

Luciana Colnago Gonçalves

OCORRÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
EM MULHERES COM PASSADO DE
DISTÚRBIOS HIPERGLICÊMICOS NA
GESTAÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica - Área de concentração: Metabolismo e Nutrição, da Faculdade de Medicina de Botucatu, para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. **Walkyria de Paula Pimenta**

Botucatu
2003

Aos meus pais, Waldomiro e Rosa, sempre me ajudando e reforçando que a esperança e a paciência são os melhores remédios na adversidade; sempre me lembrando que os sonhos podem tornar-se realidade se desejamos concretizá-los.

“A família continua a ser a fonte primeira e principal de nossa personalidade e de nossa educação, o lugar onde recebemos esse **pão de carinho** que nos vai fazendo crescer e viver.”

Manuel Madueño

Aos meus avós, Carlos e Jandyra, pelo exemplo de vida,

“Os avós podem proporcionar às gerações que os seguem uma sabedoria depurada pelos anos e uma tranquilidade que não costumam ter os que estão mergulhados até a cabeça na luta pela existência.”

Antonio Hortelano

Agradecimientos

À Universidade Estadual Paulista-UNESP, que, pelo programa de pós-graduação, possibilitou-me a realização da presente pesquisa.

Agradeço a todos os que contribuíram, de algum modo, para a elaboração deste trabalho, e em especial:

À Prof^a Dra. Walkyria de Paula Pimenta que, com exemplo, dedicação e profissionalismo, auxiliou-me nesta etapa tão importante para minha formação e qualificação. Suas orientações e sugestões tornaram possível a realização deste trabalho.

Ao meu namorado Leandro, companheiro, amigo, pelo incentivo, carinho e compreensão nos momentos de ausência.

Ao meu irmão Maurício, responsável por muito de mim, pelo apoio, carinho e paciência em tantos momentos de ausência.

Aos colegas de pós-graduação Maria Luiza dos Santos, Ney de Souza Cruz, Marcia R. Gabaldi Silva, Adriana Lúcia M. Haddad, Maria Salete Sartori, pelo apoio e amizade.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, por fornecer dados de fundamental importância para a realização deste trabalho.

Aos professores do Departamento de Bioestatística da UNESP-Botucatu Prof^o. Dr. Carlos Roberto Padovani, Prof^o. Dr. Flávio Ferrari Aragon, Prof^o. Dra. Liciane Vaz de Arruda Silveira, pelo carinho, atenção e a elaboração da parte estatística do estudo.

Às Prof^{as}. Dras. Beatriz Bojikian Matsubara, Glaucia M. F Silva Mazeto, Célia Regina Nogueira, Ana Valéria B. Castro (Departamento de Clínica Médica), e ao Prof^o. Dr. José Carlos Peraçoli (Departamento de Ginecologia e Obstetrícia), pelo apoio recebido.

Aos funcionários do Arquivo Médico da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial à Sônia, Bete, Artur e Salmir.

A todos os funcionários do Serviço Social do Hospital de Clínicas da UNESP-Botucatu, às assistentes sociais e enfermeiras-chefes dos Postos de Saúde das cidades da região, em especial de São Manuel e Itatinga, pelo grande auxílio na convocação e contato com as ex-gestantes participantes desse estudo.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, Regina C. Spadin, Nathanael P. Salles e Lillian C. N. Nunes, pelo apoio, atenção e carinho.

À secretaria da Pós-Graduação do Departamento de Clínica Médica, Ana Maria Mengue, pela atenção e ajuda dispensadas.

Às funcionárias da Biblioteca do Campus de Botucatu-UNESP, em especial à Sulamita S.C. Colnago, Marluci Bettini e Diva G. Rodrigues, pelo carinho, paciência e grande ajuda oferecida.

A todos os funcionários do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESP-Botucatu, em especial ao Bruno José Fajiólli, Renato Borges Pereira, Valéria M. Ricarelli de Oliveira, Alexandre Luís Loureiro e Mário Augusto Dallaqua, pela paciência, carinho, atenção e grande ajuda oferecida.

Introdução	1
Objetivo	28
Indivíduos e Métodos	30
Resultados	39
Discussão	55
Conclusão	65
Resumo	67
Abstract	70
Referências Bibliográficas	73
Anexos	98

DC: débito cardíaco

DM: diabetes mellitus

DMG: diabetes mellitus gestacional

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IMC: índice de massa corporal

PA: pressão arterial

PG: perfil glicêmico

RP: resistência periférica

TGD: tolerância à glicose diminuída

TGN: tolerância à glicose normal

TOTG: teste oral de tolerância à glicose

1.Aspectos Fisiológicos da Pressão Arterial

O sistema cardiovascular tem como principal função a movimentação de um volume líquido, induzida por diferença de pressão entre dois pontos. A pressão gerada no sistema se dá pela força elástica que as paredes arteriais exercem sobre seu conteúdo sanguíneo, sendo chamada de pressão arterial (PA)⁽¹⁾.

A manutenção da PA dentro de limites considerados normais é possível graças à interação de mecanismos complexos que envolvem o débito cardíaco (DC), o sistema nervoso central e o autonômico, e os diversos sistemas hormonais vasoconstritores e vasodilatadores.

A PA depende diretamente do DC e da resistência periférica (RP), sendo regida pela seguinte fórmula: $PA = DC \times RP$, onde o DC resulta do produto do volume sistólico pela frequência cardíaca e a RP é representada pelo tônus das artérias de pequeno calibre, cuja regulação é feita pelo sistema nervoso simpático (vasoconstritor) e pelos sistemas hormonais vasoconstritores e vasodilatadores⁽²⁾.

A PA é um parâmetro fisiológico importante na investigação diagnóstica. Está relacionada com o trabalho cardíaco e traduz o sistema de pressão vigente na árvore vascular arterial⁽³⁾.

Em geral, a PA é mantida em níveis relativamente constantes, de forma que a queda ou o aumento induzido no DC associa-se à alteração oposta da RP total. Porém, qualquer fator capaz de aumentar o DC ou a RP, sem a correspondente ação oposta, irá elevar a PA⁽⁴⁾. Vários elementos podem afetar o DC e a RP, como o tônus da musculatura lisa da parede vascular, o desempenho funcional do endotélio e a presença de insulino-resistência⁽⁵⁾.

2.Aspectos Fisiopatológicos da Hipertensão Arterial

A elevação da PA ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, ou como a presença de PA na faixa de normalidade na vigência de medicação anti-hipertensiva, segundo o Sexto Relatório Internacional do *Joint National Committee*⁽⁶⁾.

Na maioria dos estados hipertensivos, o componente envolvido é a elevação da RP⁽⁴⁾.

A HAS é considerada doença poligênica e multifatorial, na qual é importante a interação de vários genes entre si e com o ambiente⁽⁷⁾. Existe correlação dos níveis tensionais entre membros de uma mesma família, fato atribuído à herança genética comum e à exposição aos mesmos fatores ambientais ou hábitos de vida. Essa agregação familiar dos níveis de pressão arterial tem sido identificada em diversos estudos, já tendo sido demonstrado de forma inequívoca que os filhos de pais hipertensos apresentam maiores níveis de pressão arterial casual⁽⁸⁾ e durante o esforço físico⁽⁹⁾ que os filhos de pais normotensos. Assim, a existência de hipertensão arterial primária nos pais teria importantes implicações no surgimento desta condição nos filhos⁽¹⁰⁾.

Na HAS, tem papel de destaque a disfunção do endotélio, que constitui o revestimento interno dos vasos sanguíneos e é produtor de diversas substâncias vaso-regulatórias que controlam o diâmetro dos vasos. O óxido nítrico, potente vasodilatador produzido pelo endotélio, é alvo de muitas investigações clínicas e experimentais que sugerem ser sua deficiência fator contribuinte da hipertensão⁽¹¹⁾. A endotelina-1, potente vasoconstritor, encontra-se aumentada em vasos ateroscleróticos, onde também o efeito do óxido nítrico está diminuído. Até o momento, há pouca evidência do papel das endotelinas no desenvolvimento ou manutenção da hipertensão em humanos⁽¹²⁾.

Estudos epidemiológicos demonstram claramente a relação linear entre o peso corporal e a PA, tanto em indivíduos obesos como em indivíduos não-obesos⁽¹³⁾. A obesidade é fator de risco independente para a HAS e, conseqüentemente, para as moléstias cardiovasculares, ocupando papel central na síndrome

plurimetabólica, que envolve HAS, *diabetes mellitus* (DM) tipo 2, dislipidemia e resistência à insulina⁽¹⁴⁾.

A PA aumenta progressivamente com a idade, o que em grande parte se deve a um processo degenerativo que ocorre na parede das grandes artérias⁽¹⁵⁾. No estudo de Framingham, no decorrer de três décadas de acompanhamento, dois terços dos indivíduos originalmente normotensos desenvolveram hipertensão em diferentes graus de intensidade⁽¹⁶⁾.

Permanece não completamente compreendida a relação causal entre HAS e resistência insulínica. Há estudos que sugerem ser a HAS, *per se*, um estado de resistência à insulina⁽¹⁷⁾, mas o estudo de Mbanya *et al*⁽¹⁸⁾ questiona tal proposição. Uma correlação independente entre níveis plasmáticos de insulina e de PA, em hipertensos com peso corporal normal, foi relatada em algumas populações^(19,20), mas não em outras^(21,22).

A freqüente associação do DM tipo 2, obesidade, HAS e dislipidemia sugere uma etiologia comum, tal como a resistência à insulina.

A HAS é considerada um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morbimortalidade no país⁽²³⁾. Também em diabéticos tipo 2 e hipertensos, os estudos ressaltam a importância da redução da PA na prevenção da morbimortalidade cardiovascular e das complicações microvasculares⁽²⁴⁻²⁶⁾.

A resistência à insulina caracteriza-se por um estado de hiperinsulinemia que pode elevar a PA por meio de algumas de suas ações, tais como: a) promover a reabsorção de sódio pelo néfron distal⁽¹⁷⁾; b) estimular o sistema nervoso simpático⁽²⁷⁾; c) reduzir a atividade da ATPase Na^+/K^+ por elevação dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, com conseqüente aumento do sódio intracelular e da resposta vasoconstritora do tecido muscular liso^(2,28); d) promover a hipertrofia do tecido muscular liso⁽²⁹⁾; e) inibir a bomba de cálcio das células de músculo liso dos vasos, com elevação do cálcio intracelular e aumento de resposta aos vasoconstritores^(29,30).

3.Aspectos Fisiológicos da Gravidez

Durante a gestação, ocorrem, na mãe, alterações fisiológicas necessárias à adaptação do organismo materno à gravidez. Estas alterações decorrem principalmente de fatores hormonais, determinando duas alterações maternas básicas: as circulatórias e as metabólico-nutricionais⁽³¹⁾.

3.1 Circulatórias

As alterações circulatórias sistêmicas culminam com aumento de volume do líquido extracelular intersticial e plasmático, sendo o sódio e a água os principais determinantes da expansão da volemia materna. Seu mecanismo básico é a ação predominante do sistema renina - angiotensina II - aldosterona sobre os fatores natriuréticos⁽³²⁾. A função do aumento da volemia materna é o fornecimento de nutrientes e oxigênio ao feto.

O aumento da volemia determina outra adaptação circulatória sistêmica materna: o aumento do DC. Considerando-se a equação: $PA = DC \times RP$, esperar-se-ia que na gestação ocorresse aumento da PA em decorrência do aumento do DC. Mas a gestação normal caracteriza-se por diminuição da PA, causada pela redução da RP, outra adaptação sistêmica materna. Isto ocorre por alterações bioquímicas nos vasos maternos. Há aumento da produção de prostaciclina em relação ao tromboxano, com conseqüente vasodilatação generalizada⁽³³⁾. Além da vasodilatação geral, há diminuição da reatividade vascular aos agentes vasopressores como angiotensina II, catecolaminas e outras substâncias, como conseqüência da invasão trofoblástica das arteríolas espiraladas^(34,35).

As alterações circulatórias uterinas ocorrem para melhorar a perfusão útero-placentária e, segundo Wallenburg⁽³³⁾, caracterizam-se por invasão do trofoblasto na arteríola espiralada e diminuição da resistência uterina ao fluxo sanguíneo, com aumento e redistribuição do mesmo.

3.2 Metabólico-Nutricionais

Durante a gestação, além da volemia, devem ocorrer no organismo materno modificações metabólicas e de composição corporal, para o fornecimento continuado de fluidos energéticos para o feto⁽³⁶⁻³⁸⁾. Estas modificações são determinadas pelo aumento dos níveis de hormônios, como: estrógenos, progesterona, prolactina, cortisol e principalmente o lactogênio placentário, cuja concentração é diretamente proporcional à massa placentária⁽³⁶⁻³⁸⁾. No organismo materno, verifica-se progressivo crescimento e preparo estrutural específico em mamas e útero, desenvolvimento da unidade feto-placentária, aumento corporal de seu conteúdo de gordura, além do aumento do conteúdo de água⁽³⁸⁾.

De um modo geral, a gestação pode ser dividida em duas fases: uma inicial, anabólica para a mãe e o feto, seguida por outra, catabólica para a mãe, mas anabólica para o feto⁽³⁹⁾. Na primeira fase, tem-se predomínio de secreção e ação dos hormônios estrogênicos, verificando-se no organismo materno o acúmulo de gordura, que ocorre tipicamente no abdômen, no dorso e na parte superior das coxas⁽³⁸⁾, e maior sensibilidade à ação insulínica⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Na segunda metade da gestação, há predomínio crescente da secreção e ação do hormônio lactogênio placentário que, associado ao aumento da reserva energética em tecido adiposo (fase anterior), permite à mãe enfrentar os períodos pós-absortivos ou de jejum (noturno e inter-refeições). Nestes períodos, a mãe deve manter o fornecimento continuado e intenso de glicose e aminoácidos para o feto e para seus tecidos que dependem exclusivamente de glicose, principalmente o sistema nervoso, tendo, como principal fonte energética para si, os ácidos graxos livres^(36,38,41). Esta etapa da gestação caracteriza-se, contrariamente à anterior, por um estado crescente de resistência à insulina. A secreção de insulina materna precisa aumentar para suprir a menor capacidade de resposta dos tecidos e manter os níveis glicêmicos na faixa de normalidade^(36,37,40,42). Esta maior necessidade de secreção de insulina pela gestante levou Cunningham *et al*⁽⁴³⁾ a considerarem a gravidez como um período de estresse para o pâncreas materno.

Durante a gestação, além de o organismo materno passar por uma fase anabólica, seguida por outra catabólica, ele vivencia

diariamente períodos pós-absortivos e pós-prandiais bem distintos e caracterizados pelo que Freinkel⁽⁴⁴⁾ denominou de “catabolismo acelerado” e “anabolismo facilitado”, respectivamente.

Nos períodos pós-absortivos, há redução da glicemia materna pelo fornecimento extra de glicose ao feto, pelo aumento do espaço dilucional da glicose e pela limitação do processo de neoglicogênese, devido à menor disponibilidade dos aminoácidos, que são transferidos para o feto. Como consequência, há diminuição da secreção de insulina e dos níveis circulantes deste hormônio. Associado a isto, tem-se um ambiente de resistência à insulina (cujas intensidade é crescente com o evoluir da gestação), resultante dos efeitos dos hormônios que antagonizam suas ações, principalmente o lactogênio placentário. Nessa situação, tem-se ativada a lipólise, que fornecerá ácidos graxos livres, os quais serão o principal substrato energético para os tecidos maternos, desviando-se, assim, a glicose formada endogenamente a partir da glicogenólise e da neoglicogênese (glicerol, lactato, piruvato e, em menor quantidade, a alanina), para o feto e para seus tecidos dependentes exclusivamente da glicose (sistema nervoso central)^(37,40). A produção endógena de glicose materna se deve principalmente ao glucagon, cuja secreção e ações estão facilitadas pelos menores níveis circulantes de insulina, cuja ação está dificultada. Assim, o meio materno, em substratos e hormônios, após o período noturno de jejum (12 a 14 horas), é comparável àquele observado nos indivíduos em geral, após 24 a 36 horas de jejum; daí, o termo “catabolismo acelerado” para este período.

A partir do estado de oxidação preferencial de ácidos graxos livres e de resistência à insulina, a gestante, ao se alimentar, passará por um período pós-prandial prolongado, oposto ao anterior, isto é, de “anabolismo facilitado”. Em relação ao estado de não-gravidez, os níveis glicêmicos são mais elevados e assim perduram por mais tempo, pois os tecidos maternos precisam deixar de utilizar os ácidos graxos livres e passar a utilizar a glicose. Os níveis insulinêmicos se elevam para vencer a dificuldade de sua ação e desencadear os seus efeitos anabólicos, tão necessários para o organismo materno poder enfrentar o período de catabolismo sucessivo. Para o feto, o prolongamento do período pós-prandial é

favorável, pois permite a passagem dos substratos nutritivos e energéticos necessários^(37,40).

3.3 Resistência à insulina

O desenvolvimento de resistência à ação hipoglicemiante da insulina é uma característica da gestação em humanos^(42,45-47) e em outros mamíferos^(48,49).

A resistência à insulina na fase tardia da gravidez humana foi primeiro demonstrada por Burt⁽⁴⁵⁾, que observou que mulheres grávidas experimentavam menos hipoglicemia em resposta à insulina exógena do que mulheres não-grávidas. Estudos subsequentes que analisaram os níveis circulantes de insulina e de glicose em resposta a uma carga oral de glicose⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾ revelaram que as gestantes apresentavam resposta insulínica progressivamente exagerada, junto à tolerância à glicose pouco diminuída, em comparação a mulheres não-grávidas⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. A utilização de métodos diretos de medida da sensibilidade à insulina permitiu confirmar e quantificar a resistência à insulina com o evoluir da gestação. Ryan *et al*⁽⁴⁶⁾ e Catalano *et al*⁽⁴²⁾ relataram que a sensibilidade à insulina medida pela técnica do *clamp* euglicêmico/hiperinsulinêmico estava reduzida de 33-56% em gestantes normais no terceiro trimestre, quando comparada à sensibilidade de mulheres normais fora da gestação. Cousins *et al*⁽⁵⁵⁾ e Buchanan *et al*⁽⁴⁷⁾ observaram reduções da sensibilidade insulínica ainda maiores (69 e 70%, respectivamente) quando avaliada pelo teste endovenoso de tolerância à glicose associado ao modelo mínimo de Bergman, em gestantes normais, no terceiro trimestre. Estudos longitudinais de avaliação da sensibilidade à insulina em gestações normais mostraram declínio progressivo dessa sensibilidade a partir do segundo trimestre, com recuperação rápida da sensibilidade insulínica após o parto^(42,55). Estes achados são consistentes com o momento e a magnitude das alterações das necessidades insulínicas de mulheres com DM tipo 1 durante a gravidez^(44,56).

Várias evidências sugerem que alterações hormonais contribuem para a resistência à insulina da gestação. Entre elas podemos citar: 1) a resistência à insulina tende a aumentar durante a gestação⁽⁴²⁾, em paralelo com as crescentes concentrações de

hormônios na circulação materna, como: lactogênio placentário, progesterona, prolactina e cortisol⁽⁴⁴⁾; 2) a administração de lactogênio placentário⁽⁵⁷⁾, progesterona⁽⁵⁸⁾, glicocorticóides⁽⁵⁹⁾ ou prolactina⁽⁶⁰⁾ a indivíduos em geral induz alterações metabólicas indicativas de resistência à insulina; 3) a exposição *in vitro* do tecido adiposo⁽⁶¹⁾ ou muscular esquelético⁽⁶²⁾ aos hormônios que se elevam durante a gravidez diminuiu a captação de glicose mediada pela insulina por aqueles tecidos, particularmente quando a exposição incluiu a associação dos vários hormônios⁽⁶¹⁾; 4) as várias características da situação de resistência à insulina são rapidamente revertidas após o término da gestação⁽⁶³⁾.

Os mecanismos pelos quais as mudanças hormonais próprias da gravidez induzem resistência à insulina não estão completamente conhecidos. O ciclo de Randle, que deve ocorrer com a estimulação hormonal da lipólise⁽⁶⁴⁾, pode contribuir para a resistência à insulina da gravidez⁽⁶⁵⁾ e de outras condições^(64, 66). Além deste fator, são adjuvantes a aumentada adiposidade materna e a menor atividade física⁽³⁶⁾.

Estudos em humanos⁽⁴²⁾ e em outros animais^(48, 65, 67, 68), com a técnica do *clamp* associada à infusão de isótopos da glicose e estudos *in vitro* com células de tecido adiposo ou muscular^(62, 69) durante a gestação, mostraram que a menor utilização de glicose pelos tecidos periféricos e a menor supressão da produção de glicose pelo fígado (mais raramente) contribuem para a resistência à insulina. Além disso, estudos de balanço metabólico em membros posteriores de animais com infusão de glicose fria e marcada^(49, 70) confirmaram que a utilização de glicose pelo músculo esquelético, mediada pela insulina, está reduzida em mais de 40% no final da prenhez, quando comparada à utilização em animais não-prenhes.

