

Ao Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima, uma surpresa das boas que a vida me mostrou. Compactuou comigo como se fosse seu, do desejo de ver este trabalho realizado.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Inês Schimidt e sua família, que receberam em sua casa, com tanto carinho, esta peregrina em busca da realização de um desejo, dividindo conhecimentos e ensinando caminhos para que isto se tornasse realidade.

A vocês eu desejo, de todo o coração, que a vida multiplique estes dons que vocês generosamente dividem com os outros.

### **Agradecimentos:**

A minha mãe, Sandra Figueiredo, o grande presente que Deus me deu; que semeou em minha alma uma fonte inesgotável de desejos.

Ao meu pai, meu herói, Raimundo Porfírio que me ensinou que para vencer é preciso desejar; e muito!

Ao meu avô Porfírio( *In memoriam*), com quem aprendi desde muito pequena que os desejos existem para serem realizados.

Ao meu avô, Ernesto, em quem vejo a vida recomeçar num desejo, ao segurar em seus braços o 10º bisneto, o meu Luis Otávio.

Às minhas avós, Dalva e Albetiza, com personalidades tão distintas, mostrando com exemplos de vida que não existem bons ou maus desejos, mas atitudes que tomamos para realiza -los.

À minha eterna amiga Maria Amélia de Faria Brandão, com quem posso sonhar acordada sobre aqueles desejos irrealizados, que nos fazem viver.

Aos professores do Mestrado em Epidemiologia e Saúde Pública da UFC em especial nas pessoas da Dra Márcia Gomide da Silva Melo e Dr Ricardo José Soares Pontes , pelas transformações que fizeram em mim, tornando-me apta à realização deste desejo.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Terezinha do Menino Jesus Leitão Silva que gentilmente aceitou contribuir, com sua experiência, para que este desejo fosse realizado.

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior que desde a infância é meu cúmplice na realização dos desejos da vida.

Aos colegas do Mestrado, - Eveline, Isabel, Ana Ecilda, Lício - entre outros que participaram comigo desta caminhada em busca da realização de um desejo.

À Zenaide, secretária do Mestrado, que está sempre bem disposta a participar dos desejos de todos.

Ao amigo e médico Helvécio Feitosa, que compartilha com entusiasmo deste desejo de oferecer cuidados cada vez melhores para as gestantes com diabetes.

O caminho para a realização de um desejo está sempre cheio de outros peregrinos também em busca dos seus desejos. Eles se ajudam uns aos outros. Neste caminho, tive a honra de cruzar com pessoas maravilhosas como Dr<sup>a</sup> Eni Paula Pessoa, do CIDH, Eliana Wendland e Professor Sotero, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que me ajudaram com sua experiência nos dados do EBDG; Os colegas de trabalho Aline Garcia, Ana Elisabete Marinho, Rita Senna, Rita Muniz, Maria José, Graça, Vaneska, Roseane, Viviana, Fernando, Henrique e todo o *staff* do CIDH, que não pouparam esforços para afastar as pedras do meu caminho.

Às gestantes do EBDG e a tantas outras do ambulatório de diabetes e gravidez, que me fazem desejar saber sempre mais, por seus filhos e outros que viram.

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico - (FUNCAP), pela contribuição financeira para a realização deste desejo.

Aos meus irmãos, Fernando, Márcio, Leonardo, Cíntia, Clarissa, Lia, e às quase-irmãs Érica e Maria Cláudia, que estão sempre dispostos a ajudar, e com quem eu desejo comemorar a realização deste e de outros desejos que virão.

E finalmente a minha equipe de apoio, Eliete Alves, Maria Benedita Gomes, Erandi, Celeste Andrade Sousa e tantos outros que cuidam da minha floresta enquanto vou ao mundo em busca da realização de mais desejos.

## SUMÁRIO

	<b>Pág.</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
1.1 Diabetes melito na Gestação	15
1.2 Macrossomia fetal	23
1.3 A Glicemia materna e a macrossomia fetal	27
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>33</b>
2.1 Geral	34
2.2 Específico	34
<b>3 MÉTODOS</b>	<b>35</b>
3.1 O Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional	36
3.2 Definição da Amostra do Estudo	39
3.3 Medidas de Desfecho	39
3.3.1 Teste oral de tolerância à glicose (TOTG - 75g)	39
3.3.2 Macrossomia Fetal	41
3.4 Questões éticas	41
3.5 Análise estatística	42
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>43</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>54</b>
<b>6 CONCLUSÕES</b>	<b>64</b>
<b>7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>67</b>

## LISTA DE TABELAS

	<b>Pág.</b>
1. Tabela 1 – Características (média ± DP) das gestantes entre 20 e 48 anos, estudadas e excluídas, durante o EBDG, 1991 a 1995	44
2. Tabela 2 - Distribuição das glicemias do TOTG do grupo de 3.942 gestantes do EBDG	45
3. Tabela 3 - Descrição dos diversos pontos percentuais de distribuição das glicemias nos três tempos do TOTG.	45
4. Tabela 4 - Distribuição das glicemias de jejum, 1 hora e 2 horas no TOTG segundo a ocorrência de macrossomia	46
5. Tabela 5 - Incidência de Macrossomia em diferentes percentuais de glicemia em jejum, 1 hora e 2 horas no TOTG das gestantes que participaram do EBDG incluídas neste estudo.	47
6. Tabela 6 - Sensibilidade e especificidade da glicemia em jejum no TOTG na discriminação da presença (N=384) e da ausência (N=3.558) de macrossomia	51
7. Tabela 7 - Sensibilidade e Especificidade da Glicemia de 1 hora no TOTG na discriminação da presença (N=384) e da ausência (N=3.558) de macrossomia	52
8. Tabela 8 - Sensibilidade e especificidade da Glicemia de 2 horas no TOTG na discriminação da presença (N=384) e da ausência (N=3.558) de macrossomia	52
9. Tabela 9 - Sensibilidade e especificidade de vários pontos de corte nos percentuais de distribuição da glicemia do TOTG na gestação, para discriminar a ocorrência de recém-nascidos com macrossomia (N=384) de recém-nascidos com peso adequado para idade gestacional (N=3.558).	53

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1A - Procedimento para o rastreamento do diabetes gestacional	22
Figura 1B – Procedimento para o diagnóstico do diabetes gestacional	22
Figura 2- Incidência de macrossomia nos diversos percentuais da glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas do TOTG.	48
Figura 3- Análise por intermédio da curva ROC, da sensibilidade e 1-especificidade da glicemia de jejum no TOTG tendo a macrossomia como desfecho	49
Figura 4 - Análise, por intermédio da curva ROC, da sensibilidade e 1-especificidade da glicemia de 1 hora no TOTG tendo a macrossomia como desfecho	50
Figura 5 - Análise, por intermédio da curva ROC, da sensibilidade e 1-especificidade da glicemia de 2 hora no TOTG tendo a macrossomia como desfecho	51

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	-American Diabetes Association
AIG	-Adequado para a idade gestacional
ATGG	-Alterações na tolerância a glicose na gestação
Curva ROC	-Receiver Operator Characteristic curve
CV	-Coeficiente de variação
DM	-Diabete melito
DM Tipo 1	-Diabete melito tipo 1
DM Tipo 2	-Diabete melito tipo 2
DMG	-Diabete melito gestacional
DP	-Desvio-padrão
EBDG	-Estudo Brasileiro de Diabete Gestacional
IC	- Intervalo de confiança
IGG	- Intolerância a glicose na gestação
IMC	-Índice de massa corporal
N; n	-Número
NDDG	-National Diabetes Data Group
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OR	- “ <i>Odds ratio</i> ”
PC	-Perímetro cefálico
PT	- Perímetro torácico
RN	-Recém nascido
RR	-Risco relativo
TAGG	- Tolerância alterada a glicose na gestação
TDG	-Tolerancia diminuída a glicose
TNG	-Tolerância normal a glicose
TOTG	-Teste oral de tolerância a glicose
USG	-Ultra-sonografia
WHO	-World Health Organization

## RESUMO

Apesar das evidências de uma relação contínua entre a glicemia materna e o risco de macrosomia fetal, quando esta é utilizada como desfecho para validar o TOTG, padronizado recentemente com 75g de glicose durante a gestação, um ponto de corte que identifique um maior risco não está estabelecido. O EBDG - Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (1991 - 1995) que foi o maior estudo realizado sobre diabetes em nosso meio, validou o diagnóstico de DMG por critérios da OMS em relação a desfechos incluindo a macrosomia (SCHMIDT et al, 2001). O objetivo deste trabalho é estudar o comportamento das glicemias maternas nos tempos de jejum, 1 hora e 2 horas do TOTG, segundo critério da OMS, e a ocorrência de macrosomia fetal em uma coorte de 3942 mulheres que participaram do EBDG. A capacidade preditiva de macrosomia fetal para diversos pontos de corte de glicemia no TOTG foi avaliada em uma curva ROC (Receiver Operating Characteristic curve). Foi também realizada a investigação dos pontos de corte das glicemias nos tempos de jejum, 1 hora e 2 horas do teste, levando-se em consideração as propriedades de sensibilidade e especificidade de cada percentil em relação à macrosomia, assim como também o cálculo da sensibilidade e especificidade de ter pelo menos um, pelo menos dois ou os três valores acima dos diversos percentis de glicemia. Os resultados desta análise revelaram uma correlação estatisticamente significativa ( $p=0,000$ ) entre os valores de glicemia e a ocorrência de macrosomia nos três tempos do TOTG. A análise dos valores glicêmicos por meio da curva ROC, tendo a macrosomia como desfecho, demonstrou que, apesar de um aumento progressivo da prevalência de macrosomia com o aumento dos valores de glicemia, este aumento se faz de forma linear, não se encontrando um ponto de inflexão onde a partir do qual, identificamos um maior risco de ocorrência do desfecho. O poder discriminatório das curvas, tanto em jejum, como em 1 hora e duas horas é pequeno, com uma área sob a curva pouco maior do que 50% (Jejum: 557, IC: 527-588; 1 hora: 587, IC: 557-617); 2 horas: 574, IC: 544-604). Aplicando-se teste de tendência linear, observa-se novamente um incremento constante na prevalência da macrosomia com o aumento nos percentis da distribuição de glicemia, de forma a não existir um valor que discrimine o nascimento de um feto macrosômico. Conclui-se então que os valores de glicemia no TOTG tem uma relação estatisticamente significativa com a ocorrência de macrosomia, no entanto, não se observa um ponto de corte com valor diagnóstico que discrimine o nascimento de um feto grande para a idade gestacional de outro com peso adequado para a idade gestacional. Com estes dados, proveniente de uma coorte de reconhecida relevância estatística, o estudo pretende contribuir para que sejam estabelecidos critérios com sensibilidade e especificidade adequadas que definam preditores de desfechos clínicos na gestação.

## ABSTRACT

The relationship between maternal blood glucose and macrosomia has been an issue of controversy among different studies. In spite of the evidences that a linear and statistical significant association between maternal blood glucose and macrosomia do exist, no threshold glucose value has been identified as a major risk of this endpoint when using the 75g-OGTT in pregnancy. There are a lack of studies of statistical significance that clarify about the relationship between this test results and fetal growth. The aims of this study is to investigate the characteristics of maternal blood glucose on 75g – OGTT following the WHO criteria and an increased risk of large for gestational age infants in a cohort of 3942 women from the Brazilian Study for Gestational Diabetes (EBDG, 1991-1995). It has been the larger study about gestational diabetes that has been done in our Country and had validated the diagnostic of gestational Diabetes with the WHO criteria in relation to the endpoints such as macrosomia (SCHMIDT et al, 2001). A receiver-Operator characteristic (ROC) curve for the prediction of macrosomia were constructed for the fasting, one and two hours of 75-g glucose load values to determine the plasma glucose threshold value that yielded the highest combined sensitivity and specificity for the prediction of abnormal neonatal birth weight. An investigation about the proprieties of sensitivity and specificity of the cut points of glucose values on the test, distributed in terms of percentil was performed, and also these proprieties if having at least 1, at least two or the three values above certain percentil of the glucose values distribution. The results of these analyses had shown a statistical significant correlation between glucose values and macrosomia on the 75-g load (  $p=0,000$  ). The analyses of the TOTG-75g load values on ROC curve, with macrosomia as the end point , has shown no inflection point that discriminate a major risk of macrosomia. The discriminative power of the curve in fasting state, 1 hour and two hours is weak , as shown by the area under the curve of 0,557 for fasting (CI: 527-588); 0,587 for 1hour values,( CI: 557-617): and 0,574 ( CI: 544-604) for 2 hours. Using the linear tendency test of Fleiss, (Fleiss, 1981) a constant increment on the incidence of macrosomia was observed, as the cut point of glycemia goes up on the range of the percentiles of distribution of glucose values, in such a way that do not exist a threshold level of glycemia that discriminate between an infant with macrosomia from other with adequate weight for gestational age. This study intends to contribute with its data for the discussions about sensible and specific criteria that define predictor's end points in pregnancy.

## *INTRODUÇÃO*

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes melito é uma doença cada vez mais prevalente em nossa sociedade, sendo considerada a grande epidemia dos dias atuais nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. A prática de hábitos alimentares com dietas hipercalóricas, cada vez mais ricas em gorduras saturadas e pobres em fibras, associadas ao estilo de vida cada vez mais sedentário, são fatores importantes para um aumento na prevalência da obesidade. O excesso de peso da população e o estresse da vida moderna contribuem para que o diabetes se manifeste mais freqüentemente, inclusive em faixas etárias mais jovens.

O aumento da prevalência do diabetes melito, sua manifestação cada vez mais precoce, em faixas etárias mais baixas, bem como registros da ocorrência de gestações em idades mais avançadas, apontam a importância do diabetes como complicador da gestação, tema de grande estudo e nos últimos anos.

