

Luciane Teresa Rodrigues Lima Kerche

Fatores de risco para macrossomia fetal  
em gestações complicadas por diabetes  
ou hiperglicemia diária

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia  
e Mastologia, Área de Concentração  
Obstetrícia, Faculdade de Medicina de  
Botucatu – Unesp, para obtenção do título de  
Mestre

Orientadora – Profa. Dra. Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Botucatu – SP

2004

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Kerche, Luciane Teresa Rodrigues Lima.

Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia diária / Luciane Teresa Rodrigues Lima Kerche. – 2004.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2004.

Orientadora: Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Assunto CAPES: 40101002

1. Diabetes na gravidez

CDD 618.3

Palavras-chave: Diabete e gravidez; Hiperglicemia diária; Macrosomia fetal; Fatores de risco

## DEDICATÓRIAS

Ao **Walmar**, meu marido, e à minha filha **Laura**.

A presença de vocês em minha vida proporciona-me, diariamente, a melhor das experiências: viver o amor verdadeiro, em sua totalidade.

Ao meu pai **Jayme** (in memorian), meu maior incentivador e por quem tudo começou.

Nada preenche a lacuna aberta pela súbita interrupção de nosso convívio.

À minha mãe **Nilza**, incansavelmente ao meu lado, sempre.

Não imagino minha vida sem sua presença.

Aos meus irmãos **Luciara e André**, pelo apoio incondicional em todas as minhas iniciativas.

# **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

## **À Profª Drª Iracema de Mattos Paranhos Calderon**

Responsável pela minha iniciação científica. Este trabalho é o resultado do seu incentivo, perseverança e investimento em minha pessoa.

Em todos os momentos pude sentir a sua mão firme sobre a minha, transmitindo-me entusiasmo, tranqüilidade e a segurança necessária para percorrer as etapas do trabalho científico.

Transpôs os limites de sua função para influenciar, com seu modