

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 18/02/2023.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Rayanne Pereira Cabral

Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da
gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título
de Mestre (a) em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Antônio de Araújo
Costa

Botucatu

2022

Rayanne Pereira Cabral

Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre (a) em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Antônio de Araújo Costa

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Cabral, Rayanne Pereira.

Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional / Rayanne Pereira Cabral. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Joelcio Francisco Abbade
Coorientador: Roberto Antônio de Araújo Costa
Capes: 40101150

1. Gravidez. 2. Diabetes mellitus. 3. Diabetes gestacional. 4. Hemoglobina A glicada.

Palavras-chave: Estado pré-diabético; Gravidez; Hemoglobina A glicada.

Prevalência de mulheres com pré-diabetes no primeiro trimestre da gestação e seu impacto na incidência de diabetes mellitus gestacional

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Antônio de Araújo Costa

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof.^a Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof.^a Dr.^a Rossana Pulcineli Vieira Francisco
Universidade de São Paulo (USP)

Botucatu, 18 de Fevereiro de 2022

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, que nunca mediram esforços para me proporcionar o melhor ensino, à minha irmã Rayssa, minha fiel amiga, ao meu irmão, Rayan, que em vida, sempre acreditou no meu potencial. Dedico ao meu esposo, Edgar, que está comigo diariamente e tem me dado asas para voar.

Agradecimientos

A Deus toda honra, glória e louvor. A Ele, minha maior gratidão por ser Meu auxílio, orientador, fortaleza e socorro bem presente na angústia. A Ele devo tudo o que sou.

Ao meus pais, Aldy e Socorro, que sempre foram meus conselheiros e amigos, que sempre lutaram comigo e me deram forças para chegar até aqui.

Ao meu esposo, Edgar, o qual não tenho palavras para agradecer tamanho apoio e dedicação durante este tempo juntos. Obrigada por me deixar voar nas asas do conhecimento e sempre me incentivar a crescer mais.

À minha irmã, Rayssa, que mesmo longe se faz presente, que desde o ventre divide alegrias e tristezas e me ensinou o significado de companheirismo.

Ao meu irmão, Rayan, que em vida me ensinou a ser forte e a não desistir dos meus sonhos.

Ao meu querido orientador, professor Joelcio Francisco Abbade, por ter acreditado em mim e ter me dado esta oportunidade de crescimento pessoal e profissional. Obrigada por sua dedicação, paciência e bom humor. Guardarei comigo tudo o que aprendi na residência e na pós-graduação.

Ao meu querido coorientador, professor Roberto Antônio de Araújo Costa, que trouxe grandes contribuições ao trabalho, sendo sempre solícito e disponível para me ajudar. Obrigada por ensinar muito mais que diabetes na gestação. O senhor é sinônimo de dedicação, amor às pacientes e ao ensino. Não tenho palavras para agradecer.

Aos meus companheiros de trabalho, Gustavo e Beatriz, que mesmo tão novos, sempre mostraram dedicação, responsabilidade e eficiência. Agradeço a vocês por tudo. Eu não teria conseguido sozinha.

Agradeço aos meus amigos de residência médica, que sempre me incentivaram e apoiaram este trabalho.

Aos meus amigos de vida, que compreenderam minha ausência em inúmeras ocasiões.

Aos meus familiares, que mesmo longe, estiveram presentes ao longo desses anos.

A todos que fazem parte do Hospital das Clínicas de Botucatu, à residência médica em Ginecologia e Obstetrícia e à pós-graduação.

Agradeço a todos que contribuíram, de maneira direta ou não, para realização deste trabalho.

Epígrafe

“A persistência é o caminho do êxito”. (Charles Chaplin)

Sumário

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 HEMOGLOBINA GLICADA.....	17
1.2 USO DA HBA1C NA PRÁTICA OBSTÉTRICA	18
1.3 O PAPEL DO PRÉ-DIABETES NA GRAVIDEZ.....	19
2 OBJETIVOS	22
3 MÉTODO	23
3.1 DESENHO DO ESTUDO	23
3.2 CONTEXTO	23
3.3 TAMANHO AMOSTRAL	27
3.3.1 Objetivo 1.....	27
3.3.2 Objetivo 2.....	27
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
3.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	29
4 RESULTADOS	30
5 DISCUSSÃO.....	37
6 CONCLUSÕES	41
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
8 ANEXO	48

RESUMO

Introdução: O pré-diabetes (PD) é uma condição de perda da tolerância à glicose e que em sua maioria antecede os quadros de diabetes mellitus (DM). No período gestacional, as pacientes com hemoglobina glicada (HbA1C) igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5% não recebem a mesma atenção que as gestantes que foram diagnosticadas com diabetes mellitus gestacional (DMG).