Os mecanismos celulares responsáveis pela resistência à insulina da gravidez têm sido apenas parcialmente identificados. Vários grupos relataram menor ligação da insulina a seu receptor em adipócitos de mulheres grávidas em comparação àquelas não-grávidas^(71, 72). Entretanto, a ligação da insulina a seu receptor em hepatócitos^(73, 74) e músculo esquelético^(75, 76), quantitativamente o tecido mais importante para captação de glicose mediada pela insulina *in vivo*, não se altera na gestação. Estes achados indicam que os eventos pós-receptores devem ter maior importância na

resistência à insulina da gravidez. São controversos os resultados quanto à atividade da tirosina quinase no transporte da glicose, estimulada pela insulina nos seus principais tecidos-alvo^(72,74,76,77). Assim, os passos precisos das ações da insulina que são afetados pela gravidez ainda devem ser mais bem determinados.

Um dos principais mecanismos para a manutenção da tolerância normal à glicose durante a gravidez - em face da marcante resistência insulínica - é o aumento da secreção de insulina pelas células β pancreáticas^(36,37,40,42). Os fatores que conduzem à aumentada secreção de insulina na gravidez não estão completamente esclarecidos. Além da ação estimulatória dos estrógenos e da progesterona sobre o trofismo e a função das células β pancreáticas, é provável que muito da secreção aumentada de insulina represente uma resposta adaptativa normal à resistência insulínica da gravidez, já que uma função hiperbólica governa a relação que existe entre secreção e ação da insulina^(36,78). Os mecanismos celulares responsáveis pela responsividade aumentada das células β durante a gravidez também não estão identificados⁽³⁶⁾.

Na ausência da adequada adaptação do organismo materno ao fenômeno da gravidez, ocorrem as alterações patológicas do período gestacional.

4.Estados Hipertensivos na Gravidez

Aproximadamente 10% de todas as gestações têm, como principal causa de morbidade e mortalidade materno-fetais, as complicações causadas pela hipertensão arterial⁽⁷⁹⁾.

As síndromes hipertensivas que afetam a gestação levam ao aumento da mortalidade perinatal por inadequado desenvolvimento intra-uterino do feto. Assim, o conhecimento dos valores tensionais, antes e durante a gestação, é de fundamental importância para a adequada assistência à gestação.

A hipertensão arterial durante o período gestacional é definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, em dois ou mais registros separados por um intervalo de quatro horas, segundo o *National High Blood*

Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy⁽⁸⁰⁾.

Quatro formas distintas de hipertensão podem complicar a gravidez: 1) hipertensão gestacional (HG); 2) pré-eclâmpsia (PE)/eclâmpsia (E); 3) hipertensão crônica (HC); 4) pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica⁽⁸⁰⁾. Dentre estas, as de maior interesse para os obstetras são as que ocorrem na segunda metade da gestação (HG e PE/E) em pacientes até então normotensas, denominadas, em conjunto, de hipertensão induzida pela gestação (HIG), e que desaparecem quando finalizado o período gravídico.

4.1 Hipertensão Gestacional (HG)

O termo HG define a circunstância em que há elevação da PA, detectada pela primeira vez após a primeira metade do período gestacional, ou nas primeiras vinte e quatro horas após o parto, na ausência de proteinúria ou hipertensão pré-existente. Se a PA retorna ao normal até doze semanas após o parto, denomina-se de hipertensão transitória. Se a PA persiste elevada após esse período, é denominada de HC⁽⁸⁰⁾. Assim, o diagnóstico de HG é usado na gestação e um novo diagnóstico deve ser definido após o parto. No geral, seu curso é benigno e tem bom prognóstico, com tendência a recorrência em gestações futuras. Embora a PA geralmente se normalize após o parto, o risco de desenvolvimento de hipertensão na vida futura está aumentado nestas mulheres⁽⁸¹⁾. Em geral, a HG é considerada como sinal de hipertensão latente, revelada pela gestação.

O metabolismo de glicose tem sido avaliado nas mulheres que subseqüentemente desenvolveram hipertensão na gestação. Um estudo de gestantes, selecionadas aleatoriamente, demonstrou elevada concentração de insulina plasmática durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) realizado na 19ª semana de gestação, em mulheres que desenvolveram a hipertensão⁽⁸²⁾. Outro estudo revelou que as mulheres que desenvolveram hipertensão no terceiro trimestre tinham concentração média de insulina plasmática de jejum mais alta entre 26-28 semanas do que aquelas que permaneceram normotensas⁽⁸³⁾. Estes estudos sugerem que a HG está associada à redução da sensibilidade insulínica e é por ela precedida.

4.2 Pré-eclâmpsia (PE)

A PE é uma síndrome específica da gestação, com repercussões tanto maternas como fetais, que normalmente ocorre após a 20ª semana de gestação, com exceção dos casos de doença trofoblástica, como a mola hidatiforme. Caracteriza-se por hipertensão arterial, proteinúria (300 mg ou mais em urina de 24 horas, ou 1+ na fita reativa de análise urinária) em amostra de urina com ausência de infecção⁽⁸⁰⁾. Se não tratada, pode evoluir para a forma convulsiva da doença, a eclâmpsia⁽⁸⁴⁾.

A imprevisibilidade de seu curso é uma característica da PE, pois uma mulher com hipertensão e proteinúria discretas, mesmo tratada, pode rapidamente evoluir para a eclâmpsia. Assim, distinguir entre a forma discreta e a grave da doença não auxilia na previsão de seu curso⁽⁸⁵⁾.

A PE/E ocorrerão mais provavelmente em mulheres com hipertensão ou outras doenças de base, como doenças auto-imunes e renais, diabetes, e trombofilias herdadas ou adquiridas⁽⁸⁶⁾.

A doença materna caracteriza-se por vasoespasmos, ativação do sistema de coagulação e perturbações dos sistemas humorais, relacionados ao controle de volume e pressão sanguínea. Estresse oxidativo e respostas inflamatórias também participam da fisiopatologia. As alterações patológicas são primariamente isquêmicas e afetam todo o organismo materno, atingindo com maior intensidade a placenta, o rim, o fígado e o cérebro⁽⁸⁰⁾.

Na PE, o aumento da PA deve-se principalmente à substituição da vasodilatação, característica da gestação normal, pelo aumento da resistência vascular periférica^(87,88). As mulheres com PE, ao contrário das gestantes normais, tornam-se hiper-responsivas a substâncias vasoativas como a angiotensina II⁽⁸⁹⁾. A PA normaliza-se, em geral, nos primeiros dias do puerpério; mas, nos casos graves, o retorno ao nível normal pode demorar até quatro semanas⁽⁹⁰⁾.

Para explicar a vasoconstrição e a alteração da reatividade vascular da PE, alguns estudos têm responsabilizado as substâncias vasoconstritoras, como a prostaciclina e o tromboxane^(91,92). Mais recentemente, alguns estudos mostraram que o potencial de vasoconstrição de substâncias como a angiotensina II e a endotelina está aumentado na PE, como consequência da diminuição

da atividade de síntese do óxido nítrico e diminuição da produção de fator de relaxamento derivado do endotélio, dependente ou independente de óxido nítrico⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. Sob investigação também está o papel das células endoteliais (produtoras da endotelina e do fator de relaxamento derivado do endotélio), que na PE podem estar com sua função alterada em consequência de citocinas inflamatórias (ex: fator de necrose tumoral alfa) e do aumento do estresse oxidativo⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾.

Em relação aos mecanismos patogênicos, a etiologia da PE não está esclarecida. Considera-se a placenta a origem dos fatores patogênicos, visto que somente o parto leva à cura definitiva da doença. Além disso, a PE ocorre somente na presença de tecido placentário e mais freqüentemente quando há excesso desse tecido, mesmo sem a presença do feto. Mulher com gestação múltipla é mais susceptível de desenvolver a PE, o que acontece também com a mulher que apresenta gestação molar parcial ou completa⁽¹⁰⁰⁾. No início da gestação, as arteríolas espiraladas são transformadas para acomodar o aumento no fluxo sanguíneo uterino. Isto ocorre pela invasão dessas arteríolas por células trofoblásticas endovasculares da placenta^(35,101,102). Há evidência de que a invasão trofoblástica das arteríolas espiraladas uterinas seja incompleta nas mulheres com PE, cujos vasos manteriam suas paredes com musculatura espessa^(101,102). A causa disso pode ser a falha das células trofoblásticas em expressarem a adesão molecular necessária para a remodelação normal das arteríolas espiraladas maternas^(35,102). Essa falha de remodelação normal das arteríolas espiraladas maternas é considerada a base morfológica para a diminuição da perfusão placentária na PE, que leva à hipóxia placentária.

A lesão renal própria da PE localiza-se no glomérulo e é denominada de endoteliose glomerular⁽¹⁰³⁾. Caracteriza-se por edema e isquemia das células endoteliais e mesangiais, que adquirem aspecto de vacuolização citoplasmática. A perfusão renal na PE está diminuída em relação à grávida normal e a excreção de ácido úrico também está diminuída devido à sua maior reabsorção tubular e à redução de seu *clearance* renal, resultando em elevação de seu nível plasmático⁽¹⁰⁴⁾. A hiperuricemia é sinal precoce na evolução da doença, precedendo a proteinúria⁽¹⁰⁵⁾. Seu alto nível plasmático se correlaciona com a gravidade da doença, associando-se com o menor

desenvolvimento fetal^(106,107). A lesão renal justifica os principais sinais clínicos da PE: hipertensão, proteinúria e hiperuricemia.

A alteração do equilíbrio prostaglandínico nos rins, com aumento da ação da angiotensina II e da prostaglandina vasoconstritora, resulta em excreção deficiente de sódio⁽¹⁰⁸⁾. Esta alteração aumenta o tônus vascular, a PA e a retenção de fluido, causando edema.

Cerca de 20% da mortalidade materna na PE devem-se às complicações hepáticas⁽¹⁰⁹⁾. Necrose hepatocelular com liberação de aminotransferases, assim como da lactato desidrogenase no sangue materno, ocorre devido à hemorragia periportal e subcapsular. O dano hepático pode variar desde o sangramento subcapsular intra-hepático, que pode ser reversível, até a ruptura da cápsula de Glisson, sangramento intra-abdominal agudo e morte materna⁽¹¹⁰⁾. O maior risco para a ocorrência das complicações hepáticas está na associação da PE com a síndrome HELLP (hemólise, aumento de enzimas hepáticas, plaquetopenia) ou com as anormalidades da coagulação.

A hipercoagulabilidade sangüínea deve-se a alterações nas plaquetas, na cascata de coagulação e no sistema fibrinolítico, sendo sua provável causa o dano do endotélio vascular com a ativação do sistema de coagulação⁽¹¹¹⁾. A trombocitopenia parece estar relacionada à agregação plaquetária e seu depósito no endotélio vascular lesado. Ahlawat *et al*⁽¹¹²⁾ identificaram em 45,4% das gestantes com PE a presença do fator de agregação plaquetária. O aumento do tromboxane A₂, um indicador de ativação plaquetária⁽¹¹³⁾, assim como o aumento da razão entre o tromboxane e a prostaciclina são encontrados nas gestantes com PE, quando comparadas com as gestantes normais, nas quais a prostaciclina é predominante⁽¹¹⁴⁾. Considera-se a PE, por si, um estado de coagulação intravascular disseminada, visto que o complexo trombina-antitrombina III e os produtos de degradação da fibrina estão elevados, e as plaquetas e a antitrombina III estão diminuídas⁽¹¹⁵⁾.

Fuh *et al*⁽¹¹⁶⁾ avaliaram 26 mulheres (treze com gestação normal e treze com pré-eclâmpsia na gestação) dois meses após o parto, por meio do TOTG de 75g e do teste de supressão de insulina. Naquelas que desenvolveram a PE, observaram maior insulino-resistência e maior hiperinsulinemia, em relação àquelas mulheres que tiveram gestação não-complicada.

Várias observações sugerem que a resistência à insulina é importante fator associado à HG e PE, da mesma maneira como são importantes os fatores genéticos ^(117,118). Entre estas observações destaca-se o fato de esses distúrbios hipertensivos desenvolverem-se usualmente na fase tardia da gestação, quando a resistência à insulina é maior⁽¹¹⁹⁾, e a reconhecida associação entre o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional e o ganho de peso durante a gestação com o risco para desenvolver HG e PE, cujo elo comum é a hiperinsulinemia⁽¹²⁰⁾.

4.3 Hipertensão crônica (HC)

A HC é uma dos distúrbios mais freqüentemente associadas à gestação e refere-se à presença de hipertensão antes da gravidez ou antes da 20ª semana de gestação. Também é considerada HC aquela diagnosticada em qualquer fase da gestação e que persiste além de seis semanas após o parto⁽⁸⁰⁾.

Devido à diminuição fisiológica da PA na gravidez, algumas mulheres com HC tornam-se normotensas na primeira metade da gestação e podem ter suas medicações anti-hipertensivas descontinuadas nesta fase, com necessidade de reiniciá-las quando a elevação da PA reaparece, comumente após a 28ª semana de gestação⁽⁸⁴⁾. Assim, mulheres com HC não diagnosticada podem apresentar PA normal no início da gestação, mas desenvolver hipertensão tardiamente na gestação.

As mulheres com HC têm risco aumentado para desenvolver a PE. O diagnóstico de superposição de PE é provável quando mulheres com hipertensão sem proteinúria na gestação inicial (< 20 semanas) desenvolvem proteinúria, ou quando há aumento repentino da PA em mulheres cuja hipertensão arterial estava bem controlada, ou ainda, quando ao estado de HC associa-se trombocitopenia ou aumento de transaminases hepáticas séricas -TGO e TGP⁽⁸⁰⁾. O prognóstico nesta associação é pior para a mãe e para o feto, quando comparado com o prognóstico de qualquer uma das condições isoladas. Estas mulheres possuem risco aumentado de hemorragia cerebral e de descolamento prematuro de placenta(DPP) ^(121,122).

Diferentes autores^(123,124) têm identificado um grupo de gestantes com HC, maior risco para o desenvolvimento de PE associada

e maior morbimortalidade perinatal. Este grupo caracteriza-se por: presença de doença vascular hipertensiva, doença cardíaca isquêmica, insuficiência renal no início da gravidez e HC secundária a doença renal.

Embora muitas mulheres com HC tenham gestações sem complicações, a redução de crescimento fetal pode ocorrer. Gestantes hipertensas, que falham em expandir seu volume plasmático até o grau semelhante ao da gestação normal, têm mais probabilidade de ter recém-nascidos com restrição de crescimento. Em geral, o grau de expansão do volume intravascular correlaciona-se com o tamanho da placenta e do feto. Além disso, estas gestantes são mais propensas a ter DPP, que pode levar à morte fetal ou ao parto prematuro, associado às complicações da prematuridade do recém-nascido⁽¹²⁵⁾.

Os principais riscos materno-fetais no curso da gestação complicada por um dos distúrbios hipertensivos assinalados incluem: crise hipertensiva com lesão de órgãos nobres e hemorragia cerebral; insuficiência cardíaca e renal; restrição de crescimento intra-uterino e morte perinatal⁽¹²⁶⁾.

Nas síndromes hipertensivas que afetam a gestação, a morte materna súbita ocorre, em geral, quando o quadro de hipertensão evolui para a eclâmpsia, devido a complicações como hemorragia cerebral, insuficiência respiratória e edema agudo de pulmão^(127, 128).

O impacto da PE, no risco futuro de hipertensão, é controverso.

Muitos autores, como Chesley⁽¹²⁹⁾, concordam que a PE não predispõe à hipertensão arterial subsequente, pois, estudando a história familiar de mulheres com passado de PE, referiu que esta desordem hipertensiva é hereditária e sugeriu que um gene recessivo específico seja responsável pela doença.

Fisher *et al*⁽¹³⁰⁾ avaliaram mulheres negras e hipertensas, quanto aos níveis de pressão arterial e à função renal durante a gestação e anos após esta gestação, e quanto à morfologia renal no puerpério imediato. Verificaram que a hipertensão arterial se desenvolveu após período médio de 68 meses da gestação complicada por PE, em 9,4% das mulheres, frequência esta que foi semelhante à da população em geral, mas maior que a das mulheres que foram normotensas durante a gestação

Sibai *et al*⁽¹³¹⁾ acompanharam ex-gestantes pré-eclâmplicas por período de dez a vinte anos após o parto e observaram aumento da PA em 15% destas mulheres comparativamente a 6% em ex-gestantes normotensas.

Adams e MacGillivray⁽¹³²⁾ observaram entre mulheres de meia-idade (35 a 50 anos), após um intervalo médio de dezessete anos da gestação-alvo, a seguinte frequência de hipertensão arterial: 69% nas com passado de HG e 42% nas com história de PE, sendo 24% nas que se mantiveram normotensas durante a gestação.

O prognóstico perinatal imediato da PE relaciona-se, em particular, com a incidência de prematuridade extrema entre os recém-nascidos de partos espontâneos ou de partos prematuros terapêuticos, indicados nos casos de gravidade materna e/ou fetal intra-útero⁽¹²⁶⁾.

Não se referem lesões orgânicas tardias nos bebês de mães que desenvolveram PE/E⁽¹²⁶⁾.

5. Diabetes mellitus gestacional

Diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como qualquer grau de intolerância à glicose com aparecimento ou primeiro reconhecimento durante a gestação^(133,134).

Este diagnóstico é feito principalmente por meio do TOTG com 100g^(135,136) ou 75g⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾ de glicose. No Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, as gestantes também são avaliadas quanto ao perfil glicêmico (PG)^(139,140), que, se alterado, classifica as gestantes como portadoras de hiperglicemia diária gestacional. As gestantes com o TOTG e/ou o PG alterados são conduzidas da mesma maneira, visando-se à normoglicemia nos períodos pós-absortivos e pós-prandiais.

A principal alteração hormonal nas mulheres com DMG, que as distingue de gestante com tolerância à glicose normal (TGN), é o déficit de função das células β pancreáticas em relação ao grau de resistência à insulina vigente⁽³⁶⁾. A deficiência β -celular se deve ao comprometimento da primeira fase de secreção de insulina, como observado por estímulo glicêmico oral^(36,141,142) ou endovenoso^(36,42,143,144). Muito pouco se conhece acerca dos processos

determinantes da deficiência de secreção de insulina na maioria das mulheres com DMG⁽³⁶⁾.

Considerando-se a resistência à insulina um dos fatores etiológicos do DM tipo 2⁽¹⁴⁵⁾ e o DMG como um estado antecessor do DM tipo 2, a maioria das mulheres com DMG devem apresentar maior resistência à insulina que as mulheres com TGN durante a gestação⁽¹⁴⁶⁾. Todavia, os estudos que avaliaram a sensibilidade tecidual à insulina em gestantes com DMG apresentam resultados controversos. Ryan *et al*⁽⁴⁶⁾ foram os primeiros pesquisadores a quantificar a sensibilidade da insulina em gestantes com DMG comparativamente a gestantes com TGN. Realizaram o *clamp* euglicêmico/hiperinsulinêmico em cinco mulheres de cada grupo, durante o terceiro trimestre da gestação, e observaram menor sensibilidade à insulina naquelas mulheres com DMG. Todavia, duas delas tinham valores de glicemia de jejum elevados e compatíveis com o diagnóstico de DM prévio à gravidez. Posteriormente, dois estudos, utilizando o teste endovenoso de tolerância à glicose associado ao modelo mínimo de Bergman, compararam a sensibilidade à insulina entre gestantes no terceiro trimestre com DMG e com TGN. Tais estudos obtiveram resultados diferentes. Enquanto Cousins⁽¹⁴⁷⁾, apoiando os achados de Ryan *et al*⁽⁴⁶⁾, observou índice de sensibilidade à insulina médio significativamente mais baixo nas gestantes com DMG ($1,5 \pm 0,2$ vs $2,1 \pm 0,4$), Buchanan *et al*⁽⁴⁷⁾ não encontraram diferença entre os dois grupos. Dois grupos de pesquisadores mediram a sensibilidade à insulina, longitudinalmente, durante a gestação, em mulheres com DMG e TGN. Catalano *et al*⁽⁴²⁾ submeteram gestantes não-obesas, no período da 12^a a 14^a semanas e depois no período da 34^a a 36^a semanas, a experimentos de *clamp* euglicêmico/hiperinsulinêmico. Cousins *et al*⁽⁵⁵⁾ avaliaram gestantes não-obesas e obesas, entre a 26^a e 28^a semanas e entre a 36^a e 38^a semanas, com o teste endovenoso de tolerância à glicose modificada por infusão de insulina e associado ao modelo mínimo. Ambos os grupos não encontraram diferença de sensibilidade à insulina entre as gestantes com DMG e com TGN, as quais, no entanto, apresentaram a bem estabelecida elevação da resistência à insulina com o evoluir da gestação.