### 1.1 Diabetes Melito na Gestação

Quando a hiperglicemia é observada pela primeira vez durante a gestação, usa-se o termo diabetes melito gestacional (DMG), que é definido como a ocorrência de intolerância a glicose em graus variáveis, diagnosticada durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto (*4th International Workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus – 1998*). Esta definição aplica - se independente do uso de insulina ou modificação dietética como tratamento, e não exclui a possibilidade de que a intolerância a glicose tenha surgido antes da gestação ou concomitante a esta (*American Diabetes Association – ADA - Position Statement, 2004*)

A existência de um tipo especial de diabetes, que “ocorre apenas na gravidez, ausente em outros períodos”, foi descrita inicialmente por Duncan, em 1882, que relacionou esta manifestação do diabetes à “ocorrência de morte fetal e materna, podendo apresentar recorrência em algum período após a gravidez” (Apud HADDEN, 1998). O conceito de que glicemias um pouco mais elevadas seriam um

risco para a gestação surgiu por volta de 1940, com a publicação de estudos que sugeriam um aumento na mortalidade perinatal alguns anos antes do diagnóstico do diabetes clinicamente manifesto. Foi então introduzido o conceito de "pré-diabetes na gestação" (HADDEN, 1998). Em 1954 foi publicado o primeiro estudo prospectivo de diabetes na gestação, utilizando o teste de rastreamento de 1 hora com 50 gramas de glicose. Esta condição era então chamada de "metadiabetes gestacional" (HOET; 1954, appud HADDEN; 1998 ). Mais de um século depois de sua descrição, esta entidade tornou-se mais conhecida, com a denominação de diabetes melito gestacional (DMG).

Aproximadamente 7% das gestações são complicadas pela ocorrência de DMG, e sua prevalência varia na literatura de um a 14% das gestações, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados. Estima-se que 90% das mulheres que apresentam diabetes na gravidez tenham diabetes melito gestacional( DAMM et al. 1992)

Vários fatores contribuem para esta variação marcante na prevalência do DMG na literatura, incluindo diferenças na própria definição da doença, diversificados métodos de rastreamento, variados critérios diagnósticos, discrepâncias étnicas nas populações estudadas, e diferentes prevalências da diabetes nas diversas populações. Além do mais, como é difícil a distinção entre a diabetes gestacional e diabetes pré-existente não diagnosticado, a prevalência de DMG pode ser confundida em populações com alta prevalência de diabetes tipo 2 sub-clínico (KING,1998).

Em populações singulares, onde a prevalência da diabetes é muito elevada, como nos índios Pimas e Nauruans, a prevalência do DMG pode chegar a 22% (WHO, 1992). Nos Estados Unidos da América, a prevalência da diabetes gestacional varia entre 1 a 4% das gestações(COUNSTAN ; 1995).

A prevalência de alterações na tolerância a glicose na gestação no Brasil, estabelecida pelo do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), é de 7.6% das gestantes, segundo o critério de diagnóstico da Organização Mundial de Saúde

(WHO,1980,1985), que classificava, as alterações na tolerância a glicose na gestação em intolerância a glicose gestacional (IGG) e DMG; desta forma, a prevalência de DMG de 0,3% e de tolerância diminuída a glicose na gestação (TDGG) de 7,2% (REICHELT, 1996). O EBDG é um estudo de coorte, multicêntrico, realizado entre 1991 a 1995, conduzido em serviços de saúde de seis capitais brasileiras: Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus. Em Fortaleza a prevalência de alterações na tolerância a glicose gestacional é de 8,3%, incluindo casos de TDGG (8,25%) e diabetes gestacional (0,1%).(PAULA PESSOA, 1998).

A idade materna avançada, a obesidade, a multiparidade, a história familiar de diabetes, e antecedentes obstétricos adversos predis põem ao DMG. Com efeito, esses fatores, aumentam a prevalência de DMG (JANG et al, 1995), observando-se uma prevalência de 0,6% entre mulheres sem fatores de risco, enquanto que dentre aquelas com quatro ou mais fatores de riscos a prevalência de DMG chega a 33% (KING,1998 ). Na coorte do EBDG foi observado um aumento de 60% no *odds ratio* de DMG em mulheres que se encontravam no menor quartil de altura (  $\leq 151$ cm),( BRANCHTEIN et al; 2000).

O principal objetivo em diagnosticar DMG é detectar gestações de risco para a ocorrência de eventos perinatais adversos, como o óbito neonatal, a macrossomia, traumas de parto, alterações metabólicas neonatais e parto cesareano. Os dados da literatura são controversos quanto à eficácia de intervenções em reduzir estes riscos, e a validade de diagnosticar as alterações menores na tolerância a glicose na gestação.(TUFFNELL et al; 2003) Observações de que o DMG estaria associado com um risco aumentado de malformações fetais e mortalidade perinatal, estão mais relacionadas a um subgrupo de pacientes nos quais o diabetes já estava presente, porém não teria sido diagnosticado antes da gestação. Para avaliar a morbidade materna e neonatal relacionada a intolerância a glicose na gestação, Ostlund e colaboradores analisaram dados de 213 mulheres com IGG não tratadas e observaram que a proporção de parto cesareano era significativamente mais alta (OR:1,9; 95% IC 1,2-2,9), assim como a incidência de fetos grandes para a idade gestacional ( OR 7,3 ,95% IC 4,1-12,7) e também a taxa

de admissão em UTI neonatal (OR 2,0 95% IC 1,1-3,8) em comparação com um grupo-controle (OSTLUND et al. 2003). Com o objetivo de esclarecer o risco associado a graus menores de alterações no metabolismo da glicose da gestante, um estudo epidemiológico – o *HAPO Study* – pretende avaliar 25 mil gestantes quanto a tolerância a glicose e desfechos fetais. Os dados deste estudo provavelmente serão esclarecedores. (LOWE; 2002)

Pelo fato de o DMG constituir uma patologia assintomática e que pode levar a agravos importantes na saúde materno-fetal, desenvolveu-se programas de rastreamento que permitem identificar mulheres com alto risco de desenvolverem a doença. A posição das sociedades médicas e da OMS quanto a este rastreamento ainda é controversa, podendo ser indicado em todas as gestantes (universal), ou restrito a grupos de risco, conforme as necessidades e disponibilidade de recursos de serviço de assistência.

A Associação Americana de Diabete (ADA) recomenda que a avaliação do risco materno seja feita na visita inicial do pré-natal. Em mulheres caracterizadas como de alto risco - o que inclui obesas, antecedentes de DMG, presença de glicosúria, ou história familiar positiva para diabete - devem ser avaliadas assim que for possível. Se este teste inicial for negativo, estas devem ser novamente testadas entre a 24<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana da gestação. Gestantes com baixo risco não necessitam de rastreamento, mas esta categoria está restrita a gestantes com idade menor do que 25 anos, peso normal antes da gestação, pertencente a um grupo étnico com baixa prevalência de diabete, sem antecedentes pessoais ou obstétricos de risco e sem história de diabete na família. Aquelas que não se enquadram nestas duas categorias são classificadas como de médio risco, e devem ser rotineiramente testadas entre a 24<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana. (*American Diabetes Association – ADA - Position Statement, 2004*).

O rastreamento com glicose plasmática 1 hora após sobrecarga com 50g de glicose no momento da consulta é adotado em vários serviços, sendo recomendado pela ADA. Aqueles que optarem por esse procedimento, devem empregar o ponto de corte de 140 mg/dl para o rastreamento positivo. Neste caso, o teste identifica

80% das gestantes com GDM (ADA Position Statment; 2004). Alguns autores recomendam um valor mais baixo para o ponto de corte, de 135mg/dl cuja sensibilidade do teste chega a 98% (CARPENTER E COUNSTAN,1982).

O Grupo de Trabalho de Diabetes e Gravidez, a Sociedade Brasileira de Diabetes e o Ministério da Saúde, baseado nas recomendações da organização mundial de saúde (WHO, 1999), recomendam o rastreamento para todas as gestantes, independente de fatores de risco, de acordo com o algoritmo descrito na figura 1. Por questões de simplicidade, baixo custo e validade, sugere-se a glicemia de jejum como o teste de rastreamento, principalmente em populações de alto risco. (SCHMIDT et al, 2002)

Considerando-se que todo teste de rastreamento deve ter boa sensibilidade para identificar uma proporção mais alta de pacientes, há de se escolher um ponto de corte que apresente a melhor relação sensibilidade/especificidade para aquele diagnóstico. Um ponto de corte mais baixo da glicemia aumenta a sensibilidade, mas diminui a especificidade do teste, ou seja, mais pacientes deixam de ser diagnosticados. O ponto de corte da glicemia de jejum para o rastreamento positivo, foi estabelecido entre 85 a 90 mg/dl, dependendo das prioridades locais de cada serviço de saúde e dos recursos disponíveis para a detecção e tratamento do diabetes gestacional. A glicemia de 85mg/dl tem uma relação sensibilidade/especificidade de 90/20 %, com a opção de aumentar a especificidade, optando-se pois, pelo ponto de corte de 90mg/dl (Grupo de Trabalho sobre Diabetes e Gravidez,1997). Um resultado inferior a 85 ou 90mg/dl é considerado como rastreamento negativo. Um resultado maior ou igual a 85 ou 90mg/dl é considerado como rastreamento positivo, indicando a necessidade de um teste diagnóstico.

Não existe consenso entre as sociedades médicas quanto ao teste a ser utilizado para diagnóstico da diabete melito gestacional. Os mais difundidos são aqueles adotados pela ADA, e os critérios da Organização Mundial de Saúde, porém outros, baseados em diferentes critérios, como no cálculo da área sob a curva no teste de tolerância a glicose ( HANSON & KALLNER, 1984), na sobrecarga de

acordo com o peso do paciente ( Weiss appud Carpenter,1991), também são utilizados. Essa grande heterogeneidade de critérios dificulta muito a comparabilidade entre os diversos estudos.

O teste diagnóstico de 3 horas com 100g de glicose oral, interpretado de acordo com critérios de O'sullivan e Mahan (O'SULLIVAN E MAHAN; 1964), modificados por Carpenter e Coustan, é o teste recomendado pela ADA e Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia. Os seguintes pontos de corte são recomendados: jejum - 95mg/dl; 1h - 180mg/dl; 2h - 155mg/dl e 3h – 145mg/dl; dois ou mais valores devem ser estar acima dos pontos de corte para que o teste seja considerado alterado. Este teste é o mais difundido, e apresenta maior validação no que se refere a desfechos maternos e fetais (ADA Position Statment; 2004).

O IV Workshop de Diabetes Gestacional (1998) adota, para a sobrecarga com 75g de glicose os três pontos de corte de Carpenter e Coustan: jejum - 95mg/dl; 1h - 180mg/dl; 2h - 155mg/dl. Esses pontos de corte foram endossados pela “American Diabetes Association” – ADA, 2001 e reiterados pelo posicionamento da ADA de 2004.

No Brasil, o Grupo de Trabalho em Diabete e Gravidez – GTDG - segue recomendações da OMS, que preconiza o emprego do mesmo teste indicado para diabete fora da gestação - o TOTG com 75g de glicose de 2 horas, com medida da glicemia plasmática de jejum e 2 horas após a sobrecarga. O ponto de corte recomendado pelo GTDG para a glicemia de jejum é de 110mg/dl, e de 2 horas,de 140mg/dl. Glicemias em jejum iguais ou maiores do que 110mg/dl requerem confirmação imediata, o que é feito com a repetição da glicemia de jejum. Um segundo valor a partir de 110mg/dl, assegurado o jejum de 8 horas, define o diagnóstico de Diabetes gestacional. Para glicemias menores do que 110mg/dl, realiza-se então o teste padronizado. Para minimizar a variabilidade desse teste, ele deve ser aplicado de forma padronizada de acordo com as normas da Organização Mundial da Saúde, entre 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semanas de gestação. Se o rastreamento for positivo no primeiro trimestre ou a gestante apresentar vários fatores de risco, o teste diagnóstico pode ser realizado mais precocemente.

Para o diagnóstico da diabetes gestacional, a Organização Mundial da Saúde preconiza o uso das glicemias de jejum e de 2 horas no TOTG com 75g de glicose, empregando-se os mesmos pontos de corte utilizados fora da gravidez. O ponto de corte para o diagnóstico do diabetes gestacional baseado na glicemia de jejum é de 126mg/dl, e para a glicemia de 2 horas, é de 140mg/dl. (Report of the Expert Committee on the diagnoses and classification of diabetes mellitus. – 1998).

A tolerância à glicose fica normal após o parto na maioria das mulheres com DMG, todavia uma proporção significativa destas terá tolerância à glicose alterada, seja DM tipo 1, DM tipo 2, ou tolerância diminuída a glicose após o parto (DORNHORST et al, 1990). No estudo Clássico de O'sullivan e colaboradores, "*The Boston Gestation Diabetes Study*" foi observado uma prevalência de diabetes melito e IGT de 49% em mulheres com antecedentes de GDM versus 7% no grupo controle após 22-28 anos da gestação índice. (O'SULLIVAN et al; 1989). Avaliando o estado de tolerância a glicose em 178 mulheres que haviam sido acompanhadas durante o EBDG em Fortaleza (70 casos de DMG e 108 controles com tolerância normal a glicose) observou-se que a incidência do diabetes em 5 anos após a gestação foi de 8,6% para mulheres com IGG prévia, contra 6,5% nos controles. A incidência de tolerância diminuída a glicose foi de 37% no grupo com IGG prévio, contra 18,5% no grupo controle. Estas diferenças foram estatisticamente significativas (FERRAZ; 1999).

A ocorrência de diabetes melito gestacional, com freqüência esta associada à doença hipertensiva da gravidez, polihidrânio e distócias. As complicações para o feto incluem o risco aumentado de macrossomia e tocotraumatismos, distúrbios metabólicos como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipoglicemia neonatal, icterícia, policitemia, fenômenos tromboembólicos, síndrome da membrana hialina e morte intra-uterina nas últimas quatro a oito semanas da gestação. Dentre estas complicações a macrossomia é a mais freqüente.

## RASTREAMENTO DO DIABETES GESTACIONAL

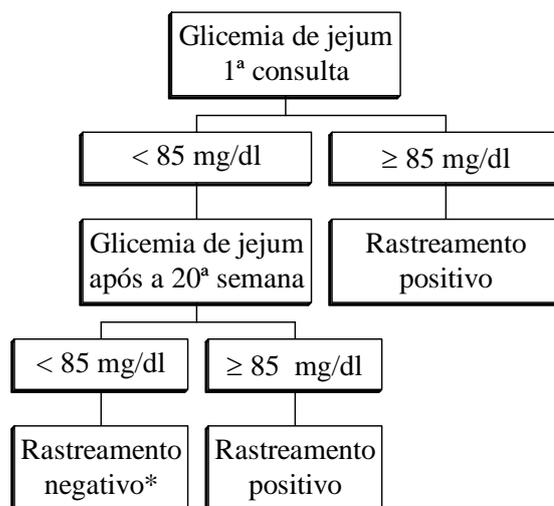


FIGURA 1. A - Procedimento para o rastreamento do diabetes gestacional

## DIAGNÓSTICO DO DIABETES GESTACIONAL

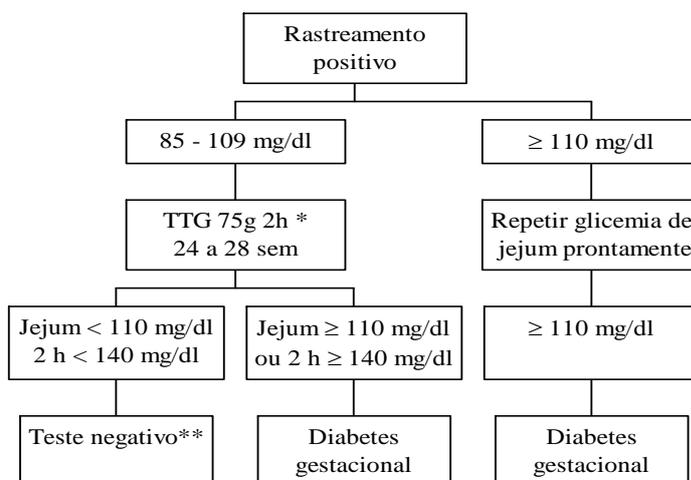


FIGURA 1. B - Procedimento para o diagnóstico do diabetes gestacional

\* Alternativamente, pode-se empregar o TTG 100g com os seguintes pontos de corte: jejum, 95mg/dl; 1h, 180mg/dl; 2h, 155mg/dl; 3h, 140mg/dl; dois ou mais valores alterados indicam diabetes gestacional.

\*\* Em caso de forte suspeita clínica, continuar a investigação clínica

## 1.2 Macrossomia Fetal

A macrossomia fetal tem conceituações diferentes na literatura, e a falta de uma definição universalmente aceita talvez seja o maior contratempo no estudo desta entidade, pois dificulta a comparação entre os diversos estudos.

A definição mais comumente aceita provavelmente é o peso ao nascer maior ou igual a 4000g (BOYD, 1983; FORSBACH; 1988; MODANLOU; 1980), que se aproxima do percentil 90 na 40ª semana. Outros autores consideram o peso de 4500g como o ponto de corte relacionado aos riscos da macrossomia. (CHATFIELD J. 2001). Apesar da medida do peso absoluto ser mais fácil de determinar, falha por não considerar a influência da idade gestacional. Quando definimos a macrossomia baseando-se na relação do peso ao nascer acima do percentil 90 para a idade gestacional (LUCHENCO et al. 1963 apud SACKS, 1993), é solucionado parte deste problema; no entanto, o peso ao nascer também pode variar de acordo com a etnia e diferenças geográficas (USHER; 1969, BRENNER; 1976; apud SACKS, 1993). Acresce o fato de que dados normativos usados em uma população poderiam não ser os mesmos que definem normalidade em outra.

O índice ponderal, definido como a relação entre 100 vezes o peso e o cubo do comprimento de um recém-nascido, é uma medida relativamente livre de raça sexo ou idade gestacional. Outra medida alternativa seria o índice de simetria fetal, definido como a relação entre o peso e o comprimento, sendo cada uma delas dividida pelo percentil 50 do peso e altura (SACKS 1993). Estes índices, apesar de terem cálculos difíceis, permitem uma comparação racional de dados derivados de populações diferentes.

Outro aspecto importante da macrossomia é quanto a sua proporcionalidade. Define-se macrossomia proporcional os casos que apresentam índice ponderal normal, e desproporcional quando o índice ponderal se encontra acima do percentil 90th (LUBCHENCO L.O. 1966; SACKS, D. A. 1993). A macrossomia desproporcional está especificamente relacionada com gestações

diabéticas, e apresenta maior risco de complicações neonatais (BALLARD et al 1993).

A macrossomia pode ainda ser classificada em constitucional, que representa apenas uma tendência genética para crescer. Estes fetos têm crescimento proporcional, acima do percentil 90 para a idade gestacional, já observado no segundo trimestre da gestação, e continuam a seguir a própria curva de crescimento antropométrico proporcional durante a gestação. Outra forma é a macrossomia metabólica, que representa uma fetopatia resultante do metabolismo anormal da glicose. Este feto é caracterizado por aumento da circunferência abdominal, por acréscimo de tecido adiposo, hepatomegalia, esplenomegalia e cardiomegalia, com circunferência cefálica normal. (LANGER et al, 1991).

Um estudo do Departamento de Pesquisas Epidemiológicas perinatais da Aarhus University, Aarhus (Dinamarca), observa que houve aumento significativo do peso fetal na década de 1990 a 1999, que não é explicado apenas por mudanças em procedimentos clínicos. Acreditam os autores que isto possa estar relacionado com mudanças no estilo de vida dos pais (ORSKOU et al, 2001).

A incidência de macrossomia varia na literatura de acordo com a população estudada, e conforme sua definição. O peso fetal acima de 4.000g ocorre em aproximadamente 10% de todas os recém-nascidos do sexo masculino a termo, na Europa (DORNHOST et al; 1998). Já a ocorrência de feto acima de 4.500g ocorre em 1% destas populações. Em gestações de mães diabéticas, a ocorrência de macrossomia reportada na literatura é de 20 a 32% .(HOUCHANG et al. Appud REECE et al, 1995). Na prole do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), a incidência de macrossomia definida como um peso fetal acima do percentil 90 para idade gestacional foi de 9,7% (SCHMIDT et al; 2001).

A morbimortalidade perinatal aumenta em recém-nascidos com mais de 4kg. A mortalidade perinatal está em torno de 0,49% e a taxa de morbidade de 11,4% quando os infantes pesam mais que 4.000g; a mortalidade perinatal quando o

peso é de 4.500g, é cinco vezes maior que no recém nascido de peso normal (REECE; 1995).

A macrossomia tem uma etiologia complexa e multifatorial. Jolly e seus colaboradores, analisando fatores de risco para macrossomia e suas conseqüências clínicas em 350.311 gestações, observaram que esta seria mais freqüente em mulheres obesas, mais velhas e diabéticas, e que estaria relacionada com um aumento significativo na morbidade materna e neonatal (JOLLY et al; 2003).

Fatores demográficos, genéticos, a antropometria materna e paterna, e o metabolismo materno estão relacionados com o crescimento fetal intra-útero. Vários desses fatores são excelentes preditores do peso ao nascer, como o peso materno pré-gravídico e o ganho de peso na gestação; outros, apesar de estatisticamente significativos, explicam apenas uma pequena parcela de variação no peso ao nascer. (CATALANO P.M., KIRWAN J. P. 2001).

No primeiro trimestre da gestação, os fatores genéticos são os principais determinantes do crescimento fetal. No terceiro trimestre, porém, outros fatores se tornam mais importantes, como fatores nutricionais, metabólicos e ambientais; a adequação de nutrientes para o feto, determina um aumento de 1,6 a 3,2kg durante o ultimo trimestre. No decurso destes meses, a taxa de crescimento do feto de mãe diabética é mais susceptível a alterações sendo também neste período, que devem ser encontradas as causas básicas da macrossomia (SUSA & LANGER ; 1995 )

Utilizando um modelo de regressão linear, Patrick M. Catalano, e John P. Kirwan, relacionaram em ordem decrescente os seguintes fatores de maior relevância no peso fetal: idade gestacional, ganho de peso na gestação, peso pré gravídico, sexo do RN e paridade. Estes fatores foram responsáveis por uma variação de 29% do peso ao nascer. Esse estudo também observou diferentes determinantes para a massa magra e a massa gordurosa fetal, sendo o sexo masculino o principal determinante da massa magra, seguido da idade gestacional, ganho de peso da mãe durante a gestação, peso pré-gravídico e altura paterna. Estas variantes foram responsáveis por 30% da variação da massa magra. Quanto à

massa gordurosa, o principal determinante encontrado pelos autores foi a paridade, seguido pela idade gestacional, ganho de peso da mãe e sexo fetal, responsáveis por 17 % desta variação. A sensibilidade materna à glicose no último trimestre da gestação explicou apenas 7% da variação da massa gordurosa fetal.

No mesmo trabalho foi observado também que o ganho de peso materno tem uma correlação importante com o peso fetal em mães com tolerância normal a glicose, mas esta relação não foi significativa em mães com IGT ou DMG. Observou-se que o ganho de peso na mãe estaria mais relacionado com o peso fetal em mães magras, mas não em mães com obesidade pré-gravídica. (Catalano and Kirwan, 2001).

Outro fator materno que tem um papel importante no crescimento fetal é a circulação uteroplacentária: se os nutrientes e o oxigênio não são adequadamente fornecidos para o feto, o crescimento fetal fica prejudicado (GELIS et al; 1959). O diabetes melito na gestação, principalmente se presente antes da gestação, pode afetar a circulação uteroplacentária, secundário a uma vasculopatia, o que está relacionado com a ocorrência de restrição no crescimento intra-uterino e provavelmente a morte intra-uterina, em fetos de gestantes com diabetes prévio. Alterações na arquitetura placentar, com hipo ou hiper-ramificações do vilos terminal é um fenômeno bem conhecido em gestações diabéticas, relacionando-se a hiperglicemia crônica. O tamanho da placenta e o aumento da área vilosa estão relacionados com um aumento no crescimento fetal (MOLTENI RA, et al. 1978).

A concentração plasmática de glicose, triglicérides, ácidos graxos livres, em particular alanina, serina e isoleucina, também influenciam o desenvolvimento antropométrico fetal, estando relacionados com a macrossomia, particularmente em fetos de mães diabéticas.

### **1.3 A glicemia materna e a macrosomia fetal**

Pedersen propôs a hipótese de que a hiperglicemia materna resultaria em hiperglicemia fetal com hipersecreção de insulina e hiperinsulinemia fetal, com subsequente hipertrofia de tecidos fetais sensíveis à insulina. Esta hipótese ficou conhecida como “Hipótese da Hiperglicemia – Hiperinsulinemia”, baseada no estudo das concentrações materno-fetais de glicose e confirmada pelo achado de hipertrofia de ilhotas pancreáticas e hiperplasia de células beta no recém-nascido (PEDERSEN; 1954). Com o reconhecimento de que outros nutrientes também estão elevados na mãe diabética e no feto, e que estes estimulam a hipersecreção pancreática fetal, a hipótese de Pedersen foi modificada, mas continua amplamente aceita (SCHWARTZ R et al 1990).

A relação entre a ocorrência de hiperglicemia na gestação e a macrosomia tem sido muito discutida em várias publicações. No EBDG a associação da macrosomia com a glicemia foi analisada por Schmidt e colaboradores. Esses autores demonstraram que, após ajuste para os efeitos da idade, obesidade e outros fatores de risco, o diagnóstico de DMG por critérios da OMS, prediz um risco aumentado de macrosomia (1.45, 1.06-1.95). (SCHMIDT et al; 2001).

Em mulheres com tolerância normal a glicose na gestação (TOTG normal por critérios do National Diabetes Data Group), Tallarigo e colaboradores observaram incidência crescente de macrosomia com o aumento dos valores de glicemia de duas horas no TOTG, mostrando assim uma relação direta entre a glicemia de duas horas e a macrosomia mesmo em pequenos graus de hiperglicemia materna (TALLARIGO et al, 1986).

Em mulheres com pelo menos um valor de glicemia alterado no teste de rastreamento, foi observado um risco aumentado de macrosomia.(LEIKIN, et al 1987). Em um estudo de Khan, e colaboradores, (KHAN ET AL, 1994), foi observada uma relação linear entre os níveis de glicemia no teste de rastreamento e macrosomia em mulheres com tolerância normal a glicose. Algumas publicações,

porém, não conseguiram demonstrar relação significativa entre o DMG e a ocorrência de macrosomia, como nas publicações de Forsbach, Contreras-soto, Fong, Flores & Moreno (FORSBACH, et al; 1998) e Lucas e colaboradores (LUCAS et al; 1993), ou com o peso fetal ( CATALANO et al.; 1993). Em um estudo observacional, caso-controle, com 209 macrosômicos e 791 controles, Verma e colaboradores encontraram uma associação entre a macrosomia fetal e níveis mais altos da média de glicemia em jejum e 2 horas pós prandiais no terceiro trimestre em gestantes com DMG tratadas. O significado clínico desta diferença (0,6 mmol/l), porém, é duvidosa (VERMA et al; 1997).

Patrick Catalano e colaboradores avaliaram a composição corporal e medidas antropométricas de 195 recém-nascidos de mães com DMG e 220 crianças de mães com tolerância normal à glicose e observaram que não houve diferença significativa no peso ao nascer nem na massa magra dos dois grupos, mas a prole de mães com DMG apresentou um aumento significativo das medidas de pregas cutâneas ( $p= 0,001$ ) e da massa gordurosa quando comparada às outras crianças ( $p= 0,002$ ); (CATALANO, 2003).

Vários estudos clínicos demonstram que fetos grandes estão relacionados a pequenos graus de hiperglicemia. Em mulheres com apenas um rastreamento positivo (glicemia > 140mg/dl) e teste de tolerância a glicose normal, já se observa um aumento significativo na taxa de macrosomia, como foi observado nos trabalhos de Talarigo et al;(1986), Berkus & langer,(1993) Pettit(1991 ), Sacks ( 2001),dentre tantos outros que poderíamos citar.

Em um estudo de coorte, analítico, prospectivo, com 4270 gestantes com idade superior 24 anos, submetidas a um teste de rastreamento do diabetes na gravidez, com 50g de glicose, e ao teste para diagnóstico com 100g, segundo o protocolo do “National Diabetes Data Group”, Mathew Sermer e colaboradores encontraram na análise de 3637 pacientes deste grupo sem o diagnóstico de DMG uma relação gradual entre os valores de glicemia no TOTG e desfechos adversos, incluindo a macrosomia. Com este trabalho os autores confirmam que um valor anormal no TOTG já é um preditor independente de macrosomia (glicemia de 2h no

TOTG >165mg/dl, OR: 1,6, IC : 0,8 – 3,0; p= 0.027; Glicemia de 1h no TOTG > 141mg/dl, Odds Ratio :1,3; IC :1,1 – 1,5; SERMMER et al, 1995).

Em San Antonio, Texas, em um estudo com 764 pacientes com diagnóstico de diabetes gestacional no TOTG 100g, segundo o protocolo do “National Diabetes Data Group”, Berkus e Langer observaram que um ou mais valores alterados foram associados com aumento comparável na incidência de RN grandes para a idade gestacional, em pacientes com controle clínico insatisfatório (BERKUS & LANGER, 1993). Este resultado foi diferente do encontrado por outros autores, como em uma avaliação feita por Michela Grendhammer e colaboradores, que, analisando dados de 152 gestantes, em Innsbruck, Áustria: Em gestantes com apenas um valor alterado foi encontrado aumento significativo de outros fatores de morbidade materno-fetal, mas não de macrosomia. Um percentual significativamente elevado de macrosomia foi observado em filhos de mães com três valores alterados no TOTG em relação aos controles (45,8% em mulheres com três valores alterados versus 22,9% no grupo-controle,  $p < 0.039$ ). ( GRENDHAMMER et al, 2003).