Método: Estudo de prevalência retrospectivo para determinar, no primeiro trimestre, o número de gestantes com rastreamento negativo para DMG e HbA1C igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5%. Também foi estudada uma coorte retrospectiva para avaliação do risco das gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5%, verificados até a 14^a semana de gestação, desenvolver DMG quando comparadas àquelas com HbA1C normal. As prevalências e incidências dos diagnósticos identificados pela associação de GJ e HbA1c e pelo teste de tolerância oral à glicose 75g (TOTG-75g), respectivamente, foram apresentadas em forma de porcentagem e intervalo de confiança (IC) 95%, sendo calculado o risco relativo com IC 95%.

Resultados: A prevalência de gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C $\geq 5,7$ e $< 6,5\%$ foi de 5,6% (IC95% 4,5–6,9). Também identificamos que 12,2% (IC95% 10,6–14,0) foram diagnosticadas com DMG e 1,7% (IC95% 1,1–2,4) apresentaram diagnóstico de diabetes pré-existente. A HbA1C $\geq 5,7\%$ e $< 6,5$ e idade acima de 30 anos são fatores de risco independente para desenvolvimento de DMG nas gestações com rastreamento negativo para diabetes, com razões de chance de 3,241 (IC95% 1,242 – 8,457) e 2,175 (IC95% 0,968 – 4,883), respectivamente.

Conclusão: As gestantes que desenvolvem DMG podem ter alterações do metabolismo da glicose previamente à gestação, conforme indicado por sua HbA1c elevada no primeiro trimestre. A HbA1c do primeiro trimestre pode ajudar na identificação precoce de mulheres em risco para possível acompanhamento e tratamento durante a gestação e após o parto.

Palavras-chave: Estado pré-diabético, gravidez, hemoglobina A glicada

ABSTRACT

Introduction: Prediabetes (PD) is a condition of loss of glucose tolerance and that mostly precedes diabetes mellitus (DM). During pregnancy, patients with glycated hemoglobin (HbA1C) equal to or greater than 5.7% and less than 6.5% do not receive the same attention as pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM).

Method: Retrospective prevalence study to determine, in the first trimester, the number of pregnant women with negative screening for GDM and HbA1C equal to or greater than 5.7% and less than 6.5%. A retrospective cohort was also studied to assess the risk of pregnant women with negative screening for diabetes and HbA1C between 5.7% and less than 6.5%, verified up to the 14th week of gestation, to develop GDM when compared to those with normal HbA1C. The prevalences and incidences of diagnoses identified by the association of FG and HbA1c and by the oral glucose tolerance test 75g (OGTT-75g), respectively, were presented as percentages and 95% confidence interval (CI), and the relative risk was calculated with 95% CI.

Results: The prevalence of pregnant women with negative screening for diabetes and HbA1C $\geq 5.7\%$ and $< 6.5\%$ was 5.6% (95%CI 4.5–6.9). We also identified that 12.2% (95%CI 10.6–14.0) were diagnosed with GDM and 1.7% (95%CI 1.1–2.4) had a diagnosis of pre-existing diabetes. HbA1C $\geq 5.7\%$ and $< 6.5\%$ and age over 30 years are independent risk factors for the development of GDM in pregnancies with negative screening for diabetes, with odds ratios of 3.241 (95%CI 1.242 – 8.457) and 2.175 (95%CI 0.968 - 4.883), respectively.

Conclusion: Pregnant women who develop GDM may have alterations in glucose metabolism prior to pregnancy, as indicated by their elevated HbA1c in the first trimester. First trimester HbA1c may help early identification of women at risk for possible follow-up and treatment during pregnancy and after childbirth.

Keywords: Pre-diabetic state, pregnancy, glycated hemoglobin A.

1 INTRODUÇÃO

O pré-diabetes (PD) é uma condição clínica caracterizada por perda importante da tolerância à glicose e que antecede frequentemente os quadros de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Estima-se que em 2030, 470 milhões de pessoas no mundo terão PD e que 70% destas se tornarão diabéticas (1). Fora do período gestacional, é caracterizado pela glicemia de jejum (GJ) entre 100 e 125 mg/dL, por valores de hemoglobina glicada (HbA1C) entre 5,7 a 6,4% ou ainda por valores da glicemia de 2 horas após sobrecarga no teste de tolerância oral à glicose (TOTG-75g) entre 140 e 199 mg/dL. (2) Os indivíduos com PD têm alto risco para o desenvolvimento de DM 2 (3) e maior risco de desenvolver doença cardiovascular e complicações crônicas. (4)

A alta prevalência desta condição na população se correlaciona com a mudança nos hábitos de vida das populações como o aumento no consumo de alimentos processados e de alimentos com alto teor de açúcar e gordura, a diminuição no consumo de fibras e o sedentarismo. Por isso, a dieta e a atividade física, como mudança de estilo de vida, são as principais medidas para desacelerar esta estimativa. (5) Isto foi trazido por dois importantes estudos, o Diabetes Prevention Program (DPP) e o Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Aquele demonstrou a queda da incidência de DM 2 em 58% em 3 anos, de 34% ao longo de 10 anos e de 27% após 15 anos, enquanto no estudo DPS, a redução foi de 43% ao longo de 7 anos. (6–8)

Além do diabetes como condição clínica em ascensão e com alto impacto na qualidade de vida, a obesidade também tem se destacado como problema de saúde pública. Os últimos 20 anos foram marcados pelo crescimento no número de mulheres em idade reprodutiva que detêm tais condições, bem como o aumento da hiperglicemia entre as gestantes. (9)

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), por sua vez, é a desordem metabólica mais comum do período gravídico-puerperal e se caracteriza como uma intolerância aos carboidratos, identificada pela primeira vez durante a gravidez, decorrente da ação dos hormônios placentários sobre o metabolismo materno. (9) As mulheres que detêm tal condição, não apresentam nenhuma doença hiperglicêmica prévia à gravidez, porém compartilham dos mesmos fatores de risco das mulheres com PD.

Toda gestação é caracterizada fisiologicamente por uma condição diabetogênica. Isto ocorre devido a necessidade contínua de glicose e de aminoácidos essenciais pelo concepto. (9) A placenta produz hormônios hiperglicemiantes, tais como o hormônio lactogênio placentário, prolactina e cortisol, e enzimas que degradam a insulina, com conseqüente aumento compensatório na produção da mesma e da resistência à insulina, podendo evoluir com disfunção das células β pancreáticas. (5) É esta incapacidade funcional que caracteriza o diabetes gestacional. (9)

Os principais fatores de risco associados a tal condição são idade materna avançada; sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual; deposição central excessiva de gordura corporal; história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau; crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual; antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG; Síndrome de Ovários Policísticos; baixa estatura (inferior a 1,5 m). (5)

Além do DMG, existem outras condições hiperglicêmicas que podem existir previamente ao período gravídico: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e DM2. O DM1 caracteriza-se por ser uma doença autoimune, poligênica, com deficiência total de insulina, que foi conseqüente à destruição de células beta pancreáticas. Subdivide-se em DM1 A e DM1 B, tendo na primeira comprovação de ausência de autoanticorpos circulantes, o que não acontece na segunda, sendo também chamada idiopática. Já o DM2, condição hiperglicêmica mais comum, de etiologia multifatorial, tem o fator ambiental e genético como determinantes. (5,10) Os critérios para o diagnóstico de overt diabetes, que corresponde ao diabetes clínico descoberto na gravidez, são iguais aqueles para o diagnóstico de diabetes fora da gestação: (i) HbA1C \geq 6,5%; (ii) GJ \geq 126mg/dL; (iii) ou glicemia em qualquer momento \geq 200 mg/dL com sintomas de clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento). (5,11)

Desde a primeira tentativa de caracterizar o DMG, realizada por O'Sullivan e Mahanem 1960 (12) , diversos estudos têm sido feitos para a definição de critérios diagnósticos, sendo o Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) o de maior destaque. (13) Este, por sua vez, foi um grande estudo observacional prospectivo, que incluiu aproximadamente 25000 gestantes, em diversos países, que realizaram o TOTG-75g com duração de 2 horas e que objetivou encontrar valores de hiperglicemia materna que estivessem relacionados a eventos

perinatais adversos.

Apesar dos resultados significativos do HAPO (13), em 2010, a International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (14) realizou um encontro com diversas sociedades médicas mundiais para determinar os valores diagnósticos para o DMG. Ficou estabelecido, portanto, que valor de GJ igual ou maior que 92mg/dL e menor que 125mg/dL no primeiro trimestre ou quando pelo menos um dos valores do TOTG-75g, realizado entre 24 e 28 semanas de idade gestacional, estivesse alterado (jejum: igual ou maior que 92mg/dL; primeira hora: igual ou maior que 180mg/dL; segunda hora: igual ou maior que 153mg/dL) caracterizaria o DMG. O TOTG-75g é recomendado para todas as gestantes que não apresentaram critérios para o diagnóstico de DMG ou diabetes mellitus (DM) no início da gravidez. (5)

Em 2013, a Organização Mundial de Saúde (OMS) (15) adotou os critérios propostos pelo IADPSG (13), mas acrescentou duas observações: os critérios deveriam ser válidos para qualquer idade gestacional e valores de glicemia \geq 200mg/dL na segunda hora já diagnosticariam DM. (15) A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (16) elaborou um documento em 2015 e apontou o Brasil como um dos oito países com prioridade para definição de critérios para o diagnóstico de DMG, bem como individualizou a maneira como cada país deveria usar recursos para tal.

O Ministério da Saúde no Brasil tem adotado duas estratégias baseadas na viabilidade financeira e disponibilidade de recursos. Em condições econômicas favoráveis, deve-se dosar a GJ até 20 semanas e se valores inferiores a 92 mg/dL, deve-se realizar o TOTG -75 g de 24 a 28 semanas. Caso não haja viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica total, deve-se realizar a GJ no primeiro trimestre, que se normal deverá ser repetido entre 24-28 semanas de idade gestacional. (17)

A Federação Internacional de Diabetes estimou em 2021 que 21,1 milhões (16,7%) dos nascidos vivos eram de gestações com hiperglicemias, sendo 80,3% devido ao DMG, 9,1% de Overt Diabetes e 10,6% do diabetes descoberto antes da gestação. (18) Mais de 80% dos casos de DMG são vistos em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, uma vez que o acesso a uma alimentação balanceada, atividade física adequada e a um sistema de saúde eficiente é mais precário. (16,18)

A hiperglicemia na gestação traz inúmeras consequências para o binômio mãe- bebê. A literatura destaca principalmente: mulheres que tiveram DMG tem 50% de chance de se tornarem diabéticas em 10 anos (19), além do risco aumentado de desenvolverem síndrome metabólica. (20, 21) Na gestação, há maior risco de pré-eclâmpsia, anomalia congênita grave, distócia de ombro e morte perinatal. (22) Em relação aos filhos de mães com DMG, é relatado que apresentam maior chance de desenvolverem diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e alterações estruturais do hipotálamo. (19)

Devido ao progressivo aumento de casos de hiperglicemia na gestação e às inúmeras consequências para o binômio mãe-bebê, se faz necessário o diagnóstico precoce do DMG. Existem inúmeros protocolos de diagnóstico, sendo o utilizado no nosso centro de referência o preconizado pela IADPSG. (14)

A dosagem da HbA1C para o diagnóstico do DM1 e DM2 possui inúmeras vantagens: (i) independe do estado de jejum para sua determinação; (ii) reflete os níveis glicêmicos dos últimos três meses; (iii) rapidez na coleta (23); e (iv) é o melhor preditor de complicações crônicas. (5) Entretanto, os protocolos de diagnóstico de hiperglicemia na gestação não costumam utilizá-lo. Apesar dessas vantagens, sua medição pode sofrer interferências em algumas situações, como anemias, hemoglobinopatias e uremia. A idade e a etnia também podem alterar o valor da HbA1C (5).

1.1 HEMOGLOBINA GLICADA

O processo de glicação é a ligação não enzimática covalente de um açúcar a uma proteína. A glicação da hemoglobina ocorre em condições fisiológicas na presença de açúcares redutores como a glicose (Figura 1). Essa reação pode ocorrer por meio de reações de Amadori, reações de base de Schiff e reações de Maillard. (24)

A HbA1C total corresponde a formas de HbA carregadas mais negativamente devido à adição de glicose e outros carboidratos. A fração A1C é formada pela ligação da glicose ao aminoácido valina da porção N-terminal da cadeia beta da hemoglobina por meio de uma ligação estável e irreversível, correspondendo a 80% da fração ligada. (25)

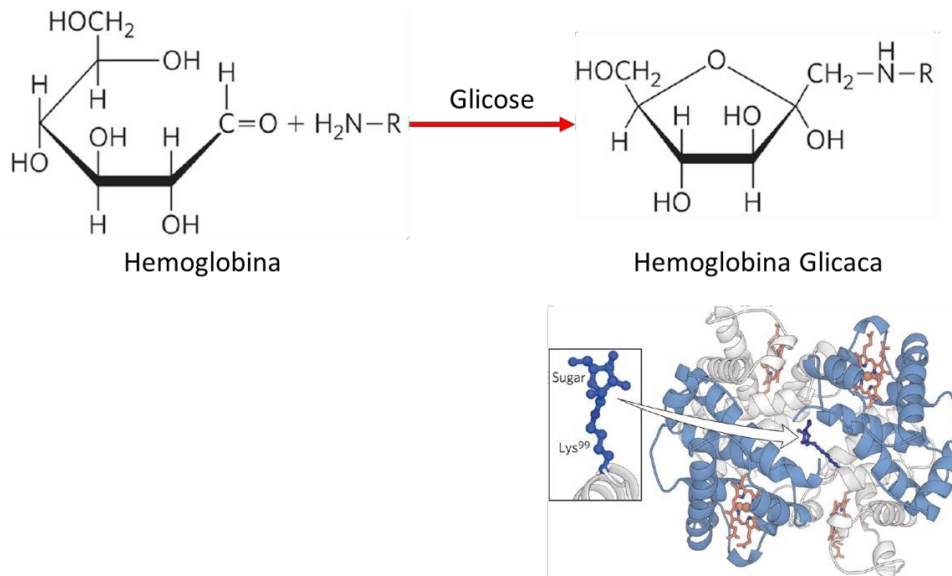


Figura 1 – Processo de glicação e alteração da estrutura molecular da hemoglobina A (24)

Em geral, 5% da hemoglobina do total de glóbulos vermelhos normais está covalentemente ligada à glicose, resultando na formação de um componente secundário, distinto cromatograficamente, denominado como hemoglobina A1c. (26)

Esta glicação pós-translacional forma uma ligação estável e essencialmente irreversível, de tal modo que uma determinada molécula de hemoglobina que é glicada permanece assim até o final da sua vida útil. Como os eritrócitos perdem gradualmente sua capacidade de metabolizar a glicose à medida que envelhecem, mas permanecem permeáveis à glicose, a concentração de glicose intracelular reflete a glicose extracelular, presente no plasma. (27)

A hemoglobina se torna progressivamente glicada ao longo de sua vida útil de 120 dias, portanto, os glóbulos vermelhos mais velhos e senescentes têm mais hemoglobina glicada do que os reticulócitos. As dosagens de HbA1C medem a glicação total da hemoglobina, medindo os eritrócitos jovens, menos glicados, bem como os glóbulos vermelhos mais antigos e mais glicados. (25, 27)

1.2 USO DA HBA1C NA PRÁTICA OBSTÉTRICA

O uso da HbA1C no seguimento do Diabetes Mellitus tornou-se relevante após dois estudos, que avaliaram pacientes com DM 1 - Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (28) – e DM 2 - United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (29). Percebeu-se a necessidade de uma padronização dos diferentes

métodos de dosagem, sendo criado o National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). (30) Este programa certifica laboratórios e fabricantes de ensaios de HbA1C para garantir a homogeneidade metodológica.

Em 2011, a Associação Americana de Diabetes (ADA) (31) e a OMS (32) aceitaram a HbA1C como ferramenta para o diagnóstico de DM. Contudo, na prática obstétrica, ainda não há recomendações disponíveis para o uso da HbA1C como método diagnóstico do DMG. (33) No período gestacional, a HbA1C deve ser monitorada com mais frequência (mensalmente) devido a alteração no turnover de glóbulos vermelhos e mudanças fisiológicas nos parâmetros de glicose. (34)

Estudos que avaliam a precisão da dosagem da HbA1C para o diagnóstico de DMG no segundo e terceiro trimestres estão sendo cada vez mais realizados. (33,36) Dentre estes, Rapjūt et al (33) mostrou que apesar dos valores de HbA1C serem maiores entre as mulheres com DMG (HbA1C 5,73% vs 5,34%), havia uma sobreposição nos valores de HbA1C entre as pacientes com e sem DMG. Esse mesmo estudo (33) concluiu que apesar de não substituir o TOTG-75g, a HbA1C é, em conjunto com o TOTG-75g, uma ferramenta útil. Contudo, a avaliação da HbA1C, como método para prever o DMG, no primeiro trimestre ainda é limitada (37) e alguns estudos avaliaram apenas populações de alto risco para o DMG. (38, 39)

1.3 O PAPEL DO PRÉ-DIABETES NA GRAVIDEZ

Embora o PD seja uma entidade clínica já bem definida fora da gravidez, o seu papel e importância é normalmente negligenciado durante a gravidez. Várias razões podem ser identificadas para que isso ocorra:

- a. a falta de diagnóstico prévio à gravidez, mulheres com quadro de anovulação crônica e Síndrome de Ovários Policísticos estão entre as poucas situações em que essa doença tenha sido investigada previamente à gravidez;
- b. inexistência de protocolos bem definidos que identifiquem a doença e proponham o seu rastreamento e diagnóstico, assim como proponham seu seguimento e tratamento durante a gravidez;
- c. é facilmente confundida com outros distúrbios hiperglicêmicos, principalmente com o DMG. O DMG e o PD apresentam muitas similaridades entre si: aumento da resistência insulínica, hiperinsulinemiacrônica, elevação discreta da GJ no

primeiro trimestre, compartilham os mesmos fatores de risco como sua associação com a idade, sobrepeso, obesidade e sedentarismo e serem indicativos de um maior risco para o desenvolvimento do DM2 no futuro.

Apesar dos atuais protocolos, usados na obstetrícia, recomendarem o uso da GJ como exame de rotina de primeiro trimestre e proporem seguimento clínico individualizado e tratamento para aquelas mulheres que apresentem GJ maior ou igual a 92 mg/dL, consideradas como portadoras de DMG, temos que reconhecer que uma parte da população com HbA1C igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5% acaba não sendo identificada no primeiro trimestre, isto é, naquelas mulheres que ainda apresentam GJ abaixo de 92 mg/dL. Outras questões ainda em aberto são: 1) a falta de definição de um protocolo de seguimento e tratamento principalmente nas mulheres com diagnóstico de PD prévio à gravidez e que já fazem uso de tratamento medicamentoso, 2) a falta de protocolo de seguimento para as gestantes com HbA1C igual ou maior que 5,7% e menor que 6,5% identificadas no primeiro trimestre, mas com GJ ainda normal e 3) estabelecer o papel da HbA1C no diagnóstico dos distúrbios glicêmicos durante a gravidez.

As gestantes com PD no primeiro trimestre de gravidez são mais propensas a desenvolver DMG quando comparadas àquelas com HbA1C abaixo de 5,7% e devem ser consideradas para uma vigilância mais próxima do DMG e possível intervenção. (37, 40, 41) Mane et al (42) sugerem que pacientes com HbA1C entre 5,9 e 6,4% no início da gravidez possuem maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia do que as com HbA1C menor que 5,9%. Conclusão semelhante foi trazida no estudo de Hughes et al. (43)

Entretanto, essas mulheres não recebem a mesma atenção que as com PD fora do período gestacional, tendo em vista que essa interpretação não se estende a gravidez, mesmo que esse exame tenha sido realizado no primeiro trimestre. (5, 17)

Considerando-se que as gestantes que apresentem níveis séricos de HbA1C com valores entre 5,7 e 6,4% (verificada até a 14ª semana de gestação) possam apresentar maior risco de desenvolver DMG, apresentamos duas questões principais para esse estudo:

- i. qual a prevalência de mulheres com rastreamento negativo para diabetes e

- HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5% no primeiro trimestre da gestação?
- ii. gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5% até a 14^a semana de gestação apresentam maior risco de desenvolver DMG quando comparadas às gestantes com HbA1C menor que 5,7?

Nossas hipóteses, baseadas no que se apresenta na literatura, são que:

- i. no primeiro trimestre da gestação, a prevalência de mulheres com valores de HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5% e com GJ normal é igual ou maior que 5%;
e
- ii. o risco de desenvolver DMG em gestantes com rastreamento negativo para diabetes e HbA1C entre 5,7 e menor que 6,5% até a 14^a semana de gestação é maior que em gestantes com HbA1C menor que 5,7.