Como as demais gestantes, as com DMG apresentariam dois tipos de resistência à insulina. O primeiro refere-se à resistência

à insulina presente antes da gestação^(42,55), consequência provavelmente de componentes genético e ambiental. O segundo relaciona-se à resistência à insulina própria da gravidez. Ambos os tipos de resistência à insulina aumentam a necessidade de maior secreção de insulina pelas células β , contribuindo para a patogênese da hiperglicemia em mulheres com reserva limitada de células β ⁽³⁶⁾.

Poucos estudos foram realizados para investigar os mecanismos celulares e etiológicos da resistência à insulina em mulheres que desenvolveram DMG. No músculo reto-abdominal, o conteúdo do transportador de glicose (GLUT4) não foi diferente entre gestantes com DMG e não-diabéticas, não-obesas ou obesas⁽¹⁴⁸⁾. Por outro lado observou-se que os adipócitos da região abdominal apresentavam redução de 60% do transporte de glicose estimulado pela insulina e diminuição do conteúdo e distúrbio da reciclagem do GLUT 4 de gestantes ao termo com DMG, relativamente àquelas gestantes com TGN⁽¹⁴⁹⁾.

A morbidade fetal mais freqüente no DMG é a macrosomia associada a complicações do parto. Contribui de forma importante para sua ocorrência a passagem aumentada de metabolitos energéticos (glicose e aminoácidos, principalmente) para o feto, com estimulação da secreção de insulina pelas suas células β pancreáticas⁽³⁷⁾. Rudge *et al*⁽¹⁵⁰⁾ observaram que a freqüência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional, em gestantes com hiperglicemia diária gestacional, era tão elevada quanto naquelas gestantes com intolerância à glicose pelo TOTG e pelo PG (53,8 e 51,8%, respectivamente) e maior que nas gestantes apenas com o TOTG alterado e nas gestantes com TGN (25,6 e 28,6%, respectivamente). Os autores propuseram, então, que os níveis glicêmicos elevados durante as 24 horas contribuem mais para a macrosomia fetal que a presença de hiperglicemia ao TOTG. Está bem estabelecido que os níveis glicêmicos elevados durante a gestação são determinantes das morbidades materno-fetais, características da gestação complicada pelo diabetes⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁴⁾.

Para a mãe, o DMG está associado à aumentada freqüência de doenças hipertensivas, principalmente a pré-eclâmpsia, e ao aumento de partos por via alta (condição fetal)^(37,40,155).

Além de os distúrbios gestacionais da tolerância à glicose não diagnosticados e não tratados terem efeitos danosos para

o binômio mãe-feto, podem ter repercussões na vida futura de ambos. Há evidências epidemiológicas de que filhos de mães que apresentaram DMG têm risco aumentado de obesidade^(156,157) e de intolerância à glicose⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁸⁾ na infância e no início da vida adulta. Além de fatores genéticos, o ambiente intra-uterino determina a suscetibilidade futura de o filho desenvolver obesidade e diabetes⁽¹⁵⁹⁾.

A principal implicação futura do diagnóstico de DMG para a mãe é ela tornar-se uma pessoa com risco aumentado para o desenvolvimento de DM, principalmente do tipo 2. O'Sullivan⁽¹⁶⁰⁾ foi um dos primeiros a relatar que 50% das mulheres com DMG prévio desenvolviam tolerância à glicose diminuída ou DM tipo 2 num intervalo de dez anos a partir da gravidez-alvo. Posteriormente, outras casuísticas foram sendo publicadas, verificando-se freqüência de 17 a 63% de DM no espaço de tempo de cinco a dezesseis anos após a gravidez complicada pelo DMG^(155,161). Em mulheres cuja gestação foi acompanhada e avaliada quanto à tolerância à glicose, no Serviço de Obstetrícia de nossa Instituição, observou-se que, após um período máximo de doze anos: a) 44,8% das mulheres que apresentaram o TOTG e o PG alterados estavam diabéticas, valor significativamente maior que o valor de 1,6% apresentado pelas mulheres que tiveram TGN durante a gestação-alvo; b) os grupos com alteração isolada do PG ou do TOTG apresentaram freqüências intermediárias entre os dois grupos anteriores e semelhantes entre si, isto é, 16,6 e 23,6% respectivamente⁽¹⁶²⁾.

Vários fatores contribuem para a grande variação de prevalência de diabetes entre mulheres com passado de DMG observada pelas diferentes casuísticas⁽¹⁶³⁾. Destes, têm maior importância: a) grau de distúrbio do metabolismo de carboidratos durante a gravidez⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁸⁾; b) tempo de acompanhamento a partir da gestação-alvo^(161,166); c) critério diagnóstico de DMG ainda não padronizado⁽¹⁶³⁾; d) presença de obesidade^(160,168,169); e) etnia⁽¹⁶³⁾; f) história familiar de diabetes⁽¹⁷⁰⁾.

Como relatado por Homko *et al*⁽¹⁷¹⁾, o maior risco de desenvolvimento de DM tipo 2 apresentado pelas mulheres com passado de DMG se deve, provavelmente, à persistência da deficiência da função das células β -pancreáticas, apresentada durante a gestação, o

que tornaria essas mulheres, no futuro, metabolicamente vulneráveis aos fatores ambientais que diminuem a sensibilidade à insulina⁽¹⁶³⁾.

Em mulheres com TGN e passado de DMG, têm-se observado defeitos de ação e/ou secreção de insulina. A não-uniformidade dos resultados pode ser decorrente das diferenças de metodologias de avaliação utilizadas, do grau de rigor no pareamento entre os grupos, das características demográficas e da etnia dos grupos avaliados. Assim, foi verificada, mais freqüentemente, maior resistência à insulina^(147,172-174) do que diminuição da secreção insulínica^(173,175) nas mulheres com história de DMG e em fase de TGN. Mais importantes, entretanto, são os estudos que demonstraram, nestas mulheres, diminuição da secreção de insulina relativamente ao grau de resistência à insulina^(171,176-178). Em mulheres de nosso meio, com passado de PG e/ou TOTG alterados na gestação, avaliou-se a secreção de insulina e o índice de sensibilidade à insulina pelo TOTG e pelo *clamp* hiperglicêmico. Foram observados distúrbios da liberação de insulina à carga oral de glicose, principalmente nas mulheres com PG alterado em gestação prévia; sensibilidade à insulina semelhante à sensibilidade dos grupos controles e secreção de insulina diminuída em relação ao grau de resistência à insulina durante estímulo endovenoso com glicose naquelas mulheres com passado de hiperglicemia diária gestacional^(179,180).

Em estudo longitudinal recente, foram acompanhadas por Verma *et al*⁽¹⁸¹⁾, durante onze anos, 106 mulheres com história de DMG e 101 mulheres sem tal passado. Ao longo do período de acompanhamento, os dois grupos foram avaliados quanto aos quatro critérios para diagnóstico da síndrome de resistência à insulina recomendados pelo *Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (2001)*⁽¹⁸²⁾. Os autores observaram que 27,2% das mulheres com DMG prévio e 8,2% das mulheres do grupo controle desenvolveram a síndrome de resistência à insulina após onze anos do parto, sendo o risco cumulativo para desenvolver a síndrome nos próximos dois anos 26 vezes maior entre as mulheres com passado de DMG e obesidade pré-gravidez, comparativamente, às mulheres-controle, sem passado de DMG e de obesidade pré-gravidez.

Do exposto anteriormente, observa-se a importância de, a partir do diagnóstico de distúrbios da tolerância à glicose (DMG e hiperglicemia diária) e hipertensivos durante a gestação, mãe e

filho serem acompanhados e orientados, objetivando-se a detecção mais precoce do DM tipo 2 e da HAS, ou melhor ainda, sua prevenção/postergamento de instalação. Fatores de risco para o diabetes e a hipertensão potencialmente modificáveis precisam receber atenção especial por parte do binômio médico-paciente. Destes fatores, os principais são: persistência ou aquisição de peso corpóreo excessivo, sedentarismo, dietas ricas em gordura saturada, tabagismo, uso de medicamentos que aumentam a resistência à insulina e outras gestações^(2, 163, 174).

6.DMG e Estados Hipertensivos na Gestação

Os primeiros indícios de que a incidência de PE era elevada em gestantes diabéticas encontram-se nos registros da *Joslin Clinic*, Boston-MA, EUA, que assinalavam uma incidência de 50% dessa patologias antes de 1938⁽¹⁸³⁾.

Kyle⁽¹⁸⁴⁾ reviu dados de Centros Americanos e Britânicos, publicados no período de 1953 a 1963, encontrando uma incidência média de 25% (8-48%) de PE em gestantes diabéticas. A variação observada refletiria principalmente diferenças de critério diagnóstico e de populações estudadas^(152, 183).

Posteriormente, a partir da década de 70, vários autores verificaram incidências de hipertensão arterial, em gestações complicadas pelo DM, mais baixas do que as incidências do passado, mas significativamente mais elevadas que as verificadas em gestações não-complicadas.

Olofsson⁽¹⁵²⁾ observou entre 1960 e 1980, no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Universitário de Lund, Suécia, que a frequência de hipertensão arterial nas gestações complicadas pelo DM era quatro vezes mais elevada que na população obstétrica geral no mesmo período. Foram 222 gestações, com predomínio de gestantes previamente diabéticas, em que houve distúrbios hipertensivos: HC, HIG, ou ambas, em 16,2% delas.

Garner *et al*⁽¹⁸³⁾ observaram durante um período de sete anos (1979-1986), numa grande casuística de gestantes diabéticas e não diabéticas, incidência duas vezes mais elevada de distúrbios hipertensivos nas primeiras em relação às últimas: PE em 9,9% e 4,3% e HC em 3,9% e 1,6%, respectivamente. Surpreendentemente, a maior

freqüência de PE nas gestantes diabéticas não se associou a fatores considerados de importância: maior idade, maior número de primigestas, maior descontrole do diabetes, maior duração do diabetes e maior freqüência das complicações vasculares crônicas do diabetes.

Com o emprego da Classificação de White em gestantes diabéticas (classe A- DMG, classes B à R- diabéticas prévias com gravidade crescente), evidenciou-se que a incidência de PE aumentava significativamente com a maior gravidade do diabetes^(183,185). Assim, Cousins⁽¹⁸⁶⁾, revendo a literatura do período de 1965 a 1985, analisou 24 trabalhos, envolvendo 5288 gestações complicadas pelo DM, e observou que a HIG (PE/E) e a HC ocorreram em 14,6% das diabéticas gestacionais, em 14,5% das diabéticas classes B e C e em 30,9% das diabéticas classes D, F e R. Todas estas freqüências foram significativamente mais elevadas que as freqüências em gestantes não-diabéticas.

Lavin *et al*⁽¹⁸⁷⁾ acompanharam no Centro Médico da Universidade de Cincinnati, Ohio, EUA, por dezoito meses (1979 a 1981), 107 gestações complicadas pelo DM, das quais 58 (54,2%) eram diabéticas gestacionais. Diferentemente da maioria dos autores, observaram a ocorrência de HC em apenas 3% delas e de PE em 6% destas gestações, freqüências estas não diferentes daquelas observadas na população geral de gestantes atendidas pelo hospital.

Nordlander *et al*⁽¹⁸⁸⁾ avaliaram outra casuística de 261 mulheres com DMG, constatando que a incidência de PE e de HG foi maior do que entre mulheres do grupo controle com gestação sem complicações (14% vs 7%).

Também, Berkowitz *et al*⁽¹⁸⁹⁾ observaram incidência maior de PE entre mulheres com DMG, se diagnosticada no 3º trimestre (7,5%) e principalmente se diagnosticada antes da 24ª semana de gestação (14,7%), em relação às mulheres com TGN (5,4%).

Enquanto Solomon *et al*⁽¹⁹⁰⁾ observaram que em gestantes a intolerância à glicose se associava à HIG, principalmente não acompanhada de proteinúria, Schaffir *et al*⁽¹⁹¹⁾ não observaram diferença na ocorrência de HIG entre diabéticas gestacionais e seus controles, tendo sido ambos os grupos pareados quanto a idade, raça, paridade e peso pré-gestacional.

Assim, a maioria dos autores considera o DM um fator de risco para o desenvolvimento de PE⁽¹⁵²⁾, sendo mais controversa tal relação no DMG.

A maior frequência de desenvolvimento de hipertensão arterial no DMG poderia decorrer do fator etiológico comum: a resistência à insulina.

Existe controvérsia quanto à etiopatogênese dos dois distúrbios hipertensivos induzidos pela gestação: HG e PE/E.

Segundo Roberts⁽¹⁴⁶⁾, a PE e a HG teriam mecanismos fisiopatológicos diferentes. A HG seria uma forma latente da hipertensão arterial essencial associada à resistência à insulina. Resultaria, assim, como manifestação da composição gênica para a hipertensão arterial, estimulada pela gestação. A PE/E, por sua vez, seria distúrbio próprio do estado gravídico.

Por outro lado, a incidência aumentada de PE em mulheres com DMG poderia ter como causa a disfunção endotelial verificada em ambas as situações, cujo fator etiológico comum poderia ser a resistência à insulina⁽¹⁹²⁾.

Enquanto está bem estabelecido que pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 apresentam disfunção endotelial, que tem papel central na etiopatogênese das doenças cardiovasculares, no DMG, tal disfunção foi demonstrada pela primeira vez, mais recentemente, por Knock *et al*⁽¹⁹³⁾. Estes autores, em estudo *in vitro*, submeteram artérias do tecido adiposo subcutâneo, da parede abdominal inferior de gestantes com DMG, a mediadores químicos. Verificaram prejuízo da função vasodilatadora dependente do endotélio, por provável diminuição da síntese de prostaciclina. Sugeriram, ainda, como fator causal deste distúrbio, as alterações metabólicas características do DM: hiperglicemia, dislipidemia e aumento da oxidação das lipoproteínas. Finalmente, chamaram a atenção para a semelhança entre a disfunção endotelial observada e a disfunção que ocorre na PE.

Anteriormente, Garner *et al*⁽¹⁸³⁾, diante da associação de PE em gestantes diabéticas, já haviam considerado, como prováveis fatores etiológicos, a diminuição do tromboxane A₂ e da prostaciclina com aumento da vasoconstrição e da agregação plaquetária, respectivamente.

Mais tarde, Paradisi *et al*⁽¹⁹²⁾ estudaram, pela primeira vez, a atividade endotelial *in vivo* de mulheres com DMG, no terceiro

trimestre da gestação. Os autores analisaram a dilatação da artéria braquial por ultra-sonografia vascular de alta resolução, em duas situações: mediada por aumento de fluxo sanguíneo induzido por hiperemia reativa (dependente do endotélio) e mediada pela administração de nitrato (nitroglicerina), que é mecanismo independente do endotélio. Observaram diminuição da vasodilatação arterial dependente do endotélio, que foi inversa e intensamente relacionada com a área abaixo da curva glicêmica ao TOTG. É conhecido⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁶⁾ que o efeito agudo da hiperglicemia sobre a função endotelial é mediado por diminuição da secreção de óxido nítrico e por um aumento da produção de radicais livres derivados do oxigênio. Os autores ainda verificaram que a disfunção endotelial apresentada pelas gestantes com DMG se associava aos níveis séricos de ácidos graxos livres. Concluíram que a menor capacidade de vasodilatação arterial apresentada pelas mulheres com DMG poderia explicar, pelo menos parcialmente, o risco aumentado de estas gestantes apresentarem concomitantemente distúrbios hipertensivos.

7.Futuro das mulheres que tiveram DMG e Distúrbios Hipertensivos na Gestação

Para se analisar o risco de desenvolvimento futuro de hipertensão arterial em mulheres com passado de DMG e de hiperglicemia diária gestacional, é preciso considerar o papel dos distúrbios metabólicos específicos e dos hipertensivos, freqüentemente associados.

Foi citado anteriormente que mulheres com DMG e hiperglicemia diária gestacional prévios têm maior predisposição para o desenvolvimento posterior de DM tipo 2, por apresentarem menor secreção de insulina em relação ao grau de resistência à insulina⁽¹⁷¹⁾. O DM tipo 2 está associado à alta incidência de hipertensão arterial essencial que, pelo menos em parte, se deve à resistência à insulina presente em ambas as morbidades^(146,197-199).

Todavia, embora haja evidências circunstanciais significativas sugerindo que mulheres com história de DMG têm risco aumentado de desenvolver também hipertensão arterial, não há evidência epidemiológica conclusiva a esse respeito⁽¹⁴⁶⁾.

Em mulheres com passado de até um ano de DMG, com TGN e mesmo não-obesas, Anastasiou *et al*⁽²⁰⁰⁾ observaram diminuição da função de vasodilatação endotelial, resultante da menor capacidade do endotélio de liberar óxido nítrico aos estímulos. Os autores sugeriram que tal disfunção poderia decorrer da resistência à insulina, que não foi adequadamente avaliada no estudo em questão.

A partir da controvérsia quanto à etiopatogênese dos distúrbios hipertensivos induzidos pela gestação, foram apresentados anteriormente alguns estudos sobre sua repercussão na PA futura da mãe, os quais todavia não definem o estado de tolerância à glicose durante a gestação.

Sabe-se que, além da intolerância à glicose e dos distúrbios hipertensivos durante a gestação, outros fatores contribuem para o risco aumentado de desenvolvimento de HAS pela mãe. Entre estes, citam-se: envelhecimento, manutenção ou aquisição de IMC elevado, história familiar de hipertensão e etnia. Assim, embora haja dados que sugerem que mulheres com passado de DMG apresentam risco aumentado para desenvolverem HAS, não se dispõe de tais dados em relação àquelas mulheres com história de hiperglicemia diária gestacional. Além disso, é de interesse que se tenham mais dados de casuísticas brasileiras sobre a frequência de ocorrência de HAS em mulheres com passado de distúrbios hiperglicêmicos durante a gestação.

Objetivos

Com base nos dados anteriormente expostos, planejamos o atual estudo, com os seguintes objetivos:

1. Avaliar comparativamente a ocorrência de HAS entre mulheres cuja gestação ocorreu no período de três a doze anos antes desse estudo, sendo que estas mulheres foram classificadas durante a gestação-alvo quanto à tolerância à glicose, segundo Rudge⁽¹³⁹⁾, nos grupos: IA (TGN); IB (hiperglicemia diária gestacional); IIA (DMG - TOTG alterado); IIB (DMG - TOTG e PG alterados);
2. Caracterizar os grupos das ex-gestantes quanto ao estado pressórico durante a gestação, ao período de tempo decorrido a partir da gestação-alvo, à história familiar de hipertensão e de diabetes e a variáveis atuais: idade, IMC, paridade e estado de tolerância à glicose;
3. Avaliar a contribuição da variável grupo e das demais analisadas para a presença atual de HAS.

Indivíduos e Métodos

2.1 Indivíduos

As participantes deste estudo são mulheres cuja gestação (gestação-alvo) foi acompanhada pelo Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, no período de 1988 a 1997. Todas, exceto as sabidamente diabéticas, eram submetidas ao rastreamento para DM na primeira consulta de pré-natal. O rastreamento compreendia a dosagem da glicemia de jejum, cujo valor limite adotado era menor que 90 mg/dL, e o interrogatório sobre antecedentes sugestivos de diabetes⁽²⁰¹⁾. A presença de um ou ambos os fatores alterados determinava o encaminhamento das gestantes para os testes diagnósticos: TOTG e PG^(139,140). Nas gestantes com rastreamento negativo, a avaliação glicêmica era novamente realizada se ocorressem alterações com maior risco para DMG.

O TOTG era realizado de acordo com as recomendações feitas pelo *National Diabetes Data Group (NDDG)*⁽²⁰²⁾. A dosagem da glicose plasmática era realizada em jejum e uma, duas e três horas após a ingestão da carga de 100 g de glicose, sendo os valores de normalidade aqueles inferiores a 105, 190, 165 e 145 mg/dL, respectivamente. Bastavam dois valores iguais ou superiores aos citados para o teste ser considerado alterado.

O PG envolvia a determinação glicêmica basal às 8h00 e a seguir a cada duas horas, até às 18h00, mantendo-se ingestão de uma dieta geral com 2840 kcal, fracionadas em desjejum, almoço, lanche e jantar. Eram considerados valores limites de normalidade os menores que 90 e 130 mg/dL, para as condições de jejum e pós-prandial, respectivamente. Era suficiente um valor igual ou superior aos limites citados para o teste ser considerado alterado.

De acordo com o resultado destes dois testes, TOTG e PG, as gestantes eram classificadas em um dos quatro grupos, como apresentado no Quadro 1.

QUADRO 1. Classificação das gestantes em grupos segundo a tolerância à glicose avaliada pelo teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e perfil glicêmico (PG)⁽¹³⁹⁾.