No estudo de Jens A. Svare e colaboradores (SVARE A. 2001) em Glostrup, Dinamarca, com a participação de 327 mulheres com DMG e 295 com tolerância normal a glicose, por critério da OMS, foi encontrado um aumento na incidência de macrosomia, porém não significativa em relação aos controles (8% versus 2%,  $p = 0,07$ ).

Com o objetivo de investigar os efeitos da hiperglicemia materna nos desfechos da gestação sem a influência da obesidade materna ou da idade, Jang e colaboradores (JANG, H. 1997) compararam desfechos perinatais em 65 mulheres com DMG e 153 gestantes com tolerância normal a glicose, pareadas por idade, altura e peso pré-gravídico, em uma população de baixa prevalência de obesidade materna, em Seul, Coréia. Neste estudo observaram que o metabolismo da glicose materna estava significativamente associado com a hiperinsulinemia fetal e crescimento fetal excessivo nesta população.

Em publicação recente, Xilin Yang e colaboradores analisaram dados de uma população de 174 gestantes chinesas com o diagnóstico de diabetes gestacional por critérios da OMS, comparando-as a 302 gestantes com tolerância normal à glicose, e observaram que os valores de glicose no teste de rastreamento inicial ( $P < 0.0001$ ), o ganho de peso materno ( $P < 0.0001$ ) e a idade gestacional no parto foram determinantes do peso fetal quando controlados para a idade materna, índice de massa corpórea pré-gravídico, baixa estatura materna e outros fatores. Tanto o diagnóstico do diabetes gestacional como um teste de rastreamento positivo com TOTG normal foram preditores de macrossomia, descrita como o peso ao nascer  $> 4.000\text{g}$ ; portanto, um valor de glicose mais no teste de rastreamento foi preditor de macrossomia no referido estudo, independentemente do diagnóstico de DMG (YANG et al, 2004).

Em um estudo prospectivo realizado por Langer e Mazze, em Bronx, Nova York, onde foram seguidas 246 gestantes com o diagnóstico de DMG por critérios do NDDG, não foi observada relação entre os valores encontrados no teste diagnóstico e desfechos fetais, incluindo a macrossomia. Neste grupo, a morbidade foi relacionada ao grau de controle da glicemia ambulatorial no tratamento (LANGER & MAZZE; 1988).

Diante dos dados da literatura mundial aqui referido, com análise de populações distintas e diferentes critérios de diagnóstico, tanto da tolerância à glicose na gestação, quanto da macrossomia fetal, consideramos evidente uma relação de significância estatística entre a glicemia materna e o peso fetal, independente de outros fatores que influenciam este último. Consideramos também que a caracterização desta relação, principalmente em termos quantitativos não está bem estabelecida, e isto se deve, não somente a falta de uma definição de consenso entre os diversos autores quanto a critérios de definição das principais variáveis, mas também à carência de estudos com uma base de dados de significância estatística, desenhados para este fim.

A macrossomia fetal está associada a complicações potencialmente sérias como as distócias, o aumento do índice de parto cesariana e da morbidade materna

e fetal. O aumento do tamanho do feto é por si um fator de risco para o binômio materno-fetal, relacionando-se com o aumento de incidência de trauma de parto, hipóxia neonatal, aspiração de mecônio e complicações metabólicas, independentemente do diagnóstico de alterações de glicose na gravidez. Quanto a complicações tardias, estes pacientes se encontram em maior risco para o desenvolvimento de obesidade na adolescência, dislipidemia, diabetes e síndrome metabólica, sendo de relevância o estabelecimento precoce de fatores preditivos desta entidade para a prevenção de morbidades.

Haja vista os riscos maternos e fetais relacionados com a macrosomia, e que esta entidade, é passível de ser precocemente diagnosticada e prevenida, por meio de controles e cuidados pré-natais adequados e insulino-terapia (NELSEN et al, 1986), a literatura despertou para a necessidade de encontrar formas precoces de prever a sua ocorrência. Com o advento da ultra-sonografia obstétrica, a estimativa do peso fetal, efetuada por profissionais experientes, é um parâmetro diagnóstico de grande valor no acompanhamento pré-natal. Infelizmente o grau de precisão da estimativa do peso fetal usando fórmula-padrão em fetos macrosômicos é significativamente menor em fetos de mães diabéticas quando comparado com aqueles de mãe não diabéticas ( $P < 0.01$ ); e isto ocorre pelo crescimento desproporcional, com aumento na adiposidade no tronco encontrado nestas crianças. (WONG S.F. et al, 2001).

A literatura tem demonstrado uma boa acurácia na medida da circunferência abdominal por ultra-sonografia em diagnosticar macrosomia, que deve ser efetuada na 28ª semana. Nos fetos com circunferência abdominal acima do percentil 75, sugere-se a introdução da insulino-terapia para a prevenção da macrosomia (ROSSI et al; 2000).

A macrosomia fetal é uma condição clínica importante cuja predição é ainda inconclusiva. A glicemia prediz sua ocorrência, mas a acurácia de seus pontos de corte hoje empregados é discutível. O objetivo deste estudo é avaliar as propriedades da glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas, do teste de tolerância a glicose na gestação, aplicado segundo critérios da organização mundial de saúde;

especificamente pretende-se testá-la contra a ocorrência de recém nascidos grandes para a idade gestacional, definida como o peso ao nascer acima do percentil 90. Com isto, pretende-se contribuir para a caracterização da relação existente entre a glicemia materna e o peso fetal. Para tanto, será usada a base de dados da coorte de 5.564 gestantes acompanhadas durante o Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), um estudo com significância estatística reconhecida na literatura mundial (PETTIT, 2001), que validou a relação da glicemia materna no teste diagnóstico por critérios da OMS, com a macrosomia fetal, independentemente de outros fatores contribuidores deste desfecho. A glicemia é um exame simples, de baixo custo e acessível mesmo em locais onde os recursos financeiros em saúde são escassos.

*OBJETIVOS*

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Avaliar a capacidade da glicemia materna, medida em teste oral de tolerância à glicose com 75g nos tempos de jejum, 1 hora e 2 horas, de predizer o desenvolvimento de macrossomia fetal.

### **2.2 Específicos**

- Descrever a curva de associação entre glicemias maternas (decis da distribuição) e macrossomia fetal ( Recém-nascido acima do percentil 90 da distribuição do peso ao nascer por idade gestacional).
- Avaliar as propriedades diagnósticas (sensibilidade e especificidade) e curvas ROC de vários percentis das glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas na predição da macrossomia fetal.

*MÉTODOS*

### **3 MÉTODOS**

Neste estudo, foram avaliados dados de gestantes que participaram do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), um estudo multicêntrico realizado no período de maio de 1991 a agosto de 1995 em seis capitais brasileiras: Porto Alegre (Centro de Coordenação), São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus.

#### **3.1 O EBDG - Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional**

O objetivo geral do EBDG foi avaliar a tolerância à glicose na gestação em mulheres que faziam o seu atendimento obstétrico dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), em relação a critérios diagnósticos, à prevalência, a fatores de risco, à incidência de complicações obstétricas e neonatais e a fatores prognósticos.

O EBDG é um estudo de coorte e se compõe de quatro fases:

Fase I – arrolamento das gestantes, com idade igual ou superior a 20 anos, que estivessem entre a 21<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana da gestação e que não apresentassem diabetes antes da gravidez.

Nesse período, foi realizada uma entrevista, foram tiradas medidas antropométricas que incluíam peso, altura e pregas cutâneas. e feito um teste oral de tolerância a glicose com 75g, entre a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semana de gestação, de acordo com o procedimento proposto pela Organização Mundial de Saúde.

O questionário da Fase I compreende 52 questões, entre perguntas abertas e fechadas, que abordam sobre o arrolamento, englobando dados cadastrais da gestante, idade, exclusão do diabetes melito, data da última menstruação, altura uterina, ecografias, e suas respectivas datas, com idades gestacionais através da data da última menstruação altura uterina e ecografia, estimadas para o dia do arrolamento.

A idade gestacional foi avaliada de acordo com critério hierarquizado, baseado em três parâmetros - ecografia obstétrica, data da última menstruação e última altura uterina medida pelo obstetra no dia do arrolamento ou por ocasião da consulta imediatamente anterior ao arrolamento. Caso a gestante tivesse uma ecografia anterior, a idade gestacional determinada por este exame era utilizada como critério de inclusão (1º nível hierárquico). Se não houvesse ecografia, a idade gestacional era calculada a partir da data da última menstruação e da medida da altura uterina. Quando ambos os resultados estivessem entre 21 e 28 semanas de gestação, a paciente era incluída no estudo (2º nível hierárquico), com a tentativa de conseguir ecografia obstétrica nos casos em que a diferença entre os dois resultados fosse maior do que 14 dias. Quando apenas um dos resultados estivesse entre a 21ª e 28ª semana de gestação, a paciente era arrolada (3ª nível hierárquico), com a tentativa de se conseguir ecografia em todos os casos. A realização da ecografia obstétrica após o arrolamento tinha como objetivo possibilitar um cálculo mais preciso da idade gestacional dessas gestantes durante a análise dos dados.

As entrevistas ambulatoriais foram realizadas através de um questionário padronizado. Constam de questões sobre antecedentes ou morbidade obstétrica, fetal, neonatal e infantil como também as medidas antropométricas.

As medidas antropométricas realizadas seguiram orientações conforme publicações (CAMERON, 1984; LOHMAN, 1988; NCHS, 1989; Appud PAULA PESSOA, 1998)

O peso materno foi aferido em kilogramas e a altura em centímetros, em uma balança Filizola. Antes de cada medida, a balança era sempre tarada.

As medidas de circunferência abdominal foram realizadas com uma fita flexível e inelástica com 6mm de largura com a gestante em pé. A fita ficava justaposta à pele sem comprimi-la sempre ao longo de um plano horizontal.

A circunferência da cintura foi medida com o abdômen relaxado no final de uma expiração normal, ao nível da cintura natural da paciente, ou seja, na parte mais estreita do contorno visto de frente.

A circunferência do quadril foi medida ao nível da extensão máxima dos glúteos, com o examinador abaixado de frente para o perfil direito da gestante.

Todas as medidas foram padronizadas de acordo com o manual de operações do projeto e realizadas em duplicata.

A aferição das medidas antropométricas foi procedida pelo supervisor com cada entrevistador antes de sua entrada em campo e, após, pelo menos a cada dois meses. O entrevistador fazia a medida em uma gestante, observado pelo supervisor, o qual não tinha acesso aos valores encontrados pelo entrevistador. Posteriormente, o supervisor realizava as medidas na mesma gestante e comparava os valores encontrados com os obtidos pelo entrevistador.

Fase II – Acompanhamento da evolução da gravidez, etapa em que foram registrados os problemas ocorridos durante a gestação, medicações utilizadas, além de exames laboratoriais e parâmetros clínicos.

Fase III – Registro dos dados da mãe e do recém-nascido referentes ao parto até a alta de ambos.

Fase IV – Acompanhamento do recém-nascido até 28 dias após o parto.

### **3.2 Definição da Amostra do Estudo**

O presente trabalho refere-se aos dados coletados de 3942 das 5564 gestantes durante as fases I a III do EBDG (Tabela 1). Foram excluídas aquelas que não tinham dados completos referentes à curva glicêmica, o peso fetal ou idade gestacional, pacientes com gestações gemelares, e pacientes que não apresentavam dados para a variável macrosomia.

### **3.3 Medidas de Desfecho**

No presente estudo, foram analisados os valores de glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas após a sobrecarga de glicose, segundo critérios da OMS para diagnóstico de alterações na tolerância a glicose na gestação e a ocorrência de macrossomia.

Outros fatores também estabelecidos na literatura, que influenciam o peso fetal, como o sexo fetal, paridade, tabagismo materno, idade, raça e peso pré-gravídico materno, ganho de peso na gestação, escolaridade, altura materna e índice de massa corpórea materno foram também colhidos neste banco de dados do EBDG. Embora não analisados neste estudo, esses dados foram previamente descritos (SCHMIDT et al; 2000. SCHMIDT et al; 2001)

#### **3.3.1 Teste oral de tolerância à glicose (TOTG - 75g)**

O teste oral de tolerância a glicose foi padronizado para todos os centros participantes do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional, segundo normas do National Diabetes Data Group e da Organização Mundial da Saúde. (NDDG< 1979; WHO, 1980; WHO, 1994).

O TOTG realizado na fase 1 do EBDG, foi sempre realizado pela manhã, com início entre 7e 9 horas. A gestante deveria estar em jejum por um período de 10 a 14 horas, sendo permitida a ingestão de água. A gestante foi orientada a alimentar-se com uma dieta com conteúdo normal em carboidratos nos dias anteriores ao teste.

A solução empregada para o TOTG continha 75g de glicose anidra dissolvida em 300ml de água; era adicionada em frascos individuais e servida gelada. A sobrecarga era ingerida aos poucos, num tempo máximo de 5 minutos. Caso a gestante vomitasse, o teste era interrompido e remarcado no prazo de uma

semana. Durante o teste, as gestantes permaneciam no laboratório e orientadas a não deambular, nem fumar, comer ou beber (exceto água).

Amostras de sangue foram coletadas em jejum e após 1 a 2 horas da ingestão da glicose. O sangue venoso para a dosagem das glicemias foi coletado em frascos com fluoreto de sódio e mantido a 4° C até a centrifugação. As glicemias plasmáticas eram dosadas no mesmo dia pelo método enzimático calorimétrico da glicose – peroxidase (TRINDER, 1969). O equipamento utilizado para as dosagens das glicemias era automatizado.

O controle de qualidade do laboratório foi realizado pelo Comitê de Controle de Qualidade do EBDG, localizado em São Paulo. Antes de iniciar o estudo, os laboratórios e todos os centros foram avaliados para certificação como laboratórios credenciados para o estudo.

O controle de qualidade sobre os procedimentos de coleta das amostras sanguíneas era feito diretamente pelo supervisor. O controle de qualidade das medidas glicêmicas foi feito semanalmente pelo EBDG, independentemente do controle de qualidade próprio do laboratório e sob a coordenação do Comitê de Controle de Qualidade, localizado em São Paulo.