6 CONCLUSÕES

A dosagem da HbA1C no primeiro trimestre de gestação, em associação com a GJ, pode ser uma importante ferramenta para identificação de mulheres com alterações no metabolismo de carboidrato previamente à gravidez. Seu uso pode antecipar intervenções que poderiam reduzir a incidência de desfechos perinatais adversos e reduzir complicações cardiovasculares à médio e longo prazo com acompanhamento pós-parto e intervenções adequados a médio e longo prazo. Entretanto, estudos com desenhos específicos para esses desfechos devem ser realizados para sua implantação nos serviços de saúde.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
2. American Association of Diabetes. ADA standards of diabetes care 2021. Vol. 44, *Diabetes Care*. 2021. p. S21–226. doi: 10.2337/dc21-S002.
3. Armstrong C. ADA Updates Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Am Fam Physician*. 2017;95(1):40–3.
4. Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(4):283–92. doi: 10.1900/RDS.2013.10.283.
5. Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N, Gross JL, Maia FFR, et al. Sociedade Brasileira de Diabetes. Vol. 5, *Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo 2*. 2020. 709–717.
6. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677–86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
7. Intervention L, Metformin OR. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Int Urol Nephrol*. 2002;34(1):162–3. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
8. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673–9. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69701-8.
9. Dos Santos PA, Madi JM, Da Silva ER, Vergani DDOP, De Araújo BF, Garcia RMR. Gestational Diabetes in the Population Served by Brazilian Public Health Care Prevalence and Risk Factors. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2020;42(1):12–8. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700797>.
10. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): S13–S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
11. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S13–28. doi: 10.2337/dc19-S002.
12. O'sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;May-Jun(13):278–85. PMID: 14166677.

13. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B, Lowe L, Dyer A, Trimble E, Chaovarindr U, Coustan D, Hadden D, McCance D, Hod M, McIntyre H, Oats J, Persson B, Rogers M, Sacks D, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes, *N. Engl. J. Med.* 358 (2008) 1991–2002. doi:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
14. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676–82. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>.
15. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):341–63. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012.
16. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Cabero Roura L, McIntyre HD, Morris JL DH. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obs* 2015;131:173–211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
17. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Vol. 1, Sociedade Brasileira de Diabetes. 2017. 1–36. Disponível em: < https://www.febrasgo.org.br/images/pec/CNE_pdfs/Rastreamento-Diabetes.pdf>. Acesso em 15 de janeiro de 2022.
18. Federação Internacional de Diabetes. Atlas de Diabetes da IDF, 10ª ed. Bruxelas, Bélgica: 2021. Disponível em: < <https://www.diabetesatlas.org> > . Acesso em 15 de janeiro de 2022.
19. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia.* 2016;59(7):1396–9. doi: 10.1007/s00125-016-3985-5.
20. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4004–10. doi: 10.1210/jc.2004-1713.
21. Rudge MVC, Barbosa AMP, Sobrevia L, Gelaleti RB, Hallur RLS, Marcondes JPC, et al. Altered maternal metabolism during mild gestational hyperglycemia as a predictor of adverse perinatal outcomes: A comprehensive analysis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2020;1866(2):165478. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.05.014.
22. Xodo S, Londero A Pietro, D’Agostin M, Novak A, Galasso S, Pittini C, et al. Is Glycated Hemoglobin A1c Level Associated with Adverse Pregnancy Outcomes of Women Affected by Pre-Gestational Diabetes? *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):461. doi: 10.3390/medicina57050461.

23. Report A, Consultation WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. :1–25. PMID: 26158184.
24. Nelson DL, Cox MM. Carboidratos e glicobiologia. Princípios de bioquímica de Lehninger. 6ª edição. Nova York: W.H. Freeman and Company; 2013. p 243 - 280.
25. Sumita NM, Bezerra MGT, Chacra AR, Netto AP, Zajdenverg L, Andriolo A, et al. Posicionamento Oficial SBD , Do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes : aspectos. 2018;1–36.
26. Allen W, Iloc AKDJB. Observations on the Chromatographic Heterogeneity of Normal Adult and Fetal Human Hemoglobin : A Study of the Effects of Crystallization and Chromatography on the Heterogeneity and Isoleucine Content. 1957;288(7). doi: <https://doi.org/10.1021/ja01540a030>.
27. Rafat D, Ahmad J. HbA1c in pregnancy. Diabetes Metab Syndr Clin Res Ver. 2012;6(1):59–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2012.05.010>.
28. Larkin ME, Lorenzi GM, Bayless M, Cleary PA, Barnie A. Evolution of the study coordinator role : The 28-year experience in Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT / EDIC). 2015. doi: 10.2337/db13-1093.
29. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. 1995 Jan 14;310(6972):83-8. PMID: 7833731.
30. Harmonizing Hemoglobin A1C Testing. A better A1C test means better diabetes care. Disponível em: < <http://www.ngsp.org/>>. Acesso em 15 de janeiro de 2022.
31. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(January (Suppl. 1)):S62–9. doi: 10.2337/dc10-S062.
32. World Health Organisation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus, WHO/NMH/CHP/ CPM/11.1 ed., Geneva: World Health Organisation; 2011. Disponível em: < https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf>. Acesso em 15 de janeiro de 2022.
33. Rajput R, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA 1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2012;98(1):104–7. doi: 10.1016/j.diabres.2012.02.018.
34. Caughey AB, Kaimal AJ, Gabbe SG. ACOG Practice Bulletin: Pregestational Diabetes. Am Coll Obstet Gynecol. 2018;132(60):228–48. doi: 10.1097/AOG.0000000000002960.
35. Renz PB, Cavagnolli G, Weinert LS. HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. 2015;14:1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0135989.