Grupos	Avaliação da Tolerância à Glicose	
	TOTG	PG
IA	Normal	Normal
IB	Normal	Alterado
IIA	Alterado	Normal
IIB	Alterado	Alterado

As gestantes do grupo IA eram consideradas com tolerância à glicose normal; as do grupo IB, com hiperglicemia diária gestacional e as dos grupos IIA e IIB, com DM gestacional.

No período de 1988 a 1997, foram acompanhadas 3113 gestantes, cujas avaliações quanto à tolerância à glicose, níveis pressóricos e de proteinúria encontram-se registrados nos prontuários médicos e foram utilizados no presente trabalho. A distribuição dessas gestantes, segundo o grupo de tolerância à glicose e o ano da gravidez, encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1. Distribuição do total de gestantes de acordo com o grupo de tolerância à glicose e ano da gravidez.

Ano	Grupos de Tolerância à Glicose			
	IA	IB	IIA	IIB
1988	219	43	13	8
1989	176	64	0	10
1990	1	1	46	15
1991	724	17	5	6
1992	205	19	3	5
1993	269	14	3	3
1994	268	22	1	5
1995	220	28	7	8
1996	269	29	2	21
1997	326	18	8	12
Total	2677	255	88	93

O número de registro dos prontuários das 3113 gestantes foi colocado em ordem crescente dentro dos grupos, em cada ano. O intervalo de tempo total considerado nesse trabalho foi subdividido em 5 biênios: 1988/89, 1990/91, 1992/93, 1994/95, 1996/97. Além disso, foi aplicado um processo aleatório e proporcional ao número de gestantes de cada grupo, por meio da tabela de dígitos

aleatórios. Com este processo, selecionaram-se 551 gestantes distribuídas de acordo com o grupo de tolerância à glicose e o biênio em que ocorreu a gravidez, como apresentado na Tabela 2.

TABELA 2. Distribuição das gestantes selecionadas após processo aleatório, proporcional ao número de gestantes de cada grupo de tolerância à glicose e o biênio de ocorrência da gestação-alvo (número previsto de participantes).

Biênios	Grupos de Tolerância à Glicose				Total
	IA	IB	IIA	IIB	
1988/89	50	27	13	18	108
1990/91	50	18	51	21	140
1992/93	50	23	6	8	87
1994/95	50	25	8	13	96
1996/97	50	27	10	33	120
Total	250	120	88	93	551

Hipertensão arterial durante o período gestacional ou fora dele foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg^(6,80).

As gestantes com hipertensão arterial presente antes da gestação ou diagnosticada antes de 20 semanas de gestação foram classificadas como HC. As gestantes, inicialmente normotensas, que desenvolviam hipertensão após 20 semanas de gestação foram classificadas como portadoras de HIG, a qual era denominada de HG, quando não acompanhada de proteinúria (< 300 mg/24h) e PE, quando a proteinúria (≥ 300 mg/24h) estava presente⁽¹⁴⁶⁾.

Das gestantes selecionadas, obtiveram-se dados referentes à PA gestacional em 520 (97,2%), sendo que 136 (26,2%) apresentaram hipertensão arterial durante a gestação. Destas, 62 (45,6%) eram hipertensas crônicas e 74 (54,4%) tiveram HIG. Das 74 últimas, obteve-se resultado de proteinúria de 24 horas em 71 gestantes (95,9 %).

As gestantes selecionadas em cada grupo de tolerância à glicose distribuíram-se quanto à PA na gestação, conforme a Tabela 3.

TABELA 3. Distribuição (%) das gestantes selecionadas quanto ao grupo de tolerância à glicose e à PA na gestação-alvo.

Grupos	Pressão Arterial na Gestação-Alvo				Total ^s
	Normo-tensão	Hipertensão Gestacional	Pré-Eclâmpsia	Hipertensão Crônica	
IA	82,5 b*	8,7 A	1,3 a	7,5 a	240
IB	71,7 ab	15,0 A	2,5 a	10,8 ab	120
IIA	69,4 ab	16,7 A	0,0 a	13,9 ab	72
IIB	56,8 a	15,9 A	3,4 a	23,9 b	88

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); ^s valores absolutos.

Verifica-se que a frequência de normotensão durante a gestação foi significativamente maior no grupo IA em relação ao grupo IIB e que os grupos IB e IIA apresentaram frequência intermediária entre a dos dois grupos anteriores, não diferindo dos mesmos. Pelo contrário, a frequência de HC na gestação foi significativamente mais elevada no grupo IIB em relação ao grupo IA; os grupos IB e IIA, mais uma vez, apresentaram frequência intermediária entre a dos grupos anteriores, não sendo diferente da dos mesmos; os quatro grupos foram semelhantes entre si quanto à frequência de HIG.

2.2 Variáveis analisadas

2.2.1 Variáveis Clínicas

A partir dos prontuários médicos das gestantes selecionadas, foi possível obter seus endereços. As mulheres eram convocadas por carta, telefone, Serviço Social ou enfermeiras dos Postos de Saúde de suas cidades de origem, para comparecerem ao Laboratório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, às 8h00, após jejum noturno. Nessa ocasião, eram avaliadas clinicamente e quanto à tolerância à glicose, tendo sido cada uma previamente esclarecida quanto ao trabalho e dado seu livre consentimento por escrito. A avaliação clínica envolvia fundamentalmente:

- obtenção de dados quanto à idade atual, história familiar de hipertensão arterial e DM (sendo considerada como positiva quando envolvia a primeira geração), número de gestações, presença de qualquer doença, uso de medicamentos;
- medida do peso e altura corporais numa balança antropométrica (marca Filizola) e cálculo do IMC por meio da razão entre o peso (kg) e a altura ao quadrado (m²). Segundo o valor do IMC, consideramos baixo peso se aquele era menor que 18,5 kg/m², peso normal se entre 18,5 e 24,9 kg/m², sobrepeso se entre 25,0 e 29,9 kg/m² e obesa se igual ou maior que 30 kg/m² ⁽²⁰³⁾.
- aferição da PA após 20 minutos de repouso, em ambiente tranquilo e posição confortável, em duas vezes com intervalo de 15 minutos entre elas. Quando diferentes as aferições, era realizada uma média entre elas. Foram utilizados esfigmomanômetro (marca Tycos) e estetoscópio (marca Littmann, modelo classic II). Definimos PA sistólica como o primeiro som audível (fase 1 de Korotkoff) e PA diastólica como o último som audível (fase 5 de Korotkoff) ⁽²⁰⁴⁾. Como limite de normalidade, utilizamos os valores < 140mmHg para a PA sistólica e < 90mmHg para a PA diastólica. Reforçamos que a ex-gestante era considerada hipertensa se apresentasse valores pressóricos iguais ou superiores aos referidos ⁽⁶⁾.

2.2.2 Variáveis Laboratoriais

A tolerância à glicose foi avaliada segundo as recomendações do *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997* ⁽¹³⁴⁾. Dosava-se a glicemia de jejum pelo método da glicose-oxidase adaptado ao aparelho *Technicon, modelo RA-Xt*. Se o valor glicêmico fosse menor que 110 mg/dL, a participante era classificada como tendo TGN. Quando o valor glicêmico era igual ou maior que 110 mg/dL e menor que 126 mg/dL, a participante era solicitada a retornar ao Laboratório na semana seguinte, observando as mesmas condições da avaliação realizada, quando era submetida ao TOTG (75 g de glicose; glicemia aos 120 minutos após a carga de glicose). A mulher era então definitivamente classificada como TGN se o valor glicêmico fosse menor que 140 mg/dL, com tolerância à glicose diminuída (TGD) se o

valor glicêmico fosse igual ou maior que 140 mg/dL e menor que 200 mg/dL, ou com DM se o valor glicêmico fosse igual ou maior que 200 mg/dL. Se o valor da glicemia de jejum fosse igual ou superior a 126 mg/dL, em duas ocasiões, a participante era considerada diabética⁽¹³³⁾.

Para facilitar a interpretação dos dados em relação à tolerância à glicose, agrupamos as pacientes com TGD e as diabéticas sob a denominação de “estado de tolerância à glicose alterada”.

Se, todavia, após convocações insistentes a ex-gestante não comparecia, recorriam-se às informações necessárias por meio de telefone diretamente com a ex-gestante, com o Serviço Social ou com a enfermeira do Posto de Saúde do município de domicílio da mesma. Os dados assim obtidos só eram considerados válidos após sua análise criteriosa.

Quando as tentativas de obtenção dos dados eram ineficazes, procedia-se à revisão do prontuário médico buscando-se as informações necessárias referentes ao último ano. Se esta tentativa também resultasse infrutífera, sempre que possível (grupos IA e IB) e através do mesmo processo randômico de seleção, fazia-se a substituição da mulher faltosa por outra do mesmo grupo.

2.3 Análise Estatística

Os resultados são apresentados em tabelas e gráficos por meio de valores percentuais e absolutos (totais), médias ($\pm$ DPM) e medianas ($\pm$ semiamplitude interquartílica).

O estudo da associação entre a frequência (em percentagem) de ocorrência de HAS atual, estado de tolerância à glicose atual alterado do grupo de ex-gestantes e PA na gestação-alvo do grupo de gestantes em relação ao grupo de tolerância à glicose na gestação-alvo foi realizado utilizando-se o teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações binomiais. O mesmo tipo de análise foi utilizado quanto à frequência percentual de história familiar de hipertensão e de diabetes entre os grupos^(205, 206).

Foram utilizadas letras minúsculas para indicar a significância dos resultados das comparações entre os grupos, e

letras maiúsculas nas comparações das categorias de respostas dentro do grupo. Para interpretação das letras, deve-se proceder da seguinte maneira:

- a. duas proporções seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula não diferem ($P > 0,05$), quanto à respectiva categoria de resposta, entre os grupos em consideração;
- b. duas proporções seguidas de pelo menos uma mesma letra maiúscula não diferem ($P > 0,05$), quanto à respectiva categoria de resposta, dentro do grupo em consideração.

Quanto aos indicadores quantitativos: idade, IMC e paridade, avaliados segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação alvo ou grupos e PA atual, utilizou-se a técnica da análise de variância não-paramétrica para os modelos com um ou dois fatores, respectivamente. A análise foi complementada com o teste de comparações múltiplas envolvendo todos os pares de contrastes⁽²⁰⁷⁾. As indicações das significâncias foram realizadas utilizando-se letras maiúsculas e minúsculas ao lado da mediana: as maiúsculas na comparação da PA dentro do grupo e as minúsculas, na comparação entre os grupos. A interpretação das letras deve ser feita à semelhança do exposto para o teste de Goodman.

Visando-se verificar a associação entre a PA atual (normal e alterada) e as variáveis estudadas, aplicou-se o teste de qui-quadrado⁽²⁰⁸⁾. Para isto, as variáveis quantitativas: idade, IMC, paridade, PA gestacional e tempo foram categorizadas, conforme descrito a seguir:

- a idade foi categorizada em até 20 anos (Id 1), de 21 a 30 anos (Id 2), de 31 a 40 anos (Id 3) e maior que 40 anos (Id 4);
- o IMC foi categorizado em $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (IMC 1), de 18,5 a $24,9 \text{ kg/m}^2$ (IMC 2), de 25 a $39,9 \text{ kg/m}^2$ (IMC 3), $\geq$ que 40 kg/m^2 (IMC 4);
- a paridade de cada mulher foi categorizada em até 5 gestações (P1) e $>$ que 5 gestações (P2);
- a PA durante a gestação-alvo foi classificada em normal (PAG 0), HC (PAG 1), PE (PAG 2) e HG (PAG 3);
- o tempo decorrido entre a avaliação da ex-gestante (de 2 a 12 anos) e a gestação-alvo foi dividido em até 6 anos (T 1) e mais de 6 anos (T 2).

Quanto às variáveis qualitativas: estado de tolerância à glicose atual, história familiar de hipertensão arterial e diabetes, foram subgrupadas em: 1) normal / ausente e 2) alterado / presente, respectivamente.

Após este estudo, ajustou-se o modelo logístico à variável PA atual⁽²⁰⁹⁾.

Todas as discussões dos resultados das análises estatísticas foram realizadas considerando-se o nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

Todos os procedimentos do presente trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, cujo protocolo encontra-se em Anexos.

Resultados

Com as medidas adotadas no delineamento do estudo, obtiveram-se, em relação ao número inicialmente previsto de 551 mulheres, os resultados (em porcentagem) das variáveis em estudo. Tais resultados, apresentados na Tabela 4, foram considerados estatisticamente representativos de cada grupo de tolerância à glicose durante a gestação-alvo.

TABELA 4. Porcentagem de mulheres participantes em cada grupo de tolerância à glicose durante a gestação-alvo em relação ao inicialmente previsto, com resultado atual das variáveis estudadas.

Variáveis em Estudo	Grupos de Tolerância à Glicose			
	IA	IB	IIA	IIB
Idade	100,0	100,0	87,5	94,6
Paridade	95,6	99,2	81,8	94,6
HF* - Hipertensão	95,2	100,0	80,7	94,6
HF* - Diabetes	95,2	100,0	80,7	94,6
IMC**	92,4	89,2	73,9	80,6
Pressão Arterial	100,0	100,0	87,5	94,6
TG***	98,8	95,8	80,7	93,5
Total[§]	250	120	88	93

*HF: história familiar, **IMC: índice de massa corporal, ***TG: tolerância à glicose; [§]valores absolutos.

O número real de mulheres e sua respectiva porcentagem do número inicialmente selecionado em cada grupo de tolerância à glicose durante a gestação-alvo e biênio de ocorrência da gestação-alvo, em que se obteve a medida da PA, são apresentados na Tabela 5, mais detalhadamente.

TABELA 5. Número real e relativo ao previsto (%) de mulheres participantes em cada grupo de tolerância à glicose durante a gestação-alvo e biênio de ocorrência da gestação-alvo, com medida atual da pressão arterial.

Biênios	Grupos de Tolerância à Glicose				Total
	IA	IB	IIA	IIB	
1988/89	50(100,0)	27(100,0)	12(92,3)	17(94,4)	106(98,2)
1990/91	50(100,0)	18(100,0)	44(86,2)	19(90,5)	131(93,6)
1992/93	50(100,0)	23(100,0)	5(83,3)	8(100,0)	86(98,9)
1994/95	50(100,0)	25(100,0)	8(100,0)	12(92,3)	95(99,0)
1996/97	50(100,0)	27(100,0)	8(80,0)	32(97,0)	117(97,5)
Total	250 (100,0)	120 (100,0)	77 (87,5)	88 (94,6)	535 (97,1)

A partir do processo seletivo randômico utilizado, conseguiu-se que as participantes dos quatro grupos distribuísem-se homogeneamente pelos biênios, exceto as do grupo IIA e IIB, que foram em maior número nos biênios 90/91 e 96/97, respectivamente (Tabela A 1, Anexos).

Entre as várias formas de abordagem das pacientes, obtivemos 32% de forma direta, 33% por telefone e 35% por meio de dados de prontuário médico.

A amostragem final do presente trabalho, 535 mulheres, selecionadas a partir de um universo de 3113 gestantes acompanhadas pelo Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de 1988 a 1997, distribuiu-se entre os quatro grupos de tolerância à glicose durante a gestação-alvo, como apresentado na Tabela 6.

TABELA 6. Distribuição do número real de mulheres participantes segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Grupos	Frequências	
	Absoluta	Relativa (%)
IA	250	46,7
IB	120	22,4
IIA	77	14,4
IIB	88	16,5
Total	535	100

O tamanho amostral de cada grupo foi determinado pelo processo seletivo aleatório aplicado a cada grupo inicial, além de pequeno número de perdas, que não puderam ser substituídas nos grupos IIA e IIB.

Enfatizando a frequência de ocorrência da PA normal ou alterada (em geral) durante a gestação-alvo, nos quatro grupos estudados, é apresentada na Tabela 7, de forma mais resumida que a Tabela 3 (Indivíduos e Métodos).

TABELA 7. Distribuição (%) da frequência das mulheres participantes segundo os grupos de tolerância à glicose e à PA na gestação-alvo.

Grupos	Pressão Arterial Gestacional		Total [§]
	Normal	Alterado	
IA	82,5 b* B**	17,5 aA	240
IB	71,7 abB	28,3 abA	120
IIA	69,4 abB	30,6 abA	72
IIB	56,8 aA	43,2 bA	88

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, ** as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§]valores absolutos.

Somente no grupo IIB, as frequências da PA normal e alterada foram semelhantes (56,8 e 43,2%, respectivamente), nos demais grupos houve nítida prevalência de normalidade de PA. A presença de hipertensão arterial na gestação-alvo foi significativamente menos freqüente no grupo IA (17,5%), mais freqüente no grupo IIB (43,2%), intermediária e não-diferente da dos dois grupos anteriores nos grupos IB e IIA (28,3 e 30,6%, respectivamente).

A distribuição das frequências da PA normal ou alterada no momento do estudo, segundo os grupos das ex-gestantes, pode ser observada na Figura 1 e na Tabela A 2 (Anexos).

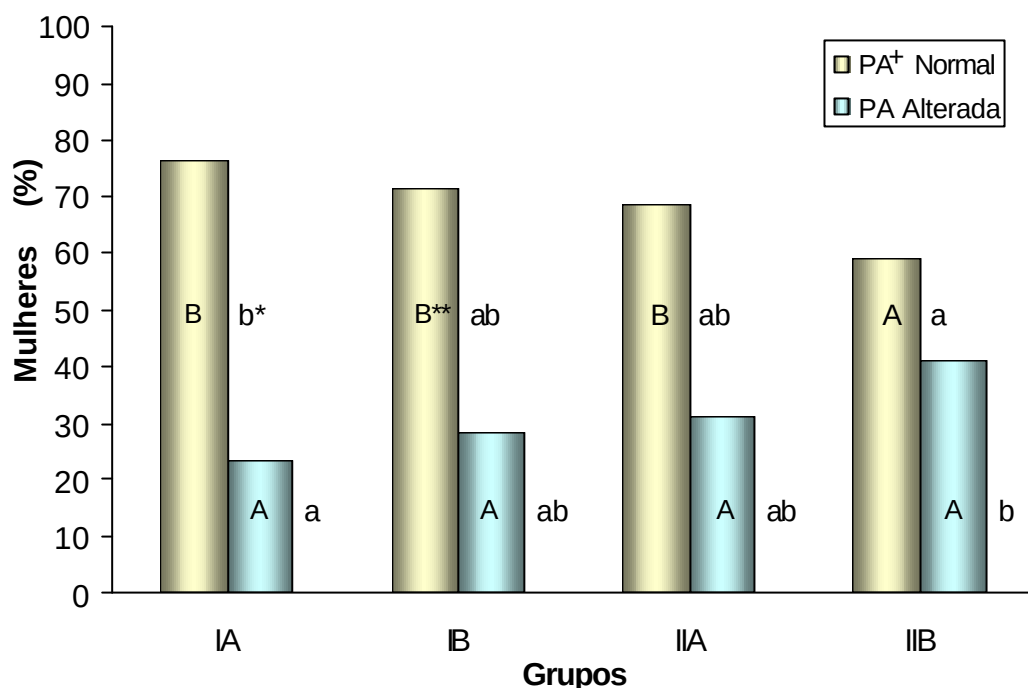


FIGURA 1. Distribuição da frequência das participantes segundo os grupos e a PA atual.

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, **as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [†]PA: pressão arterial.

Mais uma vez, enquanto se verificou frequência semelhante de hipertensão e normotensão nas ex-gestantes do grupo IIB (40,9 e 59,1%, respectivamente), nos demais grupos houve predomínio incontestável de PA normal. Observou-se frequência mínima de hipertensão arterial no grupo IA (23,6%), frequência máxima no grupo IIB (40,9%), frequência intermediária e não-diferente da dos dois grupos anteriores nas participantes do IB e IIA (28,3 e 31,2%, respectivamente).

Fixando-se os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo, podemos avaliar a frequência de ocorrência de hipertensão arterial atual por biênio no decorrer de até 12 anos da gestação-alvo, conforme observado na Figura 2 e Tabelas A3, A4, A5, A6 (Anexos).