### **3.3.2 Macrossomia Fetal**

A macrossomia foi definida como o peso ao nascer no percentil 90 ou mais para a idade gestacional em semanas. O percentil 90 para determinadas semanas da gestação foi definido de acordo com a distribuição da coorte do EBDG (SCHMIDT et al; 2001):

35<sup>a</sup> semana : 3,425g; 36<sup>a</sup> semana : 3,500g; 37<sup>a</sup> semana : 3,590g;

38<sup>a</sup> semana : 3,700g; 39<sup>a</sup> semana : 3,790g; 40<sup>a</sup> semana : 3,920g;

41ª semana : 4,040g; 42ª semana : 4,200g; 43ª semana : 4,080g;

A incidência de macrosomia no grupo foi de 9,7%, o que está dentro do esperado pela definição baseada no percentil 90 desta população. O número de macrossômicos encontrados nesta coorte foi de 384, de um total de 3.942 recém-nascidos.

### **3.4 Questões Éticas**

O protocolo de pesquisa do EBDG foi aprovado pelo comitê de ética de cada centro de referência. Vale ressaltar que, exceto pela padronização do procedimento diagnóstico, o estudo não interferiu nas rotinas do serviço de pré-natal, caracterizando-se sua natureza observacional.

### **3.5 Análise estatística**

- A capacidade preditiva de macrosomia fetal para diversos pontos de corte de glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas do TOTG, foi avaliada em uma curva ROC (Receiver Operating Characteristic curve, Programa: Analyse It – Clinical laboratory for Microsoft Excel 1.68) permitindo comparar o desempenho em termos das combinações de sensibilidade e falso-positivos (1-especificidade).
- Foram determinados os percentis 60, 65, 70, 75, 80,85, 90 e 95 para a glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas, no teste de tolerância a glicose oral com 75g de glicose.
- Foi realizada investigação dos pontos de corte das glicemias de jejum, 1 hora e 2 horas, levando-se em consideração as propriedades de sensibilidade e especificidade de cada percentil em relação à macrosomia. Efetivou-se o cálculo da sensibilidade e especificidade de ter pelo menos um dos valores, pelo menos dois valores ou os três valores

acima dos percentis 80, 85, 90, e 95 de glicemia no teste de tolerância a glicose oral com 75g de glicose por meio de procedimentos estatísticos constantes no programa Epi-Info versão 6.0. e também utilizando testes do programa STATA.

- Para avaliar o crescimento linear da incidência de macrossomia com o aumento dos pontos de corte da glicemia correspondente aos diversos percentis, empregou-se o teste de tendência linear (FLEISS, 1981). Considerou-se significativa, a inclinação da reta de tendência cuja probabilidade de ser igual a zero, foi menor ou igual a 0,05.

*RESULTADOS*

#### 4 RESULTADOS

As características das gestantes participantes do EBDG, incluídas e excluídas do estudo encontram-se descritas na tabela 1. Não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

**TABELA 1- Características (média ± DP) das gestantes entre 20 e 48 anos, estudadas e excluídas, durante o EBDG, 1991 a 1995**

Variável	Amostra estudada N=3942	Gestantes excluídas N=1622
Idade (anos)	27,87 ± 5,48	27,51 ± 5,45
Anos de estudo	8,0 ± 3,70	7,42 ± 3,83
IMCP	23,45 ± 4,07	23,02 ± 3,89
IMCA	26,11 ± 4,07	25,78 ± 4,01
Glicemia de jejum( mg/dl)	81,94 ± 11,01	80,75 ± 11,01
Glicemia 1 hora (mg/dl)	122,13 ± 25,65	120,27 ± 29,63
Glicemia 2 horas (mg/dl)	104,29 ± 23,78	101,70 ± 22,32
Peso do recém-nascido (gramas)	3254 ± 500	2894 ± 806

IMCA = índice de massa corporal na gestação

IMCP = índice de massa corporal pré gestacional

Os níveis séricos de glicose em jejum, 1 hora e 2 horas no TOTG com 75g de glicose do grupo de 3942 gestantes analisadas no estudo, estão apresentados na Tabela 2. Observa-se que o intervalo entre os valores máximo e mínimo é maior na distribuição dos valores pós-sobrecarga do que no de jejum.

**TABELA 2 - Distribuição das glicemias do TOTG do grupo de 3.942 gestantes do EBDG**

<b>Glicemia</b>	<b>Valor Mínimo (mg/dl)</b>	<b>Valor Máximo (mg/dl)</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio Padrão</b>
<b>Jejum</b>	50	180	81,94	80,00	11,01
<b>1 Hora</b>	41	298	122,13	120,00	28,65
<b>2 Horas</b>	33	264	104,29	101,00	23,79

Analisando a seguir os valores das glicemias correspondentes aos percentis compreendidos entre 20 e 95 (Tabela 3), observamos que a média mais 2 desvios - padrões das glicemias de jejum encontra-se bem próxima ao percentil 95 da distribuição das glicemias ( média + 2DP = 103,96 mg/dl; percentil 95 = 102mg/dl). As glicemias de 1 e 2 horas apresentam média mais 2 DP(1hora: 179,4mg/dl; 2horas: 151,87mg/dl), pouco acima do percentil 95 da distribuição das glicemias, constituindo uma evidência de que as distribuições das glicemias são razoavelmente simétricas.

**TABELA 3 - Descrição dos diversos pontos percentis de distribuição das glicemias nos três tempos do TOTG**

<b>Percentis de Glicemia</b>	<b>Jejum</b>	<b>1 Hora</b>	<b>2 Horas</b>
<b>20</b>	73	99	85
<b>40</b>	78	113	96
<b>60</b>	83	127	107
<b>70</b>	86	134	114
<b>75</b>	88	140	118
<b>80</b>	90	144	121
<b>85</b>	92	151	127
<b>90</b>	96	160	134
<b>95</b>	102	172	146

Nessa distribuição, encontrou-se que 5% das gestantes apresentam valores de glicemia de jejum acima de 102mg/dl, de 1 hora acima de 172mg/dl e de

2 horas acima de 146mg/dl. Em 95% das gestantes os valores são inferiores à média mais dois desvios-padrão.

A comparação das médias das glicemias das mães com recém-nascidos macrossômicos com relação aquelas que tiveram recém nascidos com peso adequado para a idade gestacional encontra-se na Tabela 4. Observa-se que estas médias foram significativamente mais elevadas nas mães de recém-nascidos macrossômicos. Estes resultados sugerem que alterações na tolerância a glicose na mãe esta associada à ocorrência de macrossomia no filho.

O coeficiente de variação entre as glicemias de jejum, 1 hora e 2 horas no TOTG, foi maior no grupo de gestantes que vieram a ter fetos macrossômicos do que entre aquelas que tiveram filhos com peso adequado para a idade gestacional.

Para o grupo de mães que tiveram fetos macrossômicos, os coeficientes de variação foram: CV jejum = 13,9%; CV 1hora = 24,0%; CV 2horas = 23,7%; dentre aquelas que tiveram filhos com peso adequado para a idade gestacional: CV jejum = 13,3%; CV 1hora = 23,2%; CV 2horas = 22,6%. Esta diferença foi maior nos tempos após estímulo do que em jejum.

**TABELA 4 - Distribuição das glicemias de jejum, 1 hora e 2 horas no TOTG segundo a ocorrência de macrossomia**

Glicemia	Presença de Macrossomia (N=384)		Ausência de Macrossomia (N=3.558)		Valor-p
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Jejum	84,11	11,75	81,71	10,90	0,000
1 Hora	130,68	31,37	121,21	28,19	0,000
2 Horas	110,16	26,12	103,65	23,43	0,000

Para avaliar o aumento da ocorrência de macrosomia com o aumento das glicemias, comparou-se a incidência de macrosomia nas gestantes que apresentavam glicemias acima de vários percentis com a incidência das demais gestantes (tabela 5). Verificou-se um crescimento linear significativo da incidência à medida que aumentavam os valores da glicemia. Estes resultados oferecem uma evidência adicional de que distúrbios do metabolismo da glicose na mãe estão associados à ocorrência de macrosomia.

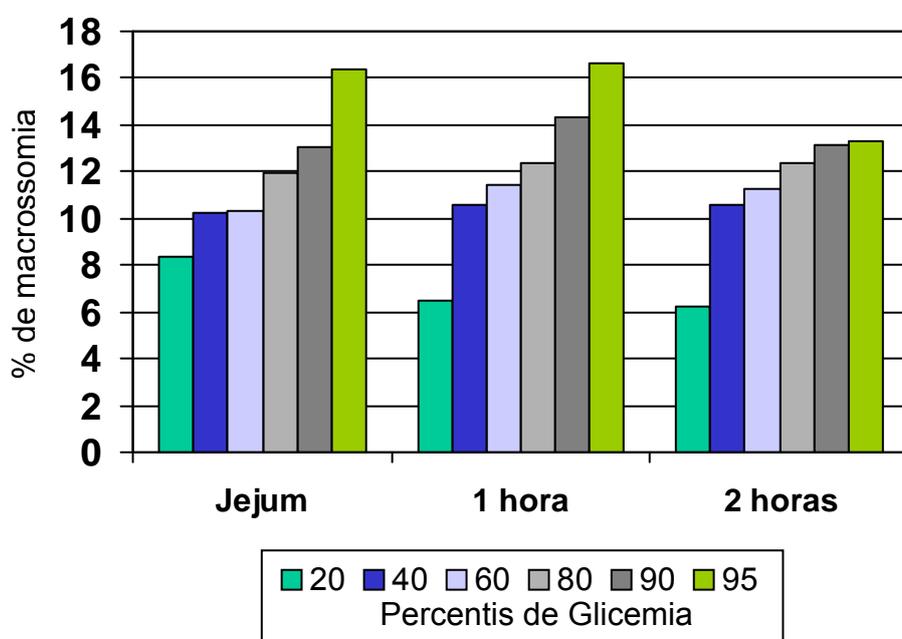
**TABELA 5 - Incidência de macrosomia em diferentes percentis de glicemia em jejum, 1 hora e 2 horas no TOTG das gestantes que participaram do EBDG incluídas neste estudo**

<b>Percentil de Glicemia</b>	<b>Total</b>	<b>Freqüência de N</b>	<b>Macrossomia Incidência</b>	<b>Valor P<sup>***</sup></b>
<b>Glicemia Jejum:</b>				
Percentil				
20	3.264	334	10,23	
40	2.515	259	10,3	
60	1.682	201	11,95	0,000
80	726	95	13,09	
90	352	46	13,07	
95	205	32	16,41	
<b>Glicemia 1 Hora:</b>				
Percentil				
20	3.169	334	10,54	
40	2.385	273	11,45	
60	1.596	198	12,41	0,000
80	795	114	14,34	
90	405	61	15,06	
95	198	33	16,67	
<b>Glicemia 2 Horas:</b>				
Percentil				
20	3.188	337	10,54	
40	2.464	277	11,24	
60	1.644	204	12,41	0,001
80	805	106	13,17	
90	410	60	14,63	
95	203	27	13,3	

Nos resultados acima foram incluídos os valores iniciais do intervalo.

££ Teste de tendência linear (FLEISS, 1981). Considerou-se significativa a inclinação da reta de tendência, cuja probabilidade de ser igual a zero foi menor ou igual a 0,05.

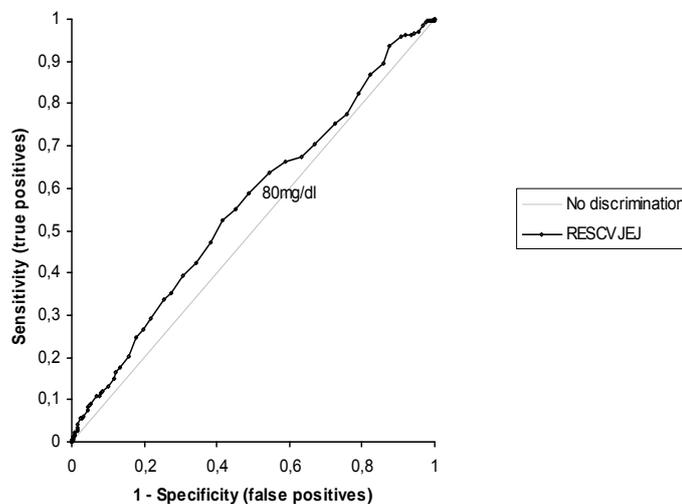
Os dados da tabela 5 estão representados no histograma abaixo (gráfico 1), onde se constata uma relação direta e estatisticamente significativa da frequência de macrossomia com o aumento nos percentis de distribuição da glicemia para os tempos de jejum ( $p < 0.000$ ), 1 hora ( $p < 0.000$ ) e 2 horas ( $p < 0.001$ ) do TOTG com 75g de glicose. Isto indica que níveis mais elevados de glicemia neste teste estão diretamente relacionados com maior ocorrência de macrossomia.



**FIGURA 2 - Incidência de macrossomia nos diversos percentis da glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas do TOTG**

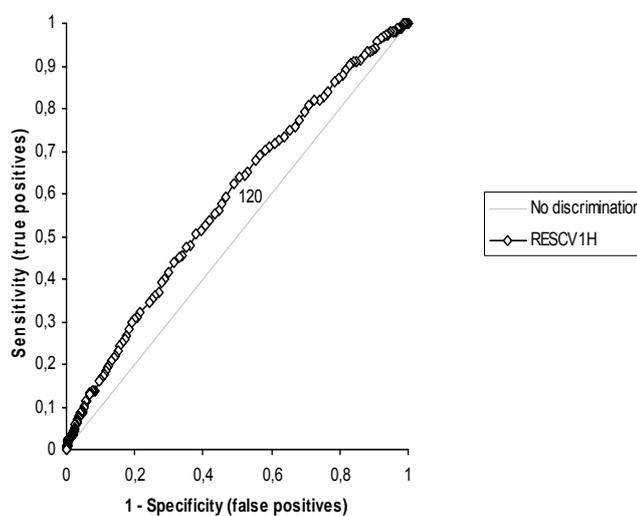
A análise dos valores glicêmicos de jejum, 1 hora e 2 horas após 75g de glicose, por meio da curva ROC, tendo a macrossomia como desfecho, demonstrou uma relação linear dos valores de sensibilidade e 1- especificidade com a frequência de macrossomia, não se encontrando um ponto de inflexão a partir do qual, se identifique um maior risco da ocorrência do desfecho esperado. Os poderes

discriminatórios das curvas, tanto em jejum, 1 hora como 2 horas são pequenos, haja vista a existência de uma área sob a curva pouco maior do que 50%.