36. Esther C, Sasitharan A, Kalra P. The accuracy of haemoglobin A1c as a screening and diagnostic test for gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis of test accuracy studies. 2020;32(5):322–34. doi: 10.1097/GCO.0000000000000648.
37. Hinkle SN, Tsai MY, Rawal S, Albert PS, Zhang C. HbA1c Measured in the First Trimester of Pregnancy and the Association with Gestational Diabetes. *Sci Rep.* 2018;8(1):4–11. doi: 10.1038/s41598-018-30833-8.
38. Amylidi, S. et al. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 95, 93–97 (2016). doi: 10.1111/aogs.12784.
39. Benaiges, D. et al. Is first-trimester HbA1c useful in the diagnosis of gestational diabetes? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 133, 85–91 (2017). doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.019.
40. Fong A, Serra AE, Gabby L, Wing DA, Berkowitz KM. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(6):641.e1-641.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.016.
41. Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, Wang E, Popat R, Nimbale VC, et al. First Trimester Hemoglobin A1c Prediction of Gestational Diabetes. *Am J Perinatol.* 2016;33(10):977–82. doi: 10.1055/s-0036-1581055.
42. Mane L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodriguez M, Marcelo I, Chillaron JJ, et al. Role of first-trimester HbA1c as a predictor of adverse obstetric outcomes in a multiethnic cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):390–7. doi: 10.1210/jc.2016-2581.
43. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37(11):2953–9. doi: 10.2337/dc14-1312.
44. Montenegro, CAB; Rezende, JF. *Obstetrícia fundamental*, Rezende. 14.ed. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2019. 1002 . p.
45. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13(May):291–310. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
46. Alexander GR, Kogan MD, Himes JH. 1994-1996 U.S. singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin, and gender. *Matern Child Health J.* 1999;3(4):225–31. doi: 10.1023/a:1022381506823.
47. Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol.* 2016;36(1):10-2) doi: 10.1038/jp.2015.125.

48. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14. doi: 10.1542/peds.103.1.6.
49. Balaji V, Madhuri BS, Ashalatha S, et al. A1C in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Care* 2007;30:1865–7. doi: 10.2337/dc06-2329.
50. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007;30:753-9. doi: 10.2337/dc07-9920.
51. Knowler WC, Barrett-Conor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
52. Diabetes Prevention Program Research Group: long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(11):866-875. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00291-0.
53. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish diabetes prevention study group: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801.
54. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49:289-97. doi: 10.1007/s00125-005-0097-z.
55. Kosaka K, Noda M, Kazuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67:152-62. doi: 10.1016/j.diabres.2004.06.010.
56. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1783-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60766-7.
57. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, et al. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(12). doi: 10.1002/14651858. CD003054.pub4.
58. Chivese T, Hoegfeldt CA, Werfalli M, Yuen L, Sun H, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: The prevalence of pre-existing diabetes in pregnancy – A systematic review and meta-analysis of studies published during 2010–2020. *Diabetes Res Clin Pract* . 2021. doi:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109049.

59. Nicolosi BF, Vernini JM, Costa RA, Magalhães CG, Rudge MVC, Corrente JE, et al. Maternal factors associated with hyperglycemia in pregnancy and perinatal outcomes: A Brazilian reference center cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00556-w>.
60. Arbib N, Shmueli A, Salman L, Krispin E, Toledano Y, Hadar E. First trimester glycosylated hemoglobin as a predictor of gestational diabetes mellitus. 2019;(March):158–63. doi: 10.1002/ijgo.12794.