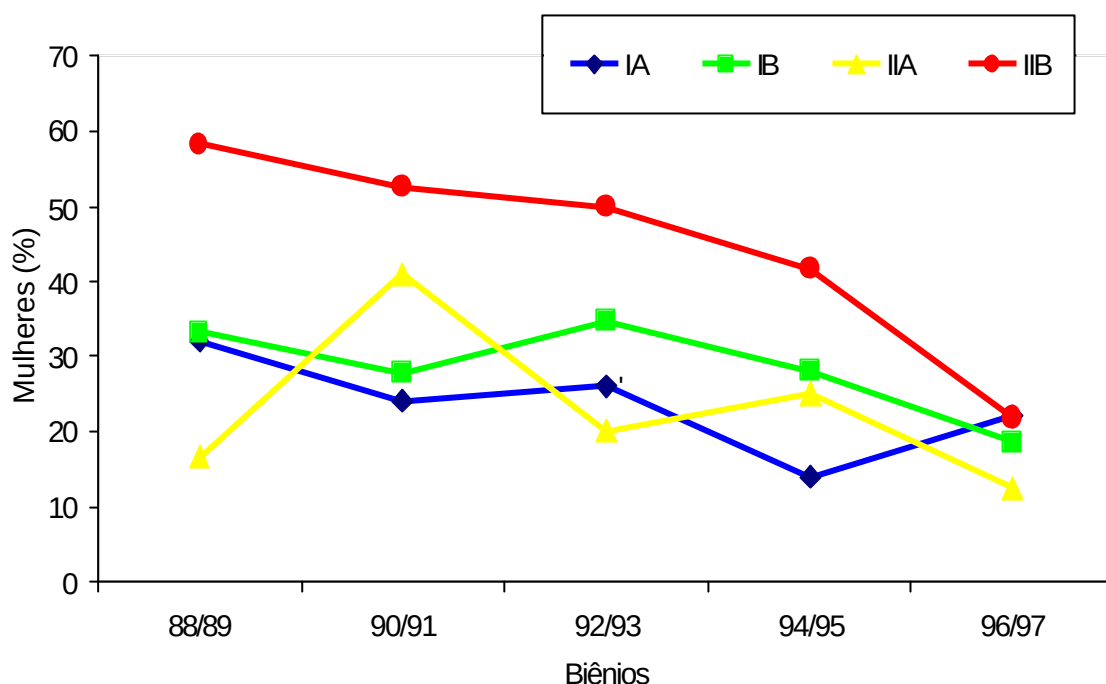


Figura 2. Distribuição (%) de ocorrência de hipertensão arterial atual nas mulheres, ao longo dos biênios, no decorrer de até 12 anos, em cada grupo de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Observamos que não houve diferença estatística ($P > 0,05$) na ocorrência de hipertensão arterial dentro de cada grupo de tolerância à glicose na gestação-alvo ao longo dos biênios.

A evolução da PA gestacional para a situação de hipertensão arterial atual, das mulheres estudadas, pode ser observada na Figura 3 e Tabela A7 (Anexos).

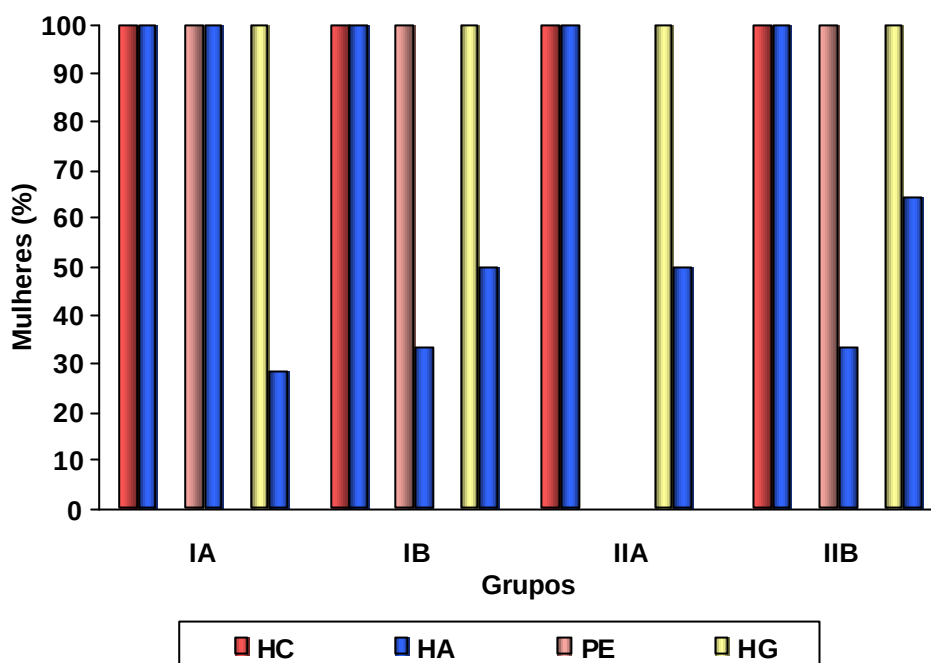


Figura 3. Distribuição comparativa dos tipos de hipertensão arterial na gestação (HC: hipertensão crônica, PE: pré-eclâmpsia, HG: hipertensão gestacional) e a presença de hipertensão arterial atual (HA), nos respectivos grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Observamos que a ocorrência de hipertensão arterial no momento de nossa avaliação foi semelhante entre os quatro grupos, quando consideramos os distúrbios hipertensivos apresentados durante a gestação.

A distribuição da frequência de concordância da PA gestacional e hipertensão arterial atual das participantes, segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo é apresentada na Figura 4 e na Tabela A8 (Anexos).

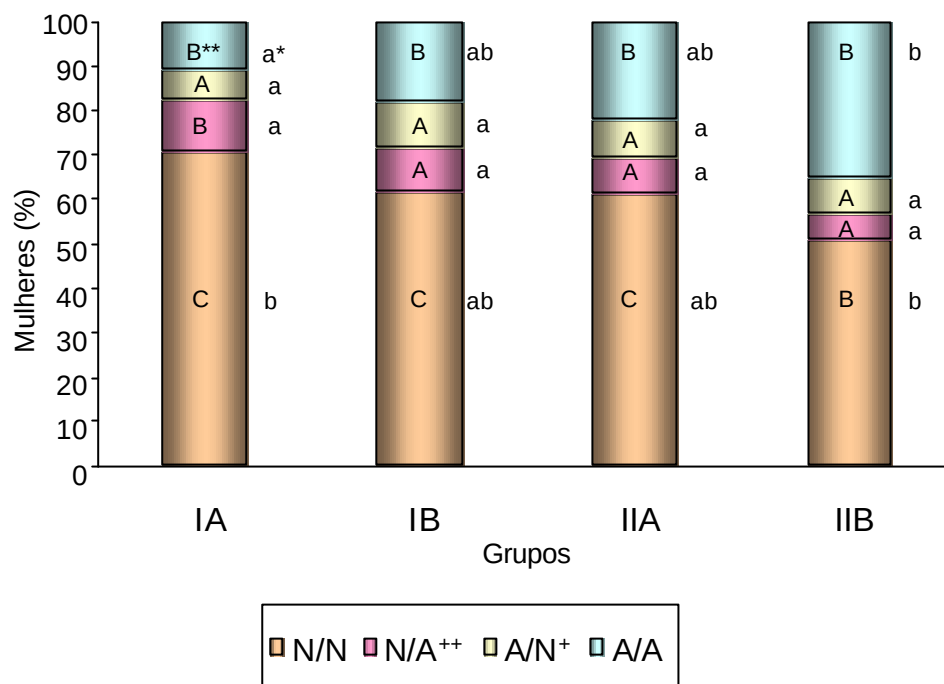


FIGURA 4. Distribuição (%) de concordância da PA (gestacional e atual) das participantes em cada grupo de tolerância à glicose na gestação- alvo.

* As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, **as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); N⁺: normal, A⁺⁺: alterado.

A PA normal durante a gestação e até 12 anos após a mesma foi o mais freqüente nos grupos IA, IB e IIA, mas tão freqüente quanto o de hipertensão na gestação e após esta, no grupo IIB. Hipertensão arterial durante a gestação e após 12 anos da mesma teve ocorrência intermediária nos grupos IA, IB e IIA. Ter sido hipertensa durante a gestação, com normalização da PA posterior foi menos freqüente em todos os grupos e semelhante à freqüência de ter sido normotensa durante a gestação com desenvolvimento de hipertensão arterial no intervalo de até 12 anos da gestação nos grupos IB, IIA e IIB. No grupo IA, o desenvolvimento de hipertensão arterial após a gestação ocorreu com freqüência semelhante à situação de ter sido hipertensa na gestação e assim permanecer. Os

grupos IA e IIB diferiram entre si ($P < 0,05$) em relação a duas situações: 1) pressão arterial normal durante e após a gestação foi mais freqüente no grupo IA; 2) hipertensão arterial durante e após a gestação foi mais freqüente no grupo IIB. Nas outras combinações de PA, não houve diferença entre ambos. Os grupos IB e IIA foram semelhantes entre si e em relação aos dois grupos anteriores em todas as combinações de estados pressóricos.

A freqüência de tolerância à glicose normal ou alterada apresentada por cada grupo das ex-gestantes no momento do estudo pode ser apreciada na Tabela 8.

TABELA 8. Distribuição (%) da freqüência das participantes segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo e os estados de tolerância à glicose atuais.

Grupos	Estados de Tolerância à Glicose Atuais		Total [§]
	Normal	Alterado	
IA	95,1 c* B**	4,9 aA	247
IB	73,9 bB	26,1 bA	115
IIA	76,1 bB	23,9 bA	71
IIB	48,3 aA	51,7 cA	87

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, ** as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§]valores absolutos.

Apenas no grupo IIB, observou-se freqüência semelhante de ocorrência de TGN (48,3%) e alterada (51,7%); nos demais grupos houve predomínio marcante de TGN. No intervalo de até 12 anos da gestação-alvo, a ocorrência de tolerância à glicose alterada (TGD e DM) foi significativamente menor no grupo IA (4,9%), intermediária e semelhante nos grupos IB e IIA (26,1 e 23,9 respectivamente) e maior no grupo IIB (51,7%).

Quanto à idade atual das mulheres, os grupos IB, IIA e IIB foram semelhantes entre si e significativamente mais velhos que o grupo IA (Tabela 9).

Considerando-se as participantes normotensas no momento do estudo, as do grupo IA continuaram sendo mais jovens que as dos demais grupos (33 anos vs 37, 36 e 37 anos para os grupos IB, IIA e IIB, respectivamente, $P < 0,01$); entre as hipertensas atuais também as do grupo IA eram mais jovens que as dos grupos IIA e IIB (25 anos

vs 45 e 43 anos, respectivamente, $P < 0,01$), todavia as do grupo IB não diferiram das mais jovens nem das de maior idade. Exceto para o grupo IA, as hipertensas tinham maior idade que as normotensas (Tabela A9, Anexos).

TABELA 9. Idade atual (anos) das participantes segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Idade(a)	Grupos			
	IA	IB	IIA	IIB
Valor mínimo	17	17	21	23
Q1	29	32	34	35
Mediana	34 a*	37 b	37 b	39 b
Q3	40	44	45	45
Valor máximo	54	56	58	55
Média	35	38	39	40
Desvio Padrão	8	8	8	8

Resultado do Teste Estatístico: 35,19 ($P < 0,01$)

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si.

As ex-gestantes do grupo IIB apresentaram IMC significativamente mais elevado que o das ex-gestantes do grupo IA (29,2 vs 26,8 kg/m², respectivamente, $P < 0,01$), e aquelas dos grupos IB e IIA apresentaram-no semelhante entre si e não diferente do IMC dos dois primeiros grupos (Tabela 10).

Separando-se as participantes em relação à PA atual, verifica-se a mesma situação quanto ao IMC entre as normotensas, isto é, as do grupo IA tiveram menor IMC que as do grupo IIB (25,5 vs 28,0 kg/m²; $P < 0,01$) e as do grupo IB e IIA tiveram IMC intermediário, semelhante entre si e não-diferente dos dois grupos anteriores. Entretanto, entre as hipertensas, o IMC não diferiu entre os grupos e sempre foi mais elevado que o das normotensas, dentro de cada grupo (Tabela A10, Anexos).

TABELA 10. Índice de massa corporal (IMC; kg/m²) atual das participantes segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo.

IMC (kg/m ²)	Grupos			
	IA	IB	IIA	IIB
Valor mínimo	17,3	18,0	22,0	21,9
Q1	23,5	24,9	26,0	26,7
Mediana	26,8 a*	27,5 ab	28,5 ab	29,2 b
Q3	30,7	32,9	32,2	32,8
Valor máximo	61,8	46,5	43,9	49,4
Média	28,0	29,0	29,3	30,2
Desvio Padrão	6,5	6,2	4,9	5,2

Resultado do Teste Estatístico: 18,37 (P < 0,01)

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si.

As participantes do grupo IA tiveram paridade significativamente (P< 0,01) menor que a dos demais grupos, a qual não diferiu entre eles (Tabela 11).

TABELA 11. Paridade das participantes segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Paridade	Grupos			
	IA	IB	IIA	IIB
Valor mínimo	1	1	1	1
Q1	2	2	2	2
Mediana	2 a*	3 b	4 b	3 b
Q3	4	4	5	4
Valor máximo	14	13	8	12
Média	3	4	4	4
Desvio Padrão	2	2	2	2

Resultado do Teste Estatístico: 18,37 (P < 0,01).

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si.

A distribuição das frequências de história familiar de hipertensão ausente ou presente (parentes em 1º grau) das participantes, segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo, encontram-se na Tabela 12.

TABELA 12. Distribuição das freqüências de história familiar de hipertensão arterial ausente ou presente das participantes, segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Grupos	História Familiar de Hipertensão Arterial		Total [§]
	Ausente	Presente	
IA	45,4 a*A**	54,6 aA	238
IB	34,2 aA	65,8 aB	120
IIA	53,5 aA	46,5 aA	71
IIB	47,7 aA	52,3 aA	88

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, ** as maiúsculas, à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§]valores absolutos.

As ex-gestantes do grupo IB distinguiram-se das demais grupos, apresentando maior freqüência de parentes em primeiro grau com hipertensão arterial que a sua ausência, enquanto nos outros grupos houve equilíbrio entre ter ou não história familiar de hipertensão arterial. A ocorrência de parentes em primeiro grau hipertensos foi semelhante entre os quatro grupos de participantes.

A distribuição das freqüências de história familiar de diabetes ausente ou presente (parentes em 1º grau) das participantes, segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo, encontram-se na Tabela 13.

TABELA 13. Distribuição das freqüências de história familiar de diabetes ausente ou presente das participantes, segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Grupos	História Familiar de Diabetes		Total [§]
	Ausente	Presente	
IA	69,7 a*B**	30,3 aA	238
IB	56,7 aB	43,3 aA	120
IIA	67,6 aB	32,4 aA	71
IIB	67,0 aB	33,0 aA	88

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, ** as maiúsculas, à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§]valores absolutos.

Em todos os grupos houve predomínio significativo de ausência de história familiar de diabetes em relação à sua presença. A ocorrência de parentes em primeiro grau diabéticos foi semelhante entre os quatro grupos de participantes.

Considerando-se as 535 mulheres participantes do trabalho e divididas nos quatro grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo, a análise univariada [estatística χ^2 e o nível crítico (valor de P)] das variáveis estudadas revelou que a maioria delas se associam significativamente com a PA atual (exceção à história familiar de hipertensão ou diabetes), como observado na Tabela 14.

Tabela 14. Análise univariada (χ^2 e valor de P) da associação das variáveis estudadas com a PA atual das participantes.

Variáveis	χ^2	Valor de P
Idade cat ⁺	39,4450	< 0,0001*
IMC cat	30,8989	< 0,0001*
P cat	17,6051	< 0,0001*
TG atual	22,5270	< 0,0001*
PAG	107,2732	< 0,0001*
PAG cat	142,2314	< 0,0001*
HFh	1,0303	0,3101
HFd	2,7226	0,0989
Tempo cat	4,4441	0,0350*

*Nível de significância de 5%;

⁺cat: categorizada, IMC: índice de massa corporal, P: paridade, TG: tolerância à glicose, PAG: pressão arterial na gestação, HFh história familiar de hipertensão, HFd: história familiar de diabetes.

A mesma análise univariada (χ^2 e valor de P) das variáveis estudadas mostrou que muitas delas também se associam significativamente com os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo, que são: idade categorizada, tolerância à glicose atual, pressão arterial durante a gestação categorizada ou não, e tempo decorrido da gestação-alvo categorizado (Tabela 15).

Tabela 15. Análise univariada (χ^2 e valor de P) da associação das variáveis estudadas com o grupo de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Variáveis	χ^2	Valor de P
Idade cat ⁺	30,4810	0,0004*
IMC cat	12,3003	0,1969
P cat	3,2730	0,3514
TG atual	63,2466	< 0,0001*
PAG	14,6329	0,0022*
PAG cat	20,6924	0,0141*
HFh	6,2072	0,1020
HFd	2,2292	0,5262
Tempo cat	14,4765	0,0023*
PA atual	7,7311	0,0519

*Nível de significância de 5%;

⁺cat: categorizada, IMC: índice de massa corporal, P: paridade, TG: tolerância à glicose, PAG: pressão arterial na gestação, HFh história familiar de hipertensão, HFd: história familiar de diabetes, PA: pressão arterial.

Após realizar-se o estudo descritivo e análises univariadas, ajustou-se o modelo logístico multivariado para a variável dependente "PA atual", considerando-se como variáveis independentes as que obtiveram valor de P menor que 0,20, como apresentado na Tabela 14. No entanto, devido à variável "grupo" estar associada com a maioria das mesmas variáveis selecionadas (Tabela 15), resolveu-se ajustar os dois modelos logísticos para a PA atual: um com apenas a variável "grupo" (Tabela 16) e outro com as demais variáveis (Tabela 17). Isto foi feito devido ao confundimento provocado pela associação entre a variável "grupo" e as demais variáveis independentes.

Tabela 16. Análise multivariada, segundo ajuste do modelo logístico para a variável grupo.

Variável	Níveis	Estimativa (valor de P)	OR ¹ (IC 95%)
Grupo	IA	Referência	—
	IB	- 0,137 (P = 0,621)	0,872 (0,506 – 1,503)
	IIA	- 0,201 (P = 0,538)	0,818 (0,432 – 1,550)
	IIB	- 0,816 (P = 0,007)*	0,442 (0,245 – 0,799)

OR¹: "odds ratio"- razão das chances;

*significativo ao nível de 5%.

Observou-se que, ter pertencido aos grupos IB e IIA envolve chance semelhante a ter sido do grupo IA, quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial num período máximo de 12 anos da gestação-alvo. Todavia, ter sido do grupo IIB aumenta significativamente a chance de desenvolver hipertensão arterial após a gestação-alvo, comparativamente às pertencentes ao grupo IA. Assim, as mulheres do grupo IIB apresentam 2,26 ($=1/0,442$) vezes mais chances de se tornarem hipertensas do que as mulheres do grupo IA.

Tabela 17. Análise multivariada, segundo ajuste do modelo logístico para as variáveis independentes, exceto grupo.

Variáveis	Níveis	Estimativas(valor de P)	OR ¹ (IC 95%)
Idade cat⁺	1	referência	—
	2	-7,843 (P = 0,966)	—
	3	-8,701 (P = 0,962)	—
	4	-9,547 (P = 0,958)	—
IMC cat	1	referência	—
	2	0,288 (P = 0,575)	1,333 (0,488 – 3,640)
	3	0,416 (P = 0,406)	1,516 (0,569 – 4,041)
	4	-0,824 (P = 0,091)	0,439 (0,169 – 1,140)
P cat	1	referência	—
	2	-0,673 (P = 0,067)	0,510 (0,249 – 1,047)
TG atual	1	referência	—
	2	-0,841 (P = 0,005)*	0,431 (0,241 – 0,771)
PAG cat	0	referência	—
	2	-1,994 (P = 0,044)*	0,136 (0,019 – 0,950)
	3	-0,227 (P = 0,532)	0,797 (0,391 – 1,623)
HFh	1	referência	—
	2	-0,493 (P = 0,073)	0,611(0,356 – 1,047)
HFd	1	referência	—
	2	0,496 (P = 0,073)	1,643 (0,956 – 2,823)
Tempo cat	1	referência	—
	2	-0,210 (P = 0,507)	0,811 (0,437 – 1,506)

OR¹: “odds ratio”- razão das chances;

*significativo ao nível de 5%;

⁺cat: categorizada, IMC: índice de massa corporal, P: paridade, TG: tolerância à glicose, PAG: pressão arterial na gestação, HFh história familiar de hipertensão, HFd: história familiar de diabetes, PA:pressão arterial.

Independentemente da tolerância à glicose durante a gestação-alvo, observou-se efeito significativo do estado de tolerância à glicose atual na PA atual, ou seja, as mulheres com estado atual de tolerância à glicose alterado têm 2,32 (=1/0,431) vezes mais chance de ter hipertensão hoje do que aquelas com estado de TGN. Verificou-se também que as mulheres que tiveram PE na gestação-alvo têm 7,35 (=1/0,136) vezes mais chance de se tornarem hipertensas num período de tempo de até 12 anos da gestação-alvo do que aquelas que apresentaram hipertensão gestacional ou normotensão na gestação. Aqui excluimos o estado de hipertensão crônica por ser óbvio o resultado e por influenciar tendenciosamente o resultado das outras classes de PA gestacional sobre a PA atual.