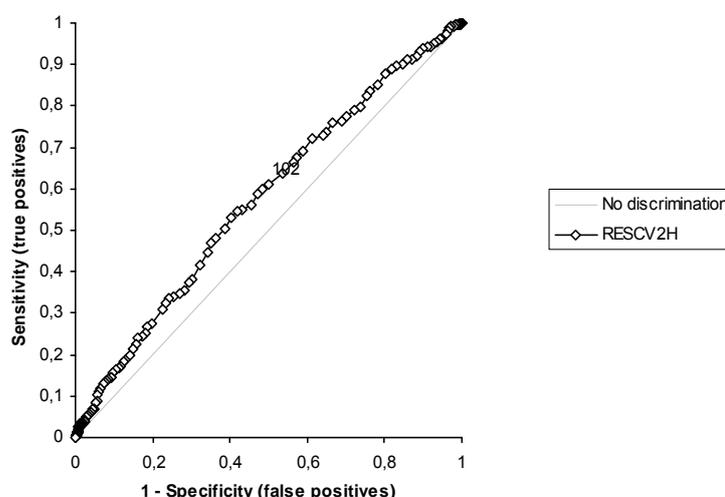
**FIGURA 3 - Análise por intermédio da curva ROC, da sensibilidade e 1-especificidade da glicemia de jejum no TOTG tendo a macrossomia como desfecho.**

Na curva ROC da glicemia de jejum, para um valor de glicemia de 80mg/dl, Encontrou-se uma sensibilidade de 59,9% e especificidade de 51.0%. A área sob a curva é de 0,557;( IC95%:0,527-0,588).



**FIGURA 4 - Análise, por intermédio da curva ROC, da sensibilidade e 1-especificidade da glicemia de 1 hora no TOTG tendo a macrossomia como desfecho.**

Com relação às glicemias de 1 hora, para um valor de glicemia de 120mg% encontrou-se uma sensibilidade de 59% e especificidade de 53%. A área sob a curva é de 0,587; (IC 95%: 0,557 – 0,617).



**FIGURA 5 -Análise por intermédio da curva ROC, da sensibilidade e 1-especificidade da glicemia de 2 horas no TOTG tendo a macrossomia como desfecho.**

Na análise da curva ROC da glicemia de 2 horas, para uma glicemia de 102mg% encontrou-se uma sensibilidade de 58,6% e especificidade de 52,7%. A área sob a curva é de 0,574; (CI 95%:0,544 –0, 604).

**TABELA 6 - Sensibilidade e especificidade da glicemia em jejum no TOTG na discriminação da presença (N=384) e da ausência (N=3.558) de macrossomia**

<b>Percentil</b>	<b>Classificado como Macrossomia</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Não Classificado como Macrossomia</b>	<b>Especificidade (%)</b>	<b>Acurácia (%)</b>
<b>60</b>	201	52,3	2077	58,4	57,8
<b>65</b>	163	42,5	2339	65,8	63,5
<b>70</b>	151	39,2	2465	69,2	66,4
<b>75</b>	112	29,2	2782	78,2	73,4
<b>80</b>	95	24,8	2927	82,3	76,7
<b>85</b>	68	17,8	3089	86,8	80,1
<b>90</b>	46	12,0	3252	91,4	83,7
<b>95</b>	32	8,3	3395	95,4	86,9

As tabelas 6, 7 e 8 mostram dados de sensibilidade e especificidade nos diversos percentis de distribuição das glicemias nos três tempos dos TOTG realizados nas gestantes do estudo, tendo a macrossomia como desfecho.

Verificou-se que os valores de glicemia que se encontram em percentis mais elevados da distribuição, apresentam melhora na especificidade do teste. A sensibilidade, no entanto, é muito baixa, tendo, então, baixa capacidade de detectar a doença. Este fenômeno é comum aos valores glicêmicos dos tempos de jejum 1 hora e 2 horas no TOTG.

**TABELA 7 - Sensibilidade e especificidade da glicemia de 1 hora no TOTG na discriminação da presença (N=384) e da ausência (N=3.558) de macrosomia**

<b>Percentil</b>	<b>Classificado como Macrosomia</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Não Classificado como Macrosomia</b>	<b>Especificidade (%)</b>	<b>Acurácia (%)</b>
<b>60</b>	198	51,6	2160	60,7	59,8
<b>65</b>	182	47,4	2306	64,9	63,1
<b>70</b>	159	41,4	2491	70,1	67,2
<b>75</b>	133	34,6	2693	75,7	71,7
<b>80</b>	114	29,7	2877	80,9	75,9
<b>85</b>	85	22,1	3047	85,7	79,5
<b>90</b>	61	15,9	3214	90,3	83,1
<b>95</b>	33	8,6	3393	95,4	86,9

**TABELA 8 - Sensibilidade e especificidade da glicemia de 2 horas no TOTG na discriminação da presença (N=384) e da ausência (N=3.558) de macrosomia**

<b>Percentil</b>	<b>Classificado como Macrosomia</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Não Classificado como Macrosomia</b>	<b>Especificidade (%)</b>	<b>Acurácia (%)</b>
<b>60</b>	204	53,1	2118	59,5	58,9
<b>65</b>	171	44,6	2345	66,0	63,8
<b>70</b>	143	37,2	2515	70,7	67,4
<b>75</b>	129	33,6	2692	75,7	71,6
<b>80</b>	106	27,6	2859	80,3	75,2
<b>85</b>	82	21,3	3032	85,2	79,0
<b>90</b>	60	15,7	3208	90,2	82,9
<b>95</b>	27	7,0	3382	95,0	86,5

Finalmente, procederam-se os cálculos da sensibilidade e da especificidade da classificação das gestantes como tendo um teste positivo se apresentarem: pelo menos um valor ou, pelo menos dois valores, ou exatamente três valores, acima dos diversos percentis da distribuição das glicemias (tabela 9).

Considerando como positivo o fato de o TOTG apresentar 2 valores acima do percentil 80 da distribuição de glicemias, diagnosticar-se-iam corretamente apenas 25,78% dos macrossômicos; dentre os não macrössomicos 83,87% seriam corretamente identificados por um resultado glicêmico negativo (ou seja, 14% seriam resultados falso positivos) Elevando-se o ponto de corte para valores acima do percentil 90 da distribuição, a sensibilidade seria ainda mais baixa, mas seria dado corretamente um resultado negativo a 92,80% dos normais, ou seja, um percentual de falso positivo de apenas 7%

**TABELA 9 - Sensibilidade e especificidade de combinações de glicemias do TTG para diversos pontos de corte baseados em percentis de distribuição da glicemia do TOTG na gestação, para discriminar a ocorrência de recém nascidos com macrossomia (N=384) de recém nascidos com peso adequado para idade gestacional (N=3.558)**

<b>Percentil / Número de Valores Elevados<sup>§</sup></b>	<b>Glicemias correspondentes (jejum,/1h/2h) Mg/dl</b>	<b>Sensibilidade %</b>	<b>Especificidade %</b>
<b>Percentil 70</b>	86 / 134 / 114		
-Pelo menos 1 valor		56,25	52,14
-Pelo menos 2 valores		37,24	74,28
<b>-Os 3 valores</b>		17,19	88,89
<b>Percentil 80</b>	90 / 144 / 121		
-Pelo menos 1 valor		39,32	71,28
-Pelo menos 2 valores		25,78	83,87
<b>-Os 3 valores</b>		9,90	94,24
<b>Percentil 85</b>	92 / 151 / 127		
-Pelo menos 1 valor		34,64	74,37
-Pelo menos 2 valores		19,01	88,03
<b>-Os 3 valores</b>		5,47	96,23
<b>Percentil 90</b>	96 /160 / 134		
-Pelo menos 1 valor		25,26	82,46
-Pelo menos 2 valores		11,20	92,86
<b>-Os 3 valores</b>		3,91	98,29

<b>Percentil 95</b>	102 / 172 / 146		
<b>-Pelo menos 1 valor</b>		15,63	89,66
<b>-Pelo menos 2 valores</b>		6,25	97,11
<b>-Os 3 valores</b>		2,08	99,55

§Valores de glicemias em jejum, 1 e 2 horas iguais ou superiores ao percentil correspondente.

*DISCUSSÃO*

## 5 DISCUSSÃO

O Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional – EBDG é o maior instrumento que avalia os estados de tolerância a glicose na gestação, segundo critérios da OMS, realizado na população brasileira.

No presente trabalho avaliaram-se as propriedades das glicemias nos tempos de jejum, 1 hora e 2 horas no TOTG em prever o risco de macrossomia em 3942 gestantes que, durante o EBDG, realizaram o teste oral de tolerância a glicose com 75g, segundo critérios da OMS, para o diagnóstico dos estados de tolerância alterada a glicose na gestação.

Desde a descrição, por Duncan em 1882, da ocorrência do diabetes na gestação, esta patologia foi relacionada a macrossomia e a morte fetal. A relação da macrossomia com a hiperglicemia materna foi descrita por Pedersen em 1954 e sua hipótese era de que a hiperglicemia materna levaria à hiperinsulinemia fetal, com aumento da taxa de crescimento do feto (HADDEN;1998).

A literatura discute quais os fatores que relacionam a glicemia materna com a macrossomia. Sabe-se que existe uma relação de causalidade entre a glicemia materna e a hiperinsulinemia fetal, interferindo no crescimento e desenvolvimento do feto, porém uma relação, independente de outros fatores, entre estas duas variáveis ainda é assunto controverso.

O peso fetal é resultante de um somatório de fatores, nem todos conhecidos ou mensuráveis, dos quais fazem parte os genéticos, nutricionais, peso pré-gestacional, IMC, altura materna e paterna, fatores vasculares, placentários e metabólicos, que têm a sua ação mais ou menos importante em diferentes períodos da gestação. A glicemia materna é mais um fator participante deste somatório.

O teste oral de tolerância a glicose oral por critério da OMS tem a capacidade para prever complicações da gravidez, mesmo levantando em conta a

presença de outros fatores de risco. Quanto mais altos os valores de glicemia no TOTG, maior a gravidade do distúrbio metabólico, como foi demonstrado por Berkus e Langer, avaliando dados de 764 gestantes diabéticas e 636 gestantes com teste de rastreamento alterado, mas sem critérios diagnósticos de DMG no TOTG com 100g segundo “National Diabetes Data Group”. (BERKUS & LANGER, 1993)

Hoje esta bem estabelecido na literatura o fato de que pequenas alterações na tolerância a glicose, mesmo abaixo dos níveis do diagnóstico para DMG, já são responsáveis por um aumento discreto no risco de macrossomia ou fetos grandes para a idade gestacional (MESTMAN H. 1980; LANGER O. 1987, TALARIGO et al, 1986; PETTIT et al, 1987). Em estudo de Schafer-Graf e colaboradores, usando o TOTG de 3 horas com 75g de glicose, segundo critérios de O’Sullivan, observou-se que, quando comparando mulheres com diabetes gestacional que recebiam tratamento específico e gestantes com alterações leves na tolerância a glicose, definidas como apenas 1 valor acima dos pontos de corte, havia elevação semelhante na taxa de obesidade fetal, medida pelo peso e o somatório das pregas cutâneas do feto ( $p < 0.05$  entre um valor alterado e o normal e não significativo entre um valor alterado e DMG), hiperinsulinismo fetal, hipoglicemia neonatal e imaturidade da placenta. A ocorrência de hiperinsulinismo fetal e hipoglicemia neonatal foi inclusive mais alta no grupo com um valor alterado do que no grupo com DMG tratados. (SCHAFER-GRAF et al. 1998).

Em estudo publicado em 2001 com os dados do EBDG, os autores validam uma relação estatisticamente significativa entre o diagnóstico de intolerância a glicose na gestação no teste com 75g de glicose e a ocorrência de macrossomia (RR= 1,45; 95% IC:1,06 - 1,95 por critérios da OMS), após ajustado por efeitos da idade, IMC, altura materna, ganho de peso na mãe desde o arrolamento, raça e sexo do RN (SCHMIDT et al. 2001).

Ao avaliar-se no presente estudo, a capacidade das glicemias materna, medida no TOTG em predizer a macrossomia, e as propriedades de sensibilidade e especificidade dos diversos percentis destas glicemias em relação a esse diagnóstico, observa-se que, apesar da correlação evidente da glicemia materna

com a ocorrência de macrossomia ( $p= 0.000$ ), já publicado por Schimidt e colaboradores no trabalho descrito acima (2001), este aumento se faz de forma linear, e quanto mais alto o valor de glicemia, no TOTG, maior o risco de ocorrência de macrossomia, sem que se possa excluir a ocorrência deste desfecho em valores normais de glicose, não existindo portanto, um ponto discriminatório entre o alto e o baixo risco. Estes dados são semelhantes ao encontrado por Sacks e colaboradores, usando a macrossomia como desfecho para validar o TOTG com 75g de glicose, ao avaliarem um grupo de 3505 gestantes. Neste estudo observa-se relação linear entre a glicemia materna e a macrossomia fetal, de forma independente de outros fatores. (SACKS et al. 1995). Em uma revisão de literatura o mesmo autor confirma estes dados e sugere não existir um ponto de corte onde o risco de macrossomia se tornaria mais importante e Isto significaria que os valores de glicemia materna selecionados para definir anormalidade são arbitrários, e que fetos de mulheres nas quais os valores de glicemia estão abaixo do ponto de corte definido como normalidade continuam com os mesmos riscos dos filhos de mães diabéticas, apesar de em menor frequência (SACKS et al. 2001). Em outro estudo, Sermmmer e colaboradores, avaliaram um grupo de 3.637 gestantes sem critérios para DMG, e um ponto de corte de glicemia no TOTG com 100g de glicose, segundo critérios do “National Diabetes Data Group” para o diagnóstico de macrossomia também não foi encontrado. (SERMMER et al. 1995).

Em decorrência desta natureza linear, provavelmente é que se observa uma inabilidade da glicemia de jejum, de 1 e de 2 horas pós TOTG, em predizer a macrossomia, como é demonstrado pelas curvas ROC no trabalho de Phillipou (PHILLIPOU et al, 1991), Sacks e colaboradores (SACKS et al , 1995), e nos indicadores da presente pesquisa.

Observou-se ainda, que o TOTG com 75g de glicose tem uma sensibilidade baixa para o diagnóstico de macrossomia, apresentando, porém, uma boa especificidade para este diagnóstico em percentis mais altos da distribuição (percentil 85 ou acima), o que significa dizer que, nestes percentis mais altos, o teste tem boa capacidade de classificar as gestantes com baixo risco de macrossomia. Calculando-se o valor preditivo negativo (vp - ) do teste tendo como ponto de corte

este mesmo percentil, observamos que são superiores a 90% em todos os tempos do TOTG, o que significa dizer que em uma paciente com resultado negativo para este teste tem uma probabilidade de 90% de ter baixo risco de macrossomia . A acurácia esta acima de 79-80% para valores de glicemia acima do percentil 85 nos três tempos do teste.

Avaliou-se também as propriedades de especificidade e sensibilidade do teste, considerando-se como positivo, o paciente ter pelo menos um ou mais dos valores de glicemia acima dos diversos pontos percentuais, usando-se a macrossomia como desfecho. Conforme achado do estudo, observamos ser possível uma melhora na sensibilidade deste teste em detectar a presença de macrossomia, com a redução do ponto de corte para percentis mais baixos na distribuição dos valores de glicemia no TOTG e considerando-se como gestante de alto risco para macrossomia, aquela que tiver pelo menos um dos valores acima deste ponto. Dentre os percentuais analisados, ter um dos valores no TOTG acima do percentil 80, por exemplo, mostrou uma especificidade de 71,2% para o diagnóstico de macrossomia, e apenas 39,3% de sensibilidade, o que significa que 60.7% dos macrossômicos podem não ser detectados pelo teste, e que 28.85% das gestantes seriam desnecessariamente consideradas de alto risco, já que a sensibilidade em classificar corretamente as gestantes de baixo risco de macrossomia seria de 71,2%.

Para se melhorar, esta capacidade do teste em discriminar as gestantes com baixo risco de macrossomia, considera-se a propriedade de ter pelo menos dois valores acima dos diversos pontos percentuais. Neste caso, conforme achado de pesquisa relatado, para um teste considerado positivo ,ou seja, em alto risco de macrossomia, se tiver pelo menos dois valores acima do percentil 90, ter-se-á corretamente classificado como de baixo risco de macrossomia 92,8% das gestantes e considerado incorretamente como alto risco de macrossomia apenas 7,2% daqueles classificados como positivo. Caso se considere como de alto risco de macrossomia apenas aquelas que apresentarem os três valores acima de um determinado percentil, a especificidade do teste aumenta muito, mas deixar-se-ia de

proceder o diagnóstico da grande maioria das gestações de alto risco, em razão da sensibilidade desprezível do teste para esse fim.

Apesar de não ter poder discriminatório em relação à macrossomia, o teste utilizando como padrão a propriedade de ter pelo menos dois valores acima de um determinado percentil (80 a 95, conforme os objetivos), pode ser útil na prática clínica em situações específicas, em populações com prevalência elevada de DMG, ou com riscos associados, como a obesidade, em que observa-se um aumento no valor preditivo positivo do teste, já que esta análise não requer custos adicionais à propedêutica diagnóstica.

No presente estudo, são consideradas as glicemias do TOTG localizadas nos percentuais mais altos da distribuição como um marcador de macrossomia, em decorrência da associação estatística evidente existente entre estas.

Em uma publicação que trata da validação de marcadores de desfechos clínicos, Pope e colaboradores avaliam que muitos dos marcadores utilizados em estudos epidemiológicos fortemente associados com o desfecho, utilizando-se de técnicas de regressão logística tradicionais para estabelecer associações, têm um valor pouco discriminatório na prática clínica, com um percentual elevado de falsos resultados. Os autores observam que o critério pelo qual um marcador deve ser considerado útil depende totalmente do contexto no qual será utilizado. No trabalho citado, foi valorizado o uso de técnicas de Estatística que avaliam diretamente a acurácia, como, por exemplo, a curva ROC, no lugar de regressões logísticas tradicionais para estabelecer associações. Segundo esses autores, quando a associação apresenta um *odds ratio* menor que 5, dificilmente se encontram um ponto de corte clinicamente útil (POPE et al. 2004). No estudo de Sermer e colaboradores, usando o teste diagnóstico com 100g de glicose, o *odds ratio* encontrado entre a glicemia de jejum a macrossomia foi de 2.0 e não foi possível discriminar um ponto de corte claro de glicemia que estabelecesse a diferença entre baixo risco e alto risco de macrossomia (SERMER et al;1995). O mesmo acontece no trabalho de Sacks com um *odds ratio* ajustado de 1,05 95% IC: 1,03 – 1,07 (SACKS et al. 1995).

Apesar de um dos fatores de risco mais importantes para a macrossomia ser a presença de alterações na tolerância a glicose na gravidez, a macrossomia não é exclusiva do DMG. De fato, a maioria dos macrossômicos nasce de mães com tolerância normal a glicose, portanto, tentativas de relacionar a macrossomia unicamente com a glicemia materna esbarram na etiologia multifatorial da primeira, principalmente a obesidade materna, comumente presente nestas pacientes.

Em uma revisão da literatura realizada por David A. Sacks, que analisou dados sobre a relação dos testes diagnósticos de DMG e a ocorrência de desfechos, há sugestão de uma relação linear entre a glicemia materna e a macrossomia fetal, de forma independente de outros fatores, não existindo um ponto de corte onde o risco de macrossomia se tornaria mais importante. Isto significaria que os valores de glicemia materna selecionados para definir anormalidade são arbitrários, e que fetos de mulheres nas quais os valores de glicemia estão abaixo do ponto de corte definido como normalidade continuam com os mesmos riscos dos filhos de mães diabéticas, apesar de em menor freqüência (SACKS; 2001).

Em decorrência desta natureza linear, provavelmente é que se observa uma inabilidade da glicemia de jejum, de 1 e de 2 horas pós TOTG, em predizer a macrossomia, como é demonstrado pelas curvas ROC no trabalho de Phillipou (PHILLIPOU et al,1991), Sacks e colaboradores (SACKS et al , 1995), e nos indicadores da presente pesquisa.

Diabetes gestacional é um assunto controverso na literatura, desde sua diagnose, já que critérios diagnósticos diferentes são adotados pelos diversos autores que estudam o assunto. Estas controvérsias continuam quando se estuda a mais complexa de suas complicações, que é a macrossomia, cuja etiologia é multifatorial, e cuja definição tem sido apresentada de modo diferente pelos diversos autores: peso do recém nascido ser maior que 4.000g ou maior que 4.500g; o uso do percentil 90 do peso para a idade gestacional, etc. Além disto, tem ficado cada vez mais clara a relação da glicemia com o crescimento antropométrico desproporcional intra-uterino. Caso se meça apenas o peso, mesmo que relativo à idade gestacional, estaremos agrupando crianças, com distúrbios no

desenvolvimento antropométrico secundário a um distúrbio metabólico, a outras que simplesmente têm o seu crescimento acima da média por determinações genéticas.

Para caracterizar a composição corporal do feto de mães com DMG e com TNG na gestação, Catalano e colaboradores avaliaram a composição corporal e medidas antropométricas de 195 recém-nascidos de mães com DMG e 220 crianças de mães com tolerância normal a glicose. Observaram, então, que a prole de mães com DMG apresentou um aumento significativo das medidas de pregas cutâneas ( $p= 0,001$ ) e da massa gordurosa quando comparadas às outras crianças ( $p = 0.002$ ), sem que observassem um aumento correspondente na ocorrência de macrossomia. Nesse estudo foi encontrada também uma correlação significativa diretamente proporcional entre a massa gordurosa fetal e valores de glicemia de jejum no TOTG. Com estes achados, os autores propõem que a adiposidade fetal ao nascimento seja uma medida de desfecho mais sensível e específica, com melhor correlação quantitativa com a glicemia do que o peso (CATALANO et al, 2003 )

Outros autores também descrevem a macrossomia do recém-nascido de mãe diabética tipicamente como uma criança com alto índice ponderal (relação peso/altura aumentada). Apesar de ser observado um aumento de ambos os tipos de macrossomia nesta população, o achado de macrossomia desproporcional é quase exclusivo da gestação com tolerância alterada a glicose (BALLARD et al; 1993). Esta tendência a um crescimento desproporcional dos tecidos insulino-dependentes tem sido demonstrada até para graus menores de intolerância a glicose. Parietti e colaboradores observaram uma correlação positiva entre a glicemia materna no terceiro trimestre e a medida da circunferência abdominal por ultra-sonografia, em gestantes com o metabolismo da glicose normal. (PARIETTI E. et al. 2001)

Baseados na premissa de que ocorreria um crescimento desproporcional dos tecidos insulino-dependentes relacionado a glicemia materna, Mello e colaboradores (MELLO et al, 2003) avaliaram a relação entre os valores de glicemia no TOTG e o índice: perímetro cefálico (PC) /perímetro torácico (PT). Esse parâmetro revela padrões diferentes de crescimento entre tecidos com diferentes

graus de sensibilidade a insulina. No seu trabalho, foram avaliados dados de 829 gestantes caucasianas, sem diagnóstico de diabetes por critérios de Carpenter e Coustan, tendo sido encontrado uma forte correlação entre a glicemia de 1 hora no TOTG e as características antropométricas fetais alteradas, diagnosticadas por um índice PC/PT no percentil 10 ou abaixo. Colocando os valores da glicemia de 1 hora do TOTG realizado entre a 26<sup>a</sup> e a 30<sup>a</sup> semana na curva ROC, tendo como desfecho um índice PC/PT igual ou abaixo do percentil 10, os autores observaram um ponto de inflexão no valor de glicemia de 160mg/dl, sugerindo que este valor seja usado como preditivo de características antropométricas alteradas no feto.

No presente estudo, observou-se que, quanto maior a glicemia materna, maior o risco de macrossomia, porém, mesmo com uma população de comprovada significância estatística, não se discriminou um valor de glicemia materna que apresentasse uma combinação adequada de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de macrossomia. A falta de dados a respeito da proporcionalidade destes fetos provavelmente tem influência nestes resultados.

O TOTG prediz a gravidade do distúrbio, mas a macrossomia depende também do grau de controle metabólico mantido que é um fator importante na relação da glicemia com o peso fetal. Em um trabalho de Langer e Maze, foi observado que o risco de macrossomia e de fetos grandes para a idade gestacional aumenta com a piora do controle metabólico (LANGER e MAZE,1998). Em uma revisão de literatura, ao relacionar o perfil glicêmico da gestante diabética no terceiro trimestre e o crescimento fetal, Leguizamón e Von Stecher concluem que o pico glicêmico de 1 hora pos prandial estaria mais relacionado a macrossomia, como valor isolado; e, colocando em um modelo de regressão logística, a média das glicemias como um todo seria o único número capaz de prever a ocorrência de macrossomia (LEGUIZAMÓN and VON STECHER, 2003).

Com os dados resultantes de uma coorte significativa em termos de representatividade nacional, em uma população etnicamente heterogênea como a do Brasil, acredita-se prestar uma contribuição significativa para as discussões sobre

critérios com sensibilidade e especificidade adequadas, que definam preditores de desfechos clínicos no binômio diabete e gravidez.

Os níveis de glicemia maternas são preditores fracos do desenvolvimento fetal, e portanto da macrosomia e de suas complicações a longo prazo, quando avaliados isoladamente. Será necessário mudar-se o foco de avaliação unicamente do peso fetal, para uma avaliação antropométrica mais complexa da proporcionalidade fetal.

A literatura necessita de mais estudos clínicos desenhados e programados para esclarecer o papel da glicemia materna com relação ao desenvolvimento antropométrico fetal alterado.

*CONCLUSÕES*

## 6 Conclusões

- 1) A relação entre os valores de glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas no teste oral de tolerância a glicose com 75g, realizado entre a 24<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana de gestação na coorte de gestantes do EBDG, e o desfecho macrossomia, apresenta um comportamento linear, de forma a observarmos um incremento constante da frequência de macrossomia à medida que se aumenta o ponto de corte da glicemia, não sendo possível identificar um ponto que discrimine o nascimento de um feto grande para a idade gestacional de outro com peso adequado para a idade gestacional.
- 2) desempenho das glicemias individualmente em termos de sensibilidade e especificidade, quanto ao diagnóstico de recém-nascidos grandes para a idade gestacional, não se mostrou adequado para uso clínico.
- 3) Resultados de glicemias em percentis mais altos da distribuição no TOTG são capazes de indicar um risco elevado de macrossomia, porém glicemias mais baixas não descartam este risco.
- 4) Quando se considera a propriedade de se ter pelo menos dois ou mais valores acima de um determinado percentil, observa-se uma melhora na relação sensibilidade / especificidade do teste.
- 5) Existe uma melhora na sensibilidade do teste em detectar a presença de macrossomia, ao se considerar como fato positivo a gestante que tiver pelo menos um de seus valores acima do determinado percentil, com queda na especificidade deste teste, permanecendo porém inadequada para uso clínico.
- 6) Observou-se boa especificidade no teste quando se considerou como positiva a presença de pelo menos dois valores acima do percentil na distribuição.
- 7) A glicemia materna no TOTG-75g não tem valor diagnóstico na predição do nascimento de RN com peso acima do percentil 90 para idade gestacional, e isto se deve principalmente a baixa sensibilidade do teste. Talvez a escolha de um desfecho mais especificamente relacionado com as alterações da tolerância a glicose na gestação, como as medidas de proporcionalidade fetal, ou de parâmetros

fetais especificamente relacionados com o crescimento dos tecidos insulino-dependentes, como a relação PC/PT, circunferência abdominal, ou composição corporal do recém-nascido, apresentem uma sensibilidade e especificidade mais adequada para este fim.

*REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Position statement. *Diabetes Care*, v. 26, suppl. 1, p. S103-S105, 2003.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendation 2004: position statement. *Diabetes Care*, v. 27, suppl. 1, p. S88-S90, 2004.

AL-INANY, H.; ALAA, N.; MOMTAZ, M.; ABDEL BADII, M. Intrapartum prediction of macrosomia: accuracy of abdominal circumference estimation. *Gynecol. Obstet. Invest.*, v. 51, n. 2, p. 116 –119, 2001.

BERKUS, M. D.; LANGER, O. Glucose tolerance teste: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet. Gynecol.*, v. 81, n. 3, p. 344-348, 1993.

BALLARD, J. L.; ROSENN, B.; KHOURY, J. C.; MIODOVNIK, M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *J. Pediatr.*, v. 112, n. 1, p. 115-119, 1993.

BRANCHTEIN L, SCHMIDT MI, MATOS MC, YAMASHITA T, POUSADA JM, DUNCAN BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia*. Vol.43 n.7p. 848-51,2000

CARPENTER, M. W.; COUSTAN, D. R. Criteria for screening test for gestational Diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 144, p. 768-773, 1982.

CARPENTER, M. W.; Rationale and performance of test for gestational diabetes. for gestational Diabetes. *Clin. Obstet. Gynecol.*, v. 34, p. 5544-557, 1991.

CATALANO, P. M.; ROMAN, N. M.; TYZBIR, E. D.; MERRITT, A. O.; DRISCOLL, P.; AMINI, S. B. Weight gain in women with gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.*, v. 81, p. 523-528, 1993.

CATALANO, P. M.; DRAGO, N. M.; AMINI, S. B. Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal grow and body composition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 172, n. 5, p. 1464-1470, 1995.

CATALANO, P. M.; KIRWAN, J. P. Maternal factors that determine neonatal size and body fat. *Curr. Diab. Rep.*, v. 1, p. 71-77, 2001.

CATALANO, P. M.; THOMAS, A.; HUSTON-PRESLEY, L.; AMINI, S. B. Increased fetal adiposity: A very sensitive marker of abnormal in uterus development. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 189, n. 6, p. 1698-1704, 2003.

CHATERFIELD, J.; ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am. Fam. Physician*, v. 64, n. 1, p. 169-170, 2001.

COUSTAN, D. R. *Gestational diabetes in América*. Washington, DC. NIHDDG, 1995.

DAMM P.; KÜHL, C.; BERTELSEN, A.; MOLSTED-PEDERSEN, L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 167, , n. 3, p. 607-616,1992.

DORNHORST, A.; BAILEY, P. C.; ANYAOKU, V.; ELKELES, R. S.; JOHNSTON, D. G.; BEARD, R. W. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q. J. Med.*, v. 77, n. 284, 1219-1228, 1990.

DORNHORST, A.; CHAN, S. P. The elusive diagnosis of gestational diabetes.- Guest Editorial. *Diabetic Med.*, v. 15, n. 1, p. 7-10, 1998.

FERRAZ, T. M. B. L. *Tolerância à glicose alterada após intolerância à glicose gestacional: estudo de incidências e dos fatores de risco associados*. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1999.

FORSBACH,G; CONTREAS-SOTO,J.J; FONG, G; MORENO, O. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diab. Care.*, v 11, p.235-238.

GELIS, S. et al. Apud SUSA, J; LANGER,O. Diabetes And Fetal Growth. In: REECE, A.; COUSTAN, D; *Diabetes mellitus in pregnancy*. New York: 1995 cap. 6, p.79-92.

GRUENDHAMMER, M.; BREZINKA, C.; LECHLEITNER, M. The Number of abnormal plasma glucose values in the oral glucose tolerance test and the fetomaternal outcome of pregnancy. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.*, v. 108, n. 2, p. 131-136, 2003.

HADDEN, D. R. A Historical perspective on gestational diabetes. *Diabetes Care*, v. 21, suppl. 2, p. 133-134, 1998.

HANSON, U.; KALNER,A.Oral glucose tolerance test in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, v. 63, p.249-252,1984.

JANG, H. C.; CHO, N. H.; MIN, Y. K.; HAN, I. K.; JUNG, K. B.; METZGER, B. E. Increased macrosomia and perinatal morbidity independent of maternal obesity and advanced age in Korean women with GDM. *Diabetes Care*, v. 20, n. 10, p. 1582-1588, 1997.

JANG, H. C.; CHO, N. H.; JUNG, K. B.; OH, K. S.; DOOLEY, S. L.; METZGER, B. E. Screening for gestational diabetes mellitus in Korea. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, v. 51, n. 2, p. 115-122.1995.

JENSEN, D. M.; SORENSEN, B.; FEILBERG-JORGENSEN, N.; WESTERGAARD, J. G.; BECK-NIELSEN, H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. British Diabetic Association. *Diabetic Med.*, v. 17, n. 4. p. 281-286, 2000.

JOLY, M. C. .; SEBIRE, N. J.; HARRIS, J. P.; REGAN, L.; ROBINSON, S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.*, v. 111, n. 1, p. 9-14, 2003.

JOVANOVIC, L. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. American Diabetes Association. *Clinical Education Series*. 2000.

KHAN, K. K. S.; SYED, A. H.; HASHMI, F. A.; RIZVI, J. H. Relationship of Fetal Macrossomia to a 75g Glucose Challenge Test in Nondiabetic Pregnant Women. *Aust NZ Obstet. Gynaecol.*, v. 34, n. 1, p. 24-27, 1994.

KING, H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care*, v. 21, suppl. 2, p. B9-B13, 1998.

LAO, T. T.; WONG, K. Y. Perinatal outcome in large-for-gestational- age Infants Is it influenced by gestational impaired glucose tolerance? *J. Reprod. Med.*, v. 47, n. 6, p. 497-502, 2002.

LANGER, O.; MAZZE, R. The relationship between large-for-gestation- age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 159, , n. 6, p. 1478-1483, 1988.

LANGER O.; KOZLOWSKI. S.; BRUSTMAN, L. A longitudinal study: different abnormal growth patterns in diabetics pregnancy. *Isr. J. Med. Sci.*, v. 27, n. 8-9, p. 516-523, 1991.

LEGUIZAMÓN, G.; Von STECHER F. Third trimester glycemic profiles and fetal growth. *Curr. Diab. Rep.*, v. 3, n. 4, p. 323-326, 2003.

LEIKIN, E. L.; JENKINS, J. H.; POMERANTZ, G. A.; KLEIN, L. Abnormal glucose screening tests in pregnancy: a risk factor for fetal macrossomia. *Obstet. Gynecol.*, v. 69, n. 4, p. 570-573, 1987.

LUCAS, M. J., LOWE, T. W., McINTIRE, D.D. Class 1A gestational diabetes: a meaningful diagnosis? *Obstet. Gynecology*, v. 82,p. 260-265.

LOWE,L.P.; The HAPO cooperative research group.*Diabetes*, v. 51, suppl.2, p. a59, 2002.

MELLO, G.; PARRETTI, E.; CIONI, R.; LUCCHETTI, R.; CARIGNANI, L.; MARTINI, E.; MECACCI, F.; LAGAZIO, C.; PRATESI, M. The 75g glucose load in pregnancy: Relation between glucose levels and anthropometric characteristics of infants born to woman with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*, v. 26, n. 4, p. 1206-1210, 2003.

MESTMAN, J. H. Outcome of diabetes screening in pregnancy and perinatal morbidity in infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance. *Diabetes Care*, v. 3, n. 3, p. 447-452, 1980.

MOLTENI, R. A.; STYS, S. J.; BATTAGLIA, F. C. Relationship of fetal and placental weight in human beings: fetal/placental weight ratios at various gestational ages and birth weight distributions. *J. Reprod. Med.*, v. 21, n. 5, p. 327-334, 1978.

NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, v. 28, p. 1039-1057, 1990.

NELSEN, R. L. Diabetic and pregnancy: control can make a difference. *Mayo Clin. Proc.*, v. 61, p. 825, 1986.

OPPERMANN, M. R.; SCHMIDT, M. I.; REICHELT, A. J. Diabetes e gestação. In: SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; GIUGLIANI E.R. *Medicina ambulatorial: condutas de Atenção Primária Baseadas em evidências 3<sup>rd</sup>*. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. 376-382.

OSTLUND, I.; HANSON, U.; BJÖRKLUND, A.; HJERTBERG, R.; EVA, N.; NORDLANDER, E.; SWAHN, M. L.; WAGER, J. Maternal and fetal outcomes if gestational impaired glucose tolerance is not treated. *Diabetes Care*, v. 26, p. 2107-2111, 2003.

ORSKOU, J.; KESMODEL, U.; HENRIKSEN, T. B.; SECHER, N. J. An increasing proportion of infants weigh more than 4000 grams at birth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, v. 80, p. 931-936, 2001.

PARRETTI, E.; MECACCI, F.; PAPINI, M.; CIONI, R.; CARIGNANI, L.; MIGNOSA, M.; LA TORRE, P.; MELLO, G. Third trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in non-diabetic pregnancies: Correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care*, v. 24, p. 1319-1323, 2001

PAULA PESSOA, E. T. F. *Prevalência dos estados de intolerância à glicose gestacional em Fortaleza e influência da idade materna e obesidade*. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1998.

PETTITT, D. J.; BENNETT, P. H.; SAAD, M. F.; CHARLES, M. A.; NELSON, R. G.; KNOWLER, W. C. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in pima indian women. Long term effects on offspring. *Diabetes*, v. 40, suppl.2, p. 126-130, 1991.

PETTITT, D. J. The 75-g oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes Care*, v. 24, n. 7, p. 1129, 2001.

PHILLIPOU, G. Relationship between normal oral glucose tolerance test in women at risk for gestational diabetes and large for gestational age infants. *Diabetes Care*, v. 14, p. 1092-1097, 1991.

PEDERSEN, J. Weight and length at birth of diabetic infants of diabetic mother. *Acta Endocrinol.*, v. 16, p. 330, 1954.

POPE, M. S., et al. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am. J. Epidemiol.*, v. 159, p. 882-890, 2004.

REECE, E. A. The history of diabetes mellitus. In: REECE, E. A. COUSTAN, D. R. *Diabetes mellitus in pregnancy*. 2<sup>nd</sup>. ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. chapt. 1, p.1-10.

REICHEL, A. J. *Alterações da tolerância a glicose segundo procedimento da Organização Mundial de Saúde: prevalência e teste de rastreamento*. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-graduação de Clínica Médica, Porto Alegre, 1996.

ROBERTS, R. N.; MOOHAN, J. M.; FOO, R. L.; HARLEY, J. M.; TRAUB, A. I.; HADDEN, D. R. Fetal outcome in mothers with impaired glucose tolerance in pregnancy. *Diabet. Med.*, v. 10, p. 438-443, 1993.

ROSSI, G.; SOMIGLIANA, E.; MOSCHETTA, M.; BOTTANI, B.; BARBIERI, M.; VIGNALI, M. Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, v. 79, p. 649-654, 2000.

SACKS, D. A. The utility of a single test to identify women at risk for gestational diabetes. *Curr. Diab. Rep.*, v. 1, p. 86-92, 2001.

\_\_\_\_\_. Fetal macrosomia and diabetes: what's The problem? *Obstetr. Gynecol.*, v. 18, n. 5 pt. 1, p. 775-781, 1993.

SACKS, D. A.; GREENSPOON, J. S.; ABU-FADIL, S.; HENRY, H. M.; WOLDE-TSADIK, G.; YAO, J. F. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 172, n. 2 pt. 1, p. 607-614, 1995.

SACKS, D. A.; GREENSPOON, J. S.; FOTHERINGHAM, N. Could the fasting plasma glucose assay be used to screen for gestational diabetes? *J. Reprod. Med.*, v. 37, n. 11, p. 907-909, 1992.

SARVAGE, J. A. Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, v. 80, p. 899-904, 2001.

SCHAFER-GRAF, U. M.; DUPAK, J.; VOGEL, M.; DUDENHAUSEN, J. W.; KJOS, S. L.; BUCHANAN, T. A.; VETTER, K. Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in Infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value. *J. Perinat. Med.*, v. 26, n. 1, p. 27-36, 1998.

SCHAFER-GRAF, U. M.; KJOS, S. L.; KILAVUZ, O.; PLAGEMANN, A.; BRAUER, M.; DUDENHAUSEN, J. W.; VETTER, K. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, v. 26, n. 1, p. 193-197, 2003.

SCHWARTZ, R. Hyperinsulinemia and macrosomia. *N. Engl. J. Med.*, v. 323, n. 5, p. 340-342, 1990.

SCHMIDT, M. I.; REICHEL, A. J. Consenso sobre diabetes gestacional e diabetes pré gestacional. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, v. 43, n. 1, p. 14-20, 1997.

SCHMIDT, M. I.; REICHELT, A. J.; OPPERMAN, M. R. Recomendações da 2ª reunião do grupo de trabalho em diabetes e gravidez. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, v. 46, n.5, p. 574-581, 2002.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; REICHELT, A. J.; BRANCHTEIN, L.; MATOS, M. C.; COSTA E FORTI, A.; SPICHLER, E. R.; POUSADA, J. M.; TEIXEIRA, M. M.; YAMASHITA, T. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, v. 24, n. 7, p. 1151-1155, 2001.

SCHMIDT, M. I.; MATOS, M. C.; REICHELT, A. J.; FORTI, A. C.; DE LIMA, L.; DUNCAN, B. B. Prevalence of gestational diabetes mellitus – Do the new WHO criteria makes a difference? Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetes Med.*, v. 17, n. 5, p. 376-380, 2000.

SERMER, M.; NAYLOR, C. D.; GARE, D. J.; KENSHOLE, A. B.; RITCHIE, J. W.; FARINE, D.; COHEN, H. R.; MCARTHUR, K.; HOLZAPFEL, S.; BIRINGER, A. The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 173, p. 146-156, 1995.

SUSA, J. B.; LANGER, O. Diabetes and fetal growth. In: REECE, A.; COUSTAN, D. R. *Diabetes mellitus In pregnancy*. 2<sup>nd</sup>. ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 79-92.

TALLARIGO, L.; GIAMPIETRO, O.; PENNO, G.; MICCOLI, R.; GREGORI, G.; NAVALESI, R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in non diabetic woman. *N. Engl. J. Med.*, v. 315, n. 16, p. 989-992, 1986.

TUFFNELL, D.J; WEST, J; WALKINSHAW, S.S; Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. v.3 CD003395. 2003

VERMA, A.; MITCHELL, B. F.; DEMIANCZUK, N.; FLOWERDEW, G.; OKUN, N. B. Relationship between plasma glucose levels in glucose-intolerant women and macrosomia. *J. Matern. Fetal Med.*, v. 6, n. 3, p. 187-193, 1997.

YANG, X. The effect of glucose levels on fetal birth weight. A study of Chinese grávidas in Tianjin, China. *J. Diab. Compl.*, v. 18, p. 37-41, 2004.

WONG SF.; CHAN, F. Y.; CINCOTTA, R. B.; OATS, J. J.; MCINTYRE, H. D. Sonographic estimation of fetal weight in macrosomic fetus: diabetic versus non-diabetic pregnancies. *Aust NZ J. Obstet. Gynecol.*, v. 41, n. 4, p. 429-432, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, n. 727, p. 1-113, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus - Second Report. *World Health Org. Tech. Rep. Ser.*, n. 646, p. 1-80, 1980.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, Diagnosis and classification of diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO consultation. Geneva, WHO, 1999.

PROCEEDINGS of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. 4., 1997, Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care*, v. 21, suppl. 2, p. B1-B167, 1998.

REPORT of the Expert Committee on the diagnoses and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 21, suppl. 1, p. S5-S19, 1998.