Discussão

O interesse em desenvolver este trabalho surgiu da conhecida associação entre o DM tipo 2 e a HAS^(146,197,198), que pode ser, pelo menos em parte, explicada pela resistência à insulina, freqüentemente presente em ambas as situações^(146,197,198) e da existência de poucos dados epidemiológicos, em nosso meio, sobre a ocorrência de HAS em mulheres com história de DMG. Em nossa região, este estudo tem interesse ainda maior, uma vez que as gestantes são diagnosticadas não somente quanto à hiperglicemia após a ingestão de 100 gramas de glicose (TOTG), como também quanto à hiperglicemia diária (PG). Em relação às morbidades fetais, observou-se que a ocorrência isolada de PG alterado é equivalente a alteração de ambos os testes (PG e TOTG) quanto à incidência de macrosomia fetal⁽¹⁵⁰⁾. Quanto às morbidades maternas futuras, relativas às categorias de distúrbios hiperglicêmicos gestacionais apresentadas, é de nosso interesse estudá-las para melhor fazer o acompanhamento evolutivo destas mulheres.

As variáveis estudadas foram obtidas estando as participantes, três a doze anos após o parto, subdivididas em quatro grupos, de forma homogênea e em freqüência estatisticamente representativa.

Na avaliação da HAS após a gestação-alvo, segundo o grupo de tolerância à glicose gestacional a que pertenceu a participante, foi necessário considerar outras variáveis interferentes, entre as quais a PA durante a gestação. Observamos que as gestantes pertencentes ao grupo IIB (DMG com PG alterado) apresentaram maior freqüência de hipertensão arterial (43,2%) do que as do grupo IA (NTG) (17,5%), enquanto as dos grupos IB (PG alterado) e IIA (DMG sem PG alterado) apresentaram-na em freqüência intermediária (28,3 e 30,6%, respectivamente), semelhante entre si e não-diferente das freqüências dos dois primeiros grupos. Em todos os grupos, a hipertensão arterial na gestação deveu-se predominantemente à HC e à HG. Vários estudos relataram maior freqüência de distúrbios hipertensivos em gestantes diabéticas comparativamente às demais gestantes^(152,183,186). Em relação às gestantes com DMG, a presença de hipertensão foi maior que nas gestantes em geral ou nas do grupo-controle, em vários estudos^(186,188,189), como observado nas gestantes do grupo IIB em relação às do grupo IA. Entretanto, Lavin *et al*⁽¹⁸⁷⁾ e Schaffir *et al*⁽¹⁹¹⁾ não observaram, em suas casuísticas, diferença na

ocorrência de distúrbios hipertensivos entre as gestantes com DMG e as do grupo-controle, como ocorreu entre as gestantes dos grupos IIA e IA. Três aspectos merecem ser comentados. O grupo-controle, em nosso estudo, constituído pelas gestantes com TGN (grupo IA), apresentou frequência elevada de hipertensão arterial comparativamente à das outras casuísticas (17,5% vs 10,0%). Provavelmente, tal resultado decorre do fato de nossa Instituição ser um Hospital Universitário para onde são encaminhadas as gestantes mais complicadas. Considerando-se as gestantes com o TOTG alterado, acompanhado ou não do PG alterado (definição clássica de DMG), observou-se a frequência de 37,5% de distúrbios hipertensivos, valor bem superior ao valor médio de 14,6% relatado por Cousins⁽¹⁸⁶⁾, com base em extensa revisão da literatura. Todavia, a PE foi o distúrbio menos freqüente em nossa observação (2,0 vs 10,0%, respectivamente). O terceiro aspecto refere-se à associação freqüente do DMG, principalmente nas gestantes com glicemias mais elevadas, a outras variáveis, como maior peso, idade e paridade, que contribuem para a elevação da PA. Assim, Schaffir *et al*⁽¹⁹¹⁾, procedendo ao pareamento entre as gestantes com DMG e as do grupo-controle, em relação a estas variáveis, não encontraram diferença na ocorrência de HIG entre os dois grupos. Os distúrbios metabólicos próprios do DMG, como hiperglicemia e elevação dos níveis circulantes de ácidos graxos livres, entre outros fatores, podem causar disfunção endotelial^(192,193), que leva à hipertensão arterial. Assim, a gestante com DMG estaria mais suscetível a desenvolver os distúrbios hipertensivos induzidos pela gestação. Além disso, a resistência à insulina prévia à gestação, determinada principalmente por IMC aumentado e hipertensão arterial, e a resistência própria da gestação favorecem o aparecimento do DMG e contribuem para a elevação da PA. Quanto mais intenso for o distúrbio do metabolismo da glicose, como no grupo IIB, maior deve ser a ocorrência dos distúrbios hipertensivos^(190,192).

Decorridos três a doze anos da gestação-alvo, encontrou-se maior frequência de HAS entre mulheres que pertenceram ao grupo IIB comparativamente àquelas que compuseram o grupo IA. A ocorrência de HAS foi intermediária entre as ex-gestantes dos grupos IB e IIA, semelhante entre ambos e semelhante à das participantes dos dois primeiros grupos. A frequência relativa de desenvolvimento de DM

tipo 2 entre estas ex-gestantes, verificada após igual intervalo de tempo em trabalho anterior⁽¹⁶²⁾, foi semelhante à da HAS, o que confirma a elevada associação destas duas morbidades: DM tipo 2 e HAS^(146, 197, 198). O elo comum entre elas estaria na disfunção endotelial causada pela resistência à insulina^(147, 172-174) e pela deficiência relativa de insulina^(173, 175, 179, 180), observadas em mulheres com TGN e passado de DMG. A hiperinsulinemia por suas múltiplas ações (no néfron distal, aumentando a reabsorção de Na⁺⁽¹⁷⁾; no sistema simpático, estimulando o seu tônus⁽²⁷⁾; e, no tecido muscular liso dos vasos, aumentando seu trofismo e sua resposta vasoconstritora^(2, 28-30)), eleva a RP e conseqüentemente a PA. Anastasiou *et al*⁽²⁰⁰⁾ observaram em 17 mulheres saudáveis e com TGN, até um ano após gestação complicada pelo DMG, diminuição da função vasodilatadora dependente do endotélio, por menor liberação de óxido nítrico a estímulo. Tal disfunção contribui também para o aumento da RP e da PA. Em apoio aos nossos resultados, temos o estudo de Verma *et al*⁽¹⁸¹⁾. Esses autores observaram em 106 mulheres com passado de quatro a onze anos de DMG, risco 4,4 vezes maior, em relação ao grupo- controle, para desenvolverem a síndrome plurimetabólica (intolerância à glicose, hiperinsulinemia, dislipidemia, obesidade, hipertensão).

O tempo de observação de três a doze anos parece não ter sido suficiente para interferir na freqüência de desenvolvimento de HAS apresentada pelas mulheres dos quatro grupos. No grupo IIB, onde estão as mulheres que tiveram distúrbio glicêmico mais grave, observa-se aumento da ocorrência de HAS com o evoluir do tempo, a partir da gestação-alvo. O tempo, por meio do processo de envelhecimento, desencadeia vários fatores de resistência à insulina (aumento do depósito de gordura intra-abdominal, sedentarismo, uso de medicamentos, entre outros) e também desencadeia o processo degenerativo das artérias, o que favorece a expressão do genótipo para a HAS^(15, 16).

As ex-gestantes pertencentes ao grupo IIB distinguiram-se daquelas do grupo IA por apresentarem maior freqüência de hipertensão na gestação-alvo e assim continuarem após o parto. Contrariamente, o grupo IIB apresentou menor freqüência de normotensas na gestação-alvo e que assim permaneceram após a gestação. As mulheres que apresentaram, na gestação, distúrbio

glicêmico intermediário: grupos IB e IIA, tiveram frequências intermediárias das duas situações, que foram semelhantes entre si e em relação à frequência dos grupos IA e IIB. Tais resultados estão de acordo com o que foi comentado anteriormente.

A maioria das ex-gestantes dos quatro grupos que se encontravam hipertensas no momento do estudo também foram hipertensas na gestação-alvo. Além disso, elas apresentaram frequência semelhante da classe do distúrbio hipertensivo na gestação, isto é, maior para a HC, intermediária para a HG e menor para a PE. O fato de a hipertensão arterial atual ter se originado da HG com maior frequência do que da PE está de acordo com os mecanismos fisiopatológicos distintos para ambos estados hipertensivos propostos por Adams & MacGillivray⁽¹³²⁾ e Roberts⁽¹⁴⁶⁾. A HG seria a expressão gênica da hipertensão arterial essencial desencadeada pela resistência à insulina própria da gestação, enquanto que a PE seria distúrbio específico do estado gravídico.

As frequências de desenvolvimento de hipertensão arterial pelas ex-gestantes dos grupos IB, IIA e IIB, as quais desenvolveram também HIG após o intervalo máximo de doze anos da gestação-alvo, foram semelhantes às observadas por Adams & MacGillivray⁽¹³²⁾ em mulheres de meia-idade (35-50a), após intervalo médio de dezessete anos da gestação em que tiveram HIG (não há referência quanto à tolerância à glicose). Para as que apresentaram HG as frequências foram: 50,0, 50,0 e 64,3% vs 59,0%, respectivamente; para as que apresentaram PE foram: 33,3% (grupo IB) e 33,3% (grupo IIB) vs 42,0%, respectivamente. Em nosso estudo, as frequências de ocorrência de hipertensão arterial após gestação complicada por distúrbios hiperglicêmicos e HIG foram, todavia, maiores que a relatada por Sibai⁽¹³¹⁾, em 406 primigestas após dez anos de HIG: 47,6% (grupo IB), 50,0% (grupo IIA) e 58,8% (grupo IIB) vs 15,0%. Esta diferença pode ser devida ao fato de as mulheres da casuística de Sibai⁽¹³¹⁾ serem mais jovens e provavelmente não terem apresentado DMG. Ainda é interessante citar que este autor observou que 6,0% de 409 primigestas normotensas tornaram-se hipertensas, após 10 anos da gestação. Esta frequência assemelha-se à observada por nós nas gestantes normotensas dos quatro grupos e que no momento do estudo estão hipertensas: 11,7, 10,0, 8,3 e 5,7% para os grupos IA, IB, IIA e IIB, respectivamente.

A ocorrência do estado de tolerância à glicose alterado (DM tipo 2, mais freqüentemente, e TGD) no momento do estudo foi significativamente maior nas ex-gestantes do grupo IIB, intermediária e semelhante entre si nas dos grupos IB e IIA e menor nas do grupo IA, as quais apresentaram TGN durante a gestação-alvo. Destes resultados, devem-se considerar dois aspectos importantes:

1. Os dois testes utilizados para diagnóstico de distúrbios glicêmicos na gravidez, o TOTG e o PG, foram equivalentes em identificar gestantes com risco aumentado para desenvolvimento de DM tipo 2;
2. De acordo com vários estudos^(164-166, 168, 210, 211), que mostraram que o grau de distúrbio do metabolismo da glicose durante a gestação é um dos principais fatores determinantes da ocorrência futura de tolerância à glicose alterada, pode-se considerar que as gestantes com a hiperglicemia diária (grupo IB) e as com hiperglicemia após a carga oral de glicose (grupo IIA), isoladamente, apresentaram grau de distúrbio glicêmico maior que o das que não tiveram alteração, seja ao PG, seja ao TOTG (grupo IA) e menor que as gestantes que tiveram ambas as alterações (grupo IIB).

A comparação das freqüências de ocorrência do estado de tolerância à glicose alterado observadas nos quatro grupos de estudo com as freqüências relatadas por outros autores fica dificultada por três fatores principais: a) diferentes critérios utilizados para o diagnóstico de DMG; b) variação do tempo de acompanhamento após a gravidez-alvo; 3) grupos populacionais de diferentes etnias, cuja prevalência de diabetes é variável.

Considerando-se o critério universalmente utilizado para o diagnóstico de DMG, isto é, o TOTG, verificamos que a freqüência de tolerância à glicose alterada num intervalo de até doze anos após a gestação-alvo nas ex-gestantes dos grupos IIA e IIB foi de 39,2%. Esta freqüência é comparável àquela verificada por O'Sullivan⁽¹⁶⁰⁾ em mulheres americanas brancas e negras, quando obesas. A casuística de Damm *et al*⁽¹⁶⁵⁾ na Dinamarca, todavia, diferiu da nossa pois a freqüência de ocorrência de diabetes foi igual à de TGD e mais de 20% dos casos de diabetes foram do tipo 1. Por outro lado, nossa freqüência é menor, cerca da metade, daquela observada por Ali e Alexis⁽²¹²⁾ em mulheres de Trinidad; da relatada por Dornhorst *et al*⁽¹⁷⁵⁾ em mulheres londrinas; da verificada por Kjos *et al*⁽²¹¹⁾ em

mulheres latinas residentes em Los Angeles. Contrariamente, é mais elevada que aquela encontrada por Counstan *et al*⁽¹⁶⁶⁾ em mulheres caucasianas americanas, por Pettit *et al*⁽²¹³⁾ nas índias Pima e cerca do dobro daquela observada por Grant *et al*⁽²¹⁴⁾ em mulheres australianas.

As ex-gestantes que apresentaram distúrbios glicêmicos na gestação (grupos IB, IIA e IIB) tinham significativamente maior idade que as que não tiveram alterações glicêmicas na gestação (grupo IA). Uma vez que o DM tipo 2 é uma síndrome metabólica poligênica e de manifestação tardia^(37,40), a maior frequência de ocorrência de DM tipo 2 nas mulheres que pertenceram aos grupos IB, IIA e IIB, em relação àquelas que foram do grupo IA, deve ter recebido a influência do fator idade. Também entre as mulheres com hipertensão no momento do estudo, as que pertenceram ao grupo IIB apresentavam idade significativamente maior que aquelas que foram do grupo IA. Sabe-se que o envelhecimento propicia o desenvolvimento de HAS^(15,16), então, aqui também o fator idade pode ter contribuído para a maior frequência de HAS nas ex-gestantes do grupo IIB, em relação àquelas do grupo IA.

No momento do estudo, todas as mulheres apresentavam valor mediano de IMC na faixa de sobrepeso⁽²⁰³⁾, todavia, esse valor era significativamente mais elevado nas ex-gestantes do grupo IIB em relação àquelas das gestantes do grupo IA. As ex-gestantes dos grupos IB e IIA apresentavam valor intermediário, semelhante entre si e em relação aos dois grupos anteriores. A obesidade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do DM tipo 2^(37,40,215). A influência do peso corporal elevado sobre o futuro desenvolvimento de diabetes em mulheres com passado de DMG está bem estabelecida desde o estudo de O'Sullivan⁽¹⁶⁰⁾. Este autor observou que, num intervalo de tempo de dez a dezesseis anos a partir da gestação-alvo, a incidência de diabetes em 602 mulheres com DMG prévio foi de 46,7% para as obesas e de 25,6% para as não-obesas. Em mulheres hispânicas de Los Angeles, acompanhadas por um período médio de dois anos a partir do diagnóstico de DMG, Peters *et al*⁽²¹⁶⁾ verificaram que o risco para o desenvolvimento de diabetes dobrava pelo efeito específico do ganho ponderal de 4,5 kg. Assim, em nossas ex-gestantes, a maior ocorrência de DM tipo 2 naquelas do

grupo IIB, em relação às aquelas do grupo IA, deve-se à influência do maior IMC apresentado pelas primeiras.

Estudos populacionais^(13, 217, 218) observaram associação incontestável entre hipertensão arterial e obesidade, relatando que mais de 50% dos indivíduos hipertensos têm peso acima do recomendado e vice-versa. Além disso, a perda de peso, além de melhorar a sensibilidade à insulina, conduz à redução pressórica⁽²¹⁹⁾ de forma mais efetiva que o tratamento anti-hipertensivo com bloqueadores β -adrenérgicos⁽²²⁰⁾. Entretanto, em nosso estudo, a maior ocorrência de HAS nas mulheres que foram classificadas como grupo IIB na gestação, em relação às classificadas como grupo IA, não sofreu a influência do excesso de peso, pois entre as hipertensas não houve diferença quanto ao IMC. Por outro lado, ratificando os vários estudos anteriores, em nossos quatro grupos de ex-gestantes, as hipertensas apresentaram IMC significativamente mais elevado que as normotensas.

A paridade foi maior nas mulheres com hiperglicemia diária e/ou DMG prévios do que nas que tiveram TGN durante a gestação. O aumento da paridade está frequentemente associado a fatores de risco para o diabetes, tais como: aumento da idade, do peso corporal e da gordura intra-abdominal⁽²¹⁵⁾. É controverso o efeito da paridade sobre o risco de desenvolvimento de diabetes. Grandes estudos populacionais relataram que a paridade crescente não teve efeito sobre o risco de desenvolvimento de DM tipo 2⁽²²¹⁾ ou que este efeito foi apenas mínimo⁽²²²⁾, se considerada independentemente dos fatores diabetogênicos a ela associados. Por outro lado, Peters *et al*⁽²¹⁶⁾ puderam demonstrar, em mulheres hispânicas com DMG prévio, independentemente de outros fatores de risco, aumento de três vezes na incidência anual de DM tipo 2 naquelas que tiveram uma gravidez adicional. Também em índias Pima, Pettitt *et al*⁽²¹³⁾ observaram maior progressão para o diabetes com o aumento da paridade. Assim, podemos considerar que a maior paridade nas mulheres com passado de hiperglicemia diária gestacional e/ou DMG, direta e/ou indiretamente, pode ter contribuído para a aumentada ocorrência de diabetes, comparativamente às aquelas que tiveram TGN durante a gestação. Esse efeito, porém, não pode ser verificado sobre a maior frequência de ocorrência de diabetes nas ex-gestantes do grupo IIB em relação às frequências das ex-gestantes dos grupos IB e IIA.

A HAS é considerada uma doença poligênica e multifatorial⁽⁷⁾, em que a existência de parentes em primeiro grau hipertensos aumenta o risco dos descendentes desenvolverem hipertensão⁽⁸⁾. Em nossa casuística, todavia, a maior frequência de HAS verificada nas ex-gestantes do grupo IIB em relação àquelas do grupo IA não teve a influência da história familiar de hipertensão, a qual ocorreu com frequência semelhante nas participantes dos quatro grupos.

Está bem estabelecido que parentes em primeiro grau de diabéticos do tipo 2 têm risco aumentado para o desenvolvimento desta doença^(37,40,202), pelo fato de ela ter origem genética. Em indivíduos saudáveis, com TGN e parentes em 1º grau de diabéticos tipo 2, foi relatada a frequência aproximada de 40% virem a se tornar diabéticos⁽²²³⁾. Também mulheres com passado de DMG e que possuem parentes em 1º grau com DM tipo 2 têm risco adicional para o desenvolvimento da doença^(170,171,224). Henry & Beisher⁽¹⁷⁰⁾, em estudo amplo e prospectivo, verificaram que, num intervalo de até dezesseis anos após a gestação-alvo, 35% das mulheres australianas com DMG prévio e história familiar desenvolveram diabetes, enquanto que tal fato ocorreu em apenas 22% daquelas sem história familiar. Em nossa casuística, mais uma vez, não foi possível observar o efeito potencializador da presença de história familiar de diabetes sobre a frequência aumentada de ocorrência de diabetes, nas mulheres que apresentaram, no passado, distúrbios hiperglicêmicos durante a gestação. Todas as participantes, independentemente do grupo de tolerância à glicose a que pertenceram na gestação, referiram frequência semelhante de parentes em 1º grau com DM tipo 2.

O desenvolvimento de hipertensão arterial num período de três a doze anos da gestação em que ocorreu hiperglicemia diária (grupo IB) ou hiperglicemia após carga oral de glicose (grupo IIA) foi semelhante ao apresentado por mulheres que não tiveram distúrbios hiperglicêmicos na gestação (grupo IA). Todavia, a ocorrência de hipertensão foi significativamente maior nas mulheres do grupo IIB, em comparação àquelas que pertenceram ao grupo IA. Assim, é de interesse saber se um passado caracterizado por gestação complicada por ambos os distúrbios hiperglicêmicos aumentaria o risco de desenvolvimento de HAS. Viu-se anteriormente que as ex-gestantes do grupo IIB diferiram daquelas do grupo IA na maioria das

variáveis estudadas: frequência de hipertensão na gravidez, frequência de desenvolvimento de DM tipo 2, idade, IMC e paridade, as quais contribuem para o desenvolvimento de hipertensão arterial, como se sabe e foi demonstrado pelas análises univariadas. Dessa forma, para responder à questão acima proposta, construíram-se dois modelos logísticos multivariados onde a variável dependente era a PA atual e as variáveis independentes eram, num modelo, o grupo de tolerância à glicose na gestação e, no outro, as demais variáveis estudadas. Assim procedendo, verificou-se o fato de que a gestante ter pertencido ao grupo IIB em gestação passada dobra o risco de se tornar hipertensa no futuro, comparativamente a ter sido do grupo controle (IA). Além disso, a presença de TGD e mais frequentemente de DM tipo 2, associou-se com risco aumentado de duas vezes de apresentar hipertensão arterial comparativamente a ter TGN. Tal resultado apóia a bem estabelecida associação entre DM tipo 2 e HAS^(146, 197, 198). Embora seja controversa a associação de PE e HAS^(131, 225), em nossa casuística ter apresentado PE em gestação passada envolveu risco maior que os anteriores, isto é, sete vezes maior, para o desenvolvimento de hipertensão.

Assim, é importante que as gestantes sejam avaliadas quanto ao metabolismo da glicose por meio do TOTG e do PG. Uma vez diagnosticado que a gestante apresenta os dois testes alterados, além do tratamento objetivando o controle glicêmico durante a gestação, após o parto ela deve ser acompanhada visando não só ao desenvolvimento de DM tipo 2, mas também de hipertensão arterial. Neste acompanhamento, é de fundamental importância que a mulher seja orientada e incentivada à aquisição de hábitos de vida saudável, evitando os fatores que causam resistência à insulina, o que está envolvido na patogênese de ambas as doenças. Indubitavelmente, as gestantes que apresentaram PE devem ser acompanhadas e conduzidas, depois do parto, com o objetivo de se diagnosticar e tratar, ou melhor ainda, de se prevenir a hipertensão arterial.

Conclusões

De nossos resultados podemos concluir que:

1. Num intervalo de três a doze anos da gestação-alvo, as mulheres que pertenceram ao grupo IIB tiveram risco dobrado de desenvolverem hipertensão arterial, comparativamente àquelas que foram do grupo IA. As mulheres que pertenceram aos grupos IB e IIA não apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento de hipertensão arterial.
2. Em relação às ex-gestantes do grupo IA, as do grupo IIB diferiram na maioria das variáveis estudadas, apresentando maior frequência de distúrbios hipertensivos na gestação-alvo e de desenvolvimento de DM tipo 2; maior idade, IMC e paridade. As ex-gestantes dos grupos IB e IIA foram semelhantes entre si e diferiram das do grupo IA menos vezes, isto é, quanto à ocorrência de DM tipo 2, à idade e paridade, apresentando valores mais elevados.
3. Das variáveis analisadas, contribuíram para o desenvolvimento futuro de HAS a hiperglicemia diária e após carga oral de glicose na gestação (grupo IIB), a presença de PE, e o desenvolvimento, após a gestação-alvo, do DM tipo 2 ou TGD.
4. Dos três grupos com distúrbios hiperglicêmicos durante a gestação, ter pertencido ao grupo IIB é o que traz maior comprometimento futuro para a mãe: taxa mais elevada de ocorrência de DM tipo 2 associada ao risco aumentado para o desenvolvimento de HAS.

Resumo

Está estabelecida a associação entre diabetes mellitus (DM) tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica (HAS). É conhecida a maior ocorrência de distúrbios hipertensivos no diabetes mellitus gestacional (DMG). No Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, as gestantes são avaliadas quanto ao metabolismo da glicose por meio do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e o perfil glicêmico (PG), sendo classificadas em 4 grupos: IA - com ambos os testes normais, têm tolerância à glicose normal; IB - com apenas o PG alterado, têm hiperglicemia diária; IIA - com apenas o TOTG alterado, têm DMG; IIB - com ambos os testes alterados, têm DMG e hiperglicemia diária. Anteriormente, observamos maior risco de desenvolvimento de DM tipo 2 nos três grupos com distúrbios hiperglicêmicos em relação ao grupo IA. O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de ocorrência de HAS nos quatro grupos gestacionais após três a 12 anos do parto.

De 3113 gestantes acompanhadas pelo Serviço de Obstetrícia, foram selecionadas 551 por meio de processo aleatório e proporcional ao número de gestantes de cada grupo. Destas, puderam participar do estudo 535, assim distribuídas nos grupos: IA - 250 (100,0%); IB - 120 (100,0%); IIA - 77 (87,5%) e IIB - 88 (94,6%). As participantes eram avaliadas clinicamente e quanto à tolerância à glicose, com medição da glicemia de jejum e realização do TOTG quando a glicemia estava alterada (110 a 125 mg/dL). O estudo da associação entre a frequência de ocorrência das variáveis e os grupos gestacionais foi feito pelo teste de Goodman. Para as variáveis quantitativas, utilizou-se a análise de variância não paramétrica na comparação entre os quatro grupos. Na análise da associação entre a pressão arterial atual e as variáveis estudadas, aplicou-se o teste de qui-quadrado.

A frequência de HAS foi significativamente maior nas ex-gestantes do grupo IIB em comparação àquela das ex-gestantes do grupo IA (40,9 vs 23,6%; $P < 0,05$). As ex-gestantes dos grupos IB e IIA apresentaram frequências intermediárias, semelhantes entre si (28,3 e 31,2%, respectivamente) e semelhante à frequência das mulheres dos grupos anteriores. As mulheres que pertenceram ao grupo IIB apresentaram valores significativamente mais elevados para a maioria das variáveis estudadas em relação àquelas das mulheres que foram do grupo IA: frequência de hipertensão na gestação-alvo (43,2

vs 17,5%; $P<0,05$); frequência de ocorrência de DM tipo 2 (51,7 vs 4,9%; $P<0,05$); idade (39 ± 5 vs 34 ± 6 anos; $P<0,01$); índice de massa corporal ($29,2 \pm 3,1$ vs $26,8 \pm 3,6$ kg/m²; $P<0,01$); paridade (3 ± 1 vs 2 ± 1 ; $P<0,01$). As ex-gestantes dos grupos IB e IIA foram semelhantes entre si e diferiram das ex-gestantes do grupo IA por apresentarem idade, paridade e frequência de ocorrência de DM tipo 2 significativamente mais elevadas. A análise multivariada mostrou que o fato de a gestante ter pertencido ao grupo IIB e ter desenvolvido DM tipo 2 aumenta o risco de ela desenvolver HAS em duas vezes, e o fato de ter apresentado pré-eclâmpsia aumenta-no em sete vezes.

Concluimos que mulheres com passado de hiperglicemia ao TOTG e ao PG durante a gestação têm risco aumentado para desenvolver não só DM tipo 2, mas também HAS. Quando o distúrbio hiperglicêmico envolve apenas um dos testes, há risco aumentado para desenvolver apenas DM tipo 2.

Abstract

Hypertension after gestational diabetes mellitus and/or habitual gestational hyperglycemia.

High blood pressure is associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). There is an increased prevalence of hypertensive disorders in gestational diabetes mellitus (GDM). Glucose intolerance is evaluated at the Obstetrics Unit of Botucatu School of Medicine using the oral glucose tolerance test (OGTT) and glucose profile (GP). Pregnant women are classified into 4 groups: IA, both tests are normal - they have normal glucose tolerance; IB, only the GP is abnormal - they have habitual gestational hyperglycemia; IIA, only the OGTT is abnormal - they have GDM; and IIB, both tests are abnormal - they have GDM and habitual gestational hyperglycemia. Previously, we have observed higher risk of developing T2DM in the 3 above groups with hyperglycemic disorders in relation to the IA group. The aim of this study was to compare hypertension frequency in women among the 4 groups of glucose tolerance, 3 to 12 years after index-pregnancy.

From 3,113 pregnant women followed at our Obstetrics Unit, we selected 551 by a process that was randomized and proportional to the number of pregnant women in each group. Of these, 535 could participate in this study and were distributed into the following groups: 250 (100.0%) - IA, 120 (100.0%) - IB, 77 (87.5%) - IIA, and 88 (94.6%) - IIB. The women were evaluated clinically and in relation to glucose tolerance. This was done by measuring fasting plasma glucose and performing the OGTT when plasma glucose was between 110 and 125 mg/dL. Analysis of association between frequency of the variables and the 4 groups was by Goodman's test. Comparison between the groups in relation to quantitative variables was performed by the non-parametric analysis of variance. The χ^2 test analyzed the association between normal or high blood pressure and the other variables.

Hypertension frequency was significantly higher in IIB women than in the IA women (40.9 vs. 23.6%; $P < 0.05$). It was similar in the IB and IIA women (28.3 and 31.2%, respectively), which was also not different from the IA and IIB women. The IIB women presented significantly higher values for most variables in relation

the IA women: hypertension frequency during index-pregnancy (43.2 vs. 17.5%; $P<0.05$); T2DM frequency (51.7 vs. 4.9%; $P<0.05$); age (39 ± 5 vs. 34 ± 6 years; $P<0.01$); body mass index (29.2 ± 3.1 vs. 26.8 ± 3.6 kg/m²; $P<0.01$); and parity (3 ± 1 vs. 2 ± 1 ; $P<0.01$). The IB and IIA women showed similar variable values, which were significantly higher than the IA women only in relation to T2DM frequency, age, and parity. The multivariate analysis showed that to have been in IIB group and to have developed T2DM increase the risk for hypertension twice; to have presented preeclampsia increases this risk 7 times.

In conclusion, women with history of gestational hyperglycemia at the OGTT and GP have higher risk of developing not only T2DM but also hypertension. When gestational hyperglycemia was related to only one of the tests, only increased risk of developing T2DM occurs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

* Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos Uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. J Pediatr 1997;73:213-24.
National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001.

1. Zatz R. Fisiopatologia renal. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2002. v.2, cap.10, p.173-88.
2. Miguel C.R. Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos. 3ª ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 1996. cap. 40, p.506-10.
3. Porto CC. Semiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1990. 1144p.
4. Guyton AC. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p.132-48.
5. Zoorob RJ, Arif AM, Morelli V. Hypertension. Prim Care 2000; 27:589-614.
6. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413-46.
7. Lander ES, Shork NJ. Genetic dissection of complex traits. Science 1994; 265:2037-48.
8. Munger RG, Prineas RJ, Gomes-Marin O. Persistent elevation of blood pressure among children with a family history of hypertension. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. J Hipertens 1998; 6:647-53.
9. Molineaux D, Steptoe A. Exaggerated blood pressure response to submaximal exercise in normotensive adolescents with a family history of hypertension. J Hypertens 1988; 6:361-5.
10. Lauer RM. Role of family history and family testing in cardiovascular risk assessment. Am J Med 1999; 107:145-55.
11. Domminiczak AF, Bohr DF. Nitric oxide and its putative role in hypertension. Hypertension 1995; 25:1202-11.
12. Leviner ER. Endothelins. N Engl J Med 1995; 333:356-63.

13. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens* 1994; 12:1433-7.
14. Schmieder RG, Meserli FH. Obesity hypertension. *Med Clin North Am* 1987; 71:991-1001.
15. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgio JP, Pepine CJ, et al. Effects of age on ventricular - vascular coupling. *Am J Cardiol* 1985; 55:1179-84.
16. Kannel WB, Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham Study. *Bull N Y Acad Med* 1978; 54:573-91.
17. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonnadonna R, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-7.
18. Mbanya JC, Thomas TH, Wilkinson R, Alberti KG, Taylor R. Hypertension and hyperinsulinaemia: a relation in diabetes but not essential hypertension. *Lancet* 1988; 1:733-4.
19. Berglund G, Larsson B, Andersson O, Larsson O, Svardsudd K, Bjorntorp P, et al. Body composition and glucose metabolism in hypertensive middle-aged males. *Acta Med Scand* 1976; 200:163-9.
20. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75:809-17.
21. Cambien F. Is insulin the key factor to explain the associations between body mass, blood pressure and glucose? *Diabete Metab* 1987;13(3 pt 2):365-8.
22. Christlieb AR, Krolewski AS, Warram JH, Soeldner JS. Is insulin the link between hypertension and obesity . *Hypertension* 1985;7(6 pt 2):1154-7.

23. Freitas JB, Tavares A, Kohlmann JR0, Zanella MT, Ribeiro AB. Estudo transversal sobre o controle da pressão arterial no Serviço de Nefrologia da UNIFESP. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79:117-22.
24. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and the risk of macrovascular and microvascular complications in type diabetes. *B M J* 1998; 317:703-13.
25. Parving HH, Anderson AR, Smidit UM, Anderson AA, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1:1175-8.
26. Gross JL, Ferreira SRG, Franco LJ, Schimidt MI, Motta DG, Quintão E, et al. Diagnóstico e classificação do Diabetes Melito e tratamento do Diabetes Melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44(4 Suppl 1):5-24.
27. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30:219-25.
28. Clause F. Regulation of active Na^+/K^+ transport in skeletal muscle. *Physiol Rev* 1986; 66:542-80.
29. Dluhy RG, Williams GH. Endocrine hypertension. In: Wilson Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.729-49.
30. Moore RD. Effects of insulin upon ion transport. *Biochem Biophys Acta* 1983; 737:1-49.
31. Rudge MVC, Borges VTM, Calderon IMP. Adaptação do organismo materno à gravidez. In: Neme B. *Obstetrícia básica*. 2^a ed. São Paulo: Sarvier; 2000. cap.6, p.42-51.

32. Gallery EDM, Brown MA. Control of sodium excretion in human pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:290-5.
33. Wallenburg HCS. Prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Exp Hipertens B* 1988; 7(1-2):121.
34. Wang Y, Kay HH, Killam AP. Decreased levels of polyinsaturated fatty acids in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:812-8.
35. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99:2139-51.
36. Buchanan TA, Catalano, PM. The pathogenesis of GDM: implications for diabetes after pregnancy. *Diabetes Rev* 1995; 3:584-601.
37. Metzger BE, Purdy LP, Phelps RL. Diabetes mellitus and pregnancy. In: DeGroot L, editor. *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995; v.2, p.1464-81.
38. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23:1-10.
39. Knopp RH, Montes A, Childs M, Mabuchi H. Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24:21-49.
40. Shafrir E, Bergman M, Felig P. The endocrine pancreas: diabetes mellitus. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, editors. *Endocrinology and Metabolism*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1987. p.1043-178.
41. Herrera E, Lasunción MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy-First theme of the Freinkel Era. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):83-8.
42. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman MN, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in

- control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264:E60-7.
43. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Levino KJ, Gilstrap LC. Maternal adaptations to pregnancy. In: *Williams Obstetrics*. 20 ed. Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1997, p.191-225.
44. Freinkel N. The Banting Lecture 1980: of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29:1023-35.
45. Burt RL. Peripheral utilization of glucose in pregnancy. III. Insulin tolerance. *Obstet Gynecol* 1956; 2:558-64.
46. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Shyler JS. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic glucose clamp technique. *Diabetes* 1985; 34:380-9.
47. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and β -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1008-14.
48. Leturque A, Burnol AF, Ferre P, Girard J. Pregnancy-induced insulin resistance in the rat: assessment by glucose clamp technique. *Am J Physiol* 1984; 246:E25-31.
49. Hauguel S, Gilbert M, Girard J. Pregnancy-induced insulin resistance in liver and skeletal muscles of the conscious rabbit. *Am J Physiol* 1987; 252:E165-9.
50. Spellacy WN, Goetz FC, Greenberg BZ, Ells J. Plasma insulin in "early" pregnancy. *Obstet Gynecol* 1965; 25:862-5.
51. Spellacy WN, Goetz FC, Greenberg BZ, Ells J. Plasma insulin in normal midpregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 92:11-5.
52. Spellacy WN, Goetz FC. Plasma insulin in normal late pregnancy. *N Engl J Med* 1963; 268:988-91.

53. Bleicher SJ, O'Sullivan JB, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. V The interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy and postpartum. *N Engl J Med* 1964; 271:866-72.
54. Köhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. *Acta Endocrinol* 1975; 79:709-19.
55. Cousins L, Rea C, Crawford M. Longitudinal characterization of insulin sensitivity and body fat in normal and gestational diabetic pregnancies [Abstract]. *Diabetes* 1988; 37(Suppl 1):251A.
56. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Levy J, Mazze R. Progestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:616-21.
57. Samaan N, Yen SCC, Gonzalez D. Metabolic effects of placental lactogen in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28:485-91.
58. Kalkhoff RK, Jacobson M, Lemper D. Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol* 1970; 31:24-8.
59. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:131-8.
60. Gustafson A, Banasiak MF, Kalkhaff RK, Haven TC, Kim N. Prolactin-induced hyperinsulinemia [Abstract]. *Clin Res* 1978; 26:720A.
61. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:341-7.

62. Leturque A, Haugel S, Sutter-Dub MT, Girard J. Effects of placental lactogen and progesterone on insulin stimulated glucose metabolism in rat muscles in vitro. *Diabetes Metab* 1989; 15:176-81.
63. Burt RL, Leake NH, Rhyne AL. Glucose tolerance during pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1969; 33:634-41.
64. Randle PJ, Hales CN, Garland PB, Newsholme EA. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic abnormalities of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1:785-9.
65. Gilbert M, Basile S, Buadelin A, Pere MC. Lowering plasma free fatty acid levels improves insulin action in conscious pregnant rabbits. *Am J Physiol* 1993; 264: E576-82.
66. Bonadonna RC, Groof LC, Simonson DC, DeFronzo RA. Free fatty acid and glucose metabolism in human aging: evidence for operation of the Randle cycle. *Am J Physiol* 1994; 266:501-9.
67. Hauguel S, Leturque A, Gilbert M, Girard J. Effects of pregnancy and fasting on muscle glucose utilization in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1215-8.
68. Rossi G, Sherwin RS, Penzias AS, Lapaczewshi P, Jacob RJ, Schulman GI, et al. Temporal changes in insulin resistance and secretion in 24-h-fasted conscious pregnant rats. *Am J Physiol* 1998; 265:E845-51.
69. Toyoda N, Murata K, Sugiyama Y. Insulin binding, glucose oxidation, and methylglucose transport in isolated adipocytes from pregnant rats near term. *Endocrinology* 1985; 16:998-1002.
70. Bouisset M, Pere MC, Gilbert M. Net substrates balance across hindlimb in conscious rabbit during late pregnancy. *Am J Physiol* 1986; 250:E42-7.
71. Hjolland E, Pedersen O, Espersen T, Klebe JG. Impaired insulin receptor binding and postbinding defects of adipocytes

- from normal and diabetic pregnant women. *Diabetes* 1986; 35:598-603.
72. Ciraldi TP, Kettel M, El-Roliy A, Madar Z, Reichart D, Yen SCC, et al. Mechanisms of cellular insulin resistance in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:635-41.
 73. Davidson M. Insulin resistance of late pregnancy does not include the liver. *Metabolism* 1984; 33:532-7.
 74. Martinez C, Ruiz P, Andres A, Satrustequi J, Carrascosa M. Tyrosine kinase activity of liver insulin receptor is inhibited in rats at term gestation. *Biochem J* 1989; 263:267-72.
 75. Toyoda N, Deguchi T, Murata K, Yamamoto T, Sugiyama Y. Postbinding insulin resistance around parturition in the isolated rat epitrochlearis muscle. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1475-80.
 76. Damm P, Handberg A, Kühl C, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L. Insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993;82:251-9.
 77. Okuno S, Maeda Y, Yamaguchi Y, Takao Y, Trocino RA, Takino H, et al. Expression of GLUT4 glucose transporter mRNA and protein in skeletal muscle and adipose tissue from rats in late pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191:405-12.
 78. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42:1663-72.
 79. Kahhale S, Zugaib M. Conceito, classificação e incidência das síndromes hipertensivas na gestação. *Rev Bras Hipertens* 1997; 4:139-44.
 80. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183(1 Suppl):S1-22.

81. Chesley LC, Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial pressure in second trimester. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:275-9.
82. Cotton DB, Standley PR, Kruger M, Mason BA, Sowers JR. Insulin resistance and ponderosity in women developing hypertension in pregnancy [Abstract]. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:386.
83. Cioffi F, Vintzileos A, Amorosa I, Lai Y, lake M. Association of insulin and glicose with blood pressure during pregnancy [Abstract]. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:378.
84. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: Clinical and Pathophysiologic Considerations. Obstet Gynecol Surv 2002; 57:598-618.
85. August P. Preeclampsia: new thoughts on an ancient problem. J Clin Hypertens 2000;2:115-23.
86. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar Am A, Jaffa A. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999; 340:9-13.
87. Conrad KP, Lindheimer MD. Renal and cardiovascular alterations. In: Lindheimer MD, Roberts JR, Cunningham FG, editors. Hypertensive disorders in pregnancy. Stamford : Appleton and Lange; 1999. p. 263-326.
88. Visser W, Walemburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. Hypertension 1991;17:1072-7.
89. Kyle PM, Clark SJ, Buckley D, Kissane J, Coats AJ, De Swiet M, et al. Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy: a useful screening test for pre-eclampsia? Br J Obstet Gynaecol 1993; 100:914-9.

90. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:506-12.
91. Fitzgerald DJ, Rocki W, Murray R, Mayo G, FitzGerald GA. Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990; 335:751-4.
92. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Clements JD, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA* 1999; 282:356-62.
93. Baylis C, Engels K. Adverse interactions between pregnancy and a new model of systemic hypertension produced by chronic blockage of endothelial derived relaxing factor (EDRF) in the rat. *Clin Exp Hypertens B* 1992; 11:117-29.
94. Molnar M, Sütö T, Tóth T, Hertelendy F. Prolonged blockage of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1458-66.
95. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide (NO) in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:944-8.
96. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-4.
97. Davidge ST, Signorella AP, Hubel CA, Lykins DL, Roberts JM. Distinct factors in plasma of preeclamptic women increase endothelial nitric oxide or prostacyclin. *Hypertension* 1996; 28:758-64.
98. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: new

- perspectives on preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1025-34.
99. Hubel CA, Kagan VE, Kisin ER, McLaughlin MK, Roberts JM. Increased ascorbate radical formation and ascorbate depletion in plasma from women with preeclampsia: complications for oxidative stress. Free Radic Biol Med 1997; 23:597-609.
100. Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M, Blanco JD, August P. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. Am J Perinatol 1997; 14:263-5.
101. Pijnenborg R. Trophoblast invasion and placentation in the human: morphological aspects. Trophoblast Res 1990; 4:33-47.
102. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. J Clin Invest 1993; 91:950-60.
103. Schwartz MM, Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: Pathology, histological variants , and pathogenesis. Am J Kidney Dis 1993; 22:874-83.
104. Hayashi T. Uric acid and endogenous creatinine clearance studies in normal pregnancy and toxemias of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1956; 71:859-70.
105. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:160.
106. Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine 1960; 39:469-526.
107. Widholm O, Kuhlback B. The prognosis of the fetus in relation to the serum uric acid in toxemia of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1964; 43:137-9.
108. De Jong CL, Dekker GA, Sibai BM. The renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia. A review. Clin Perinatol 1991; 18:683-711.

109. Knox TA, Olans LB. Liver diseases in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569-76.
110. Zissin R, Yaffe D, Fejgin M, Olsfanger D, Shapiro-Feinberg M. Hepatic infarction in pre-eclampsia as part of the HELLP syndrome: CT appearance. *Abdom Imaging* 1999; 24:594-96.
111. Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten P, Cox J, Loadholt CB. Evidence of accelerated platelet production and consumption in non-thrombocytopenic preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 115:263-5.
112. Ahlawat S, Pati HP, Bhatla N, Fatima L, Mittal S. Plasma platelet aggregating factor and platelet aggregation studies in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:428-31.
113. Van Geet C, Spitz B, Vermynen J. Urinary thromboxane metabolites in preeclampsia. *Lancet* 1990; 335:1168-9.
114. Wang Y, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E and lipid peroxides throughout normal pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol* 1991; 165(6 pt 1):1690-4.
115. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Study of two parameters: thrombin-antithrombin III complex and D-dimers. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24:170-8.
116. Fuh MMT, Yin C-S, Pei D, Sheu W H-H, Jeng C-y, Ida Chen Y-D, et al. Resistance to insulin-mediated glucose uptake and hyperinsulinemia in women who had preeclampsia during pregnancy. *Am J Hypertens* 1995; 8:768-71.
117. Cooper D, Brennecke S, Wilton A. genetics of pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1993; 12:1-23.
118. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001; 37:232-9.

119. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991; 40:18-24.
120. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994; 23:717-21.
121. Rey E. Preeclampsia and neonatal outcomes in chronic hypertension: Comparison between white and black women. *Ethn Dis* 1997; 7:5-11.
122. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335:257-65.
123. Cunningham EG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:453-9.
124. Sibai-Baha M, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, Vandorstein P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998; 339:667.
125. Arias F. Expansion of intravascular volume and fetal outcome in patients with chronic hypertension and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:610-6.
126. Neme B. *Obstetrícia básica*. São Paulo: Sarvier; 2000. p.282-322.
127. Zugaib M, Kahhale S. Conceito, classificação e incidência das síndromes hipertensivas na gestação. *Ginecol Obstet Bras* 1985; 8:239-44.
128. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000-6.
129. Chesley LC. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the

- descendants of eclamptic women. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93:898-908.
130. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological and remote prognosis. Medicine 1981; 60:267-76.
 131. Sibai BM, El-Nazer A, Gonzales-Ruiz A. Severe pre-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:1011-6.
 132. Adams EM, MacGillivray I. Long-term effect of pre-eclampsia on blood-pressure. Lancet 1961; 2:1373-5.
 133. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-97.
 134. American Diabetes Association-ADA. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1999; 22(Suppl 1):574-6.
 135. Metzger BE, Counstan DR, The Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop - Conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 21(Suppl 2):B161-7.
 136. American Diabetes Association - ADA. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2000; 23(Suppl 1):577-9.
 137. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report of the WHO Expert Committee on diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1985. (Technical Report Series nº 727)
 138. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
 139. Rudge MVC. Perfil glicêmico e teste de tolerância oral à glicose (GTT) no diagnóstico do diabetes na gestação. [Tese-Livre-Docência] . Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1983.

140. Rudge MVC, Lima GR, Melo E, Luca LA. Diagnóstico do diabete na gestação. Perfil glicêmico. Rev Bras Ginecol Obstet 1988; 3:47-50.
141. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, et al.. Gestational diabetes mellitus: heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic β -cell function and somatic growth in the offspring. Diabetes 1985; 34(Suppl 2):1-7.
142. Swinn RA, Warehan NJ, Gregory R, Cruling V, Clark PM, Daston KJ, et al. Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes. Diabetes 1995; 44:911-5.
143. Yen SCC, Tsai CC, Vela P. Gestational diabetogenesis: quantitative analysis of glucose-insulin interrelationship between normal pregnancy and pregnancy with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1971; 111:792-800.
144. Fisher PM, Sutherland HW, Bewrsher PD. The insulin response to glucose infusion in gestational diabetes. Diabetologia 1980; 9:10-4.
145. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. Diabetes Care 1992; 15:318-68.
146. Roberts R. Hyppertension in women with gestational diabetes. Diabetes Care 1998; 21(Suppl 2):B27-32.
147. Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. Diabetes 1991; 40 (Suppl 2):39-43.
148. Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichowski AM, Baron AI. Gene expression of GLUT 4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM, and NIDDM. Diabetes 1992; 41:465-75.
149. Garvey WT, Maianu L, Zhei J-H, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system

cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Diabetes 1993; 42:1773-85.

150. Rudge MVC, Peraçoli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucose tolerance test is a poor prediction of the hyperglycemia during pregnancy. Braz J Med Biol Res 1990; 23:1079-89.
151. Pedersen J. A diabética grávida e seu recém-nascido: problemas e tratamento. 2ª ed. São Paulo: Monole; 1979.
152. Olofsson P. Improved care in diabetic pregnancy [Thesis]. Lund:University Hospital; 1986.
153. Pimenta WP, Cunha SP, Foss MC. Gravidez e diabetes mellitus: Experiência do período de 1980 a 1985 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Rev Bras Ginecol Obstet 1988; 3:54-61.
154. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:103-11.
155. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 341:1749-56.
156. Pettit DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. Diabetes 1985; 34 (Suppl 2):119-22.
157. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. Diabetes Care 1998; 21(Suppl 2):B142-9.
158. Silverman BL, Cho NH, Metzger BE. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: relationship to fetal hyperinsulinism. Diabetes Care 1995; 18:611-7.

159. Dornhorst A. Implications of gestational diabetes for the health of the mother. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:286-90.
160. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 948:949-52.
161. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):131-5.
162. Silva MRG, Calderon IMP, Gonçalves LC, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Ocorrência de diabetes melito em mulheres com hiperglicemia em gestação prévia. *Rev Saúde Pública* 2003; 37:345-50.
163. Dornhorst A, Rossi M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2):B43-9.
164. Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radvany RM, Vaisrub N. Gestational diabetes mellitus: Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 2):111-5.
165. 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* 1992; 167:607-16.
166. Counstan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1139-45.
167. Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK. Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes* 1999; 48:2430-6.
168. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1199-205.

169. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Pre-pregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16:1598-605.
170. Henry OA, Beisher NA. Long-term implication of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1991; 5:461-83.
171. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:568-73.
172. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, Srikanta S, Tyzbir E, Sims EAH. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1255-62.
173. Efendic S, Hanson U, Persson B, Wajngot A, Luft R. Glucose tolerance, insulin release, and insulin sensitivity in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1987; 36:413-9.
174. Buchanan TA. Pancreatic β -cell defects in gestational diabetes: Implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:989-93.
175. Dornhorst A, Edwards SGM, Nicholls JSD, Anyaoku V, McLaren D, Heslop KE, et al. A defect in insulin release in women at risk of future non-insulin-dependent diabetes. *Clin Sci* 1991; 81:195-99.
176. Ward WK, Johnston CLW, Beard JC, Benedetti TJ, Halter JB, Porte Jr D. Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34:861-9.
177. Byrne MM, Sturis J, O'Meara NM, Polonsky KS. Insulin secretion in insulin-resistant women with a history of gestational diabetes. *Metabolism* 1995; 44:1067-73.

178. Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44:506-12.
179. Pimenta WP, Calderon IMP, Cruz NS, Santos ML, Aragon FF, Padovani CR. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in Brazilian women with history of gestational diabetes mellitus (in press).
180. Pimenta WP, Rudge MVC, Aragon FF, Padovani CR. Pancreatic β -cell defects in women at risk of future type 2 diabetes mellitus (in press).
181. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 7:3227-35.
182. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
183. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:505-8.
184. Kyle GC. Diabetes and pregnancy. *Ann Intern Med* 1963; 59(Suppl 3):1-82.
185. White P. Classification of obstetrics diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 130:228.
186. Cousins L. Pregnancy complications among diabetic women: review 1965-1985. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42:140-9.
187. Lavin Jr JP, Lovelace DR, Miodovnik M, Knowles HC, Barden TP. Clinical experience with one hundred seven diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:742-52.
188. Nordlander E, Hanson U, Persson B. Factors influencing neonatal morbidity in gestacional diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:671-8.

189. Berkowitz GS, Roman SH, Lapinsky RH, Alvarez M. Maternal characteristics, neonatal outcome, and the time of diagnosis of gestacional diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:976-82.
190. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994; 23 (Part 1):717-21.
191. Schaffir JA, Lockwood CJ, Lapinski R, Yoon L, Alvarez M. Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics. *Am J Perinatal* 1995; 2:252-4.
192. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy: association with endothelial dysfunction. *Diabetes Care* 2002; 25:560-4.
193. Knoch GA, McCarthy AL, Lowy C, Poston L. Association of gestational diabetes with abnormal maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:229-34.
194. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986; 320:454-6.
195. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Oxygen-derived free radicals, endothelium, and responsiveness of vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1986; 250:815-21.
196. Giugliano D, Marfella R, Cappola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine: Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95:1783-90.
197. Reaven GM, Hofman BB. Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1989; 8:S2-S6.
198. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic vascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.

199. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
200. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Saouvatoglou A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:2111-5.
201. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Mourão Brasil MA, Peraçoli JC. Comparação de dois métodos de rastreamento do diabetes na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1994; 16:203-5.
202. National Diabetes Data Group - NDDG. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.
203. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization; 1997.
204. Jøhanning AR, Barron WM. Indirect blood pressure measurement in pregnancy: Korotkoff phase 4 versus phase 5. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:577-80.
205. Goodman, LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations *Ann Math Stat* 1964; 35:716-25.
206. Goodman, L A. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics* 1965; 7:247-54.
207. Siegel S, Castellan J R N J. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2ed. New York: McGraw Hill; 1988.
208. Soares JF, Siqueira AL. Introdução à Estatística Médica. Belo Horizonte: Depto Estatística-UFMG; 1999.
209. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nded. New York: John Wiley & Sons; 2000.
210. Greenberg LR, Moore TR, Murphy H. Gestational diabetes mellitus: Antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstet Gynecol* 1995; 86:97-101.

211. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes: Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995; 44:586-91.
212. Ali Z, Alexis SD. Occurrence of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus in Trinidad. *Diabetes Care* 1990; 13:527-9.
213. Pettit DJ, Venkat Narayan KM, Hanson RL, Knowler WC. Incidence of diabetes mellitus in women following impaired glucose tolerance in pregnancy is lower than following impaired glucose tolerance in the non-pregnant state. *Diabetologia* 1996; 39:1334-7.
214. Grant PT, Oats JN, Bleisher NA. The long-term follow-up women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1986; 26:17-22.
215. Yki-Järvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38:1378-88.
216. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347:227-30.
217. Mac Mahon SW, Blacket RB, Macdonald GJ, Hall W. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women: the National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. *J Hypertens* 1984; 2:85-91.
218. Stamler R, Stamler J, Reidlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240:1607-10.
219. Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Eng J Med* 1978; 298:1-6.

220. Mac Mahon SW, Macdonald GJ, Bernstein L, Andrews G, Blacket RB. Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients. *Lancet* 1985; 1:1233-6.
221. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Arky RA, et al. Parity and incidence of non-insulin dependent diabetes. *Am J Med* 1992; 93:13-8.
222. Kritz-Silverstein D, Barrett-Cannon E, Wingard DL. The effect of parity on the later development of non-insulin dependent diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 321:1214-9.
223. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states: sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; 94:1714-21.
224. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990; 284:1219-28.
225. Chesley LC. Hypertension in pregnancy: definitions, familial factor, and remote prognosis[Review]. *Kidney Int* 1980; 18:234-40.

TABELA A1. Distribuição (%) da frequência das participantes segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo e os biênios de ocorrência da gestação.

Grupos	Biênios					Total [§]
	88/89	90/91	92/93	94/95	96/97	
IA	20,0 a*	20,0 a	20,0 a	20,0 a	20,0 a	250
IB	22,5 a	15,0 a	19,2 a	20,8 a	22,5 ab	120
IIA	15,6 a	57,1 b	6,5 a	10,4 a	10,4 a	77
IIB	19,3 a	21,6 a	9,1 a	13,6 a	36,4 b	88

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§] valores absolutos.

TABELA A2. Distribuição (%) da frequência das participantes segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo e os estados pressóricos atuais.

Grupos	Estados Pressóricos Atuais		Total [§]
	Normal	Alterado	
IA	76,4 b*B**	23,6 aA	250
IB	71,7 abB	28,3 abA	120
IIA	68,8 abB	31,2 abA	77
IIB	59,1 aA	40,9 bA	88

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, ** as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§] valores absolutos.

TABELA A3. Distribuição (%) da ocorrência de hipertensão arterial atual no grupo IA segundo o biênio amostral.

Biênios	Estado Pressórico Atual		Total [§]
	Alterado	Normal	
1988/89	32,0 a*A**	68,0 aB	50
1990/91	24,0 aA	76,0 aB	50
1992/93	26,0 aA	74,0 aB	50
1994/95	14,0 aA	86,0 aB	50
1996/97	22,0 aA	78,0 aB	50

* As letras minúsculas referem-se à comparação entre os biênios, **as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§] valores absolutos.

TABELA A4. Distribuição (%) da ocorrência de hipertensão arterial atual no grupo IB segundo o biênio amostral.

Biênios	Estado Pressórico Atual		Total [§]
	Alterado	Normal	
1988/89	33,3 a*A**	66,7 aA	27
1990/91	27,8 aA	72,2 aB	18
1992/93	34,8 aA	65,2 aA	23
1994/95	28,0 aA	72,0 aB	25
1996/97	18,5 aA	81,5 aB	27

* As letras minúsculas referem-se à comparação entre os biênios, **as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§] valores absolutos.

TABELA A5. Distribuição (%) da ocorrência de hipertensão arterial atual no grupo IIA segundo o biênio amostral.

Biênios	Estado Pressórico Atual		Total [§]
	Alterado	Normal	
1988/89	16,7 a*A**	83,3 aB	12
1990/91	40,9 aA	59,1 aA	44
1992/93	20,0 aA	80,0 aB	5
1994/95	25,0 aA	75,0 aB	8
1996/97	12,5 aA	87,5 aB	8

* As letras minúsculas referem-se à comparação entre os biênios, **as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§] valores absolutos.

TABELA A6. Distribuição (%) da ocorrência de hipertensão arterial atual no grupo IIB segundo o biênio amostral.

Biênios	Estado Pressórico Atual		Total [§]
	Alterado	Normal	
1988/89	58,8 a*A**	41,2 aA	17
1990/91	52,6 aA	47,4 aA	19
1992/93	50,0 aA	50,0 aA	8
1994/95	41,7 aA	58,3 aA	12
1996/97	21,9 aA	78,1 aB	32

* As letras minúsculas referem-se à comparação entre os biênios, **as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§] valores absolutos.

TABELA A7. Distribuição comparativa dos tipos de estados pressóricos gestacionais e a presença de hipertensão arterial atual (HA) em cada um deles, nos respectivos grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Grupos	Estados Pressóricos Gestacionais			Total
	Hipertensão Crônica	Pré-Eclâmpsia	Hipertensão Gestacional	
IA	18(100,0) ⁺	3(100,0)	21(100,0)	42
HA	18(100,0) a*	3(100,0) a	6(28,6) a	27(64,3)
IB	13(100,0)	3(100,0)	18(100,0)	34
HA	13(100,0) a	1(33,3) a	9(50,0) a	23(67,6)
IIA	10(100,0)	0(0)	12(100,0)	22
HA	10(100,0) a	0(0) a	6(50,0) a	16(72,7)
IIB	21(100,0)	3(100,0)	14(100,0)	38
HA	21(100,0) a	1(33,3) a	9(64,3) a	31(81,5)

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); ⁺ Entre (): valores percentuais.

TABELA A8. Distribuição (%) de concordância dos estados pressóricos gestacional e atual das participantes segundo o grupo de tolerância à glicose na gestação-alvo.

Grupos	Estados Pressóricos: Gestacional / Atual				Total [§]
	N/N	N/A	A/N	A/A	
IA	70,8 b*C**	11,7 aB	6,3 aA	11,2 aB	240
IB	61,7 abC	10,0 aA	10,0 aA	18,3 abB	120
IIA	61,1 abC	8,3 aA	8,3 aA	22,2 abB	72
IIB	51,1 aB	5,7 aA	8,0 aA	35,2 bB	88

N: normal, A: alterado; *As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, ** as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si ($P < 0,05$); [§]valores absolutos.

TABELA A9. Idade atual (anos) das participantes segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo e os estados pressóricos atuais.

Grupos	Estados Pressóricos Atuais		Resultado do Teste Estatístico dos Estados Pressóricos
	Normal	Alterado	
IA	33 ± 7 [#] a*B**	25 ± 8 aA	4,13 (P < 0,0001)
IB	37 ± 8 bA	40 ± 7 abB	2,54 (P < 0,05)
IIA	36 ± 7 bA	45 ± 7 bB	3,44 (P < 0,0001)
IIB	37 ± 7 bA	43 ± 7 bB	4,43 (P < 0,0001)
Resultado do Teste Estatístico dos Grupos	17,20 (P < 0,01)	13,00 (P < 0,01)	

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, **as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si;

[#] valores como média ± desvio padrão.

TABELA A10. Índice de massa corporal atual das participantes segundo os grupos de tolerância à glicose na gestação-alvo e os estados pressóricos atuais.

Grupos	Estados Pressóricos Atuais		Resultado do Teste Estatístico dos Estados Pressóricos
	Normal	Alterado	
IA	25,5 ± 5,0 [#] a*A**	30,5 ± 8,6 aB	4,77 (P < 0,0001)
IB	27,0 ± 5,7 abA	30,0 ± 7,0 aB	1,97 (P < 0,05)
IIA	27,3 ± 4,1 abA	31,0 ± 5,8 aB	2,19 (P < 0,05)
IIB	28,0 ± 4,3 bA	30,6 ± 5,5 aB	2,91 (P < 0,005)
Resultado do Teste Estatístico dos Grupos	14,90 (P < 0,01)	0,53 (P > 0,05)	

*As letras minúsculas referem-se à comparação entre os grupos, **as maiúsculas referem-se à comparação dentro de cada grupo, valores seguidos por uma mesma letra não diferem entre si;

[#] valores como média ± desvio padrão.

Botucatu, 03 de junho de 2.002

OF. 189/2002-CEP
MJBV/asc

Prezada Senhora
Profª Drª Walkyria de Paula Pimenta
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

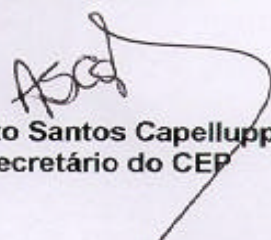
Prezada Drª Walkyria,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o projeto de pesquisa intitulado **"Ocorrência de hipertensão arterial em mulher com diabetes gestacional prévio"**, de autoria de Luciana Colnago Gonçalves, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer **favorável**, aprovado em reunião de 03/06/2002, com a seguinte advertência.

Pronunciamento do Relator:

O projeto de pesquisa quanto ao ponto de vista ético é correto, entretanto, a autora e a orientadora deverão ser esclarecidas que o "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" não é uma burocracia, e sim parte fundamental na realização de projetos de pesquisa que envolve seres humanos e que o CEP local exige o conhecimento do projeto de pesquisa antes de sua realização. Portanto, que esses problemas não se repitam em projetos futuros.

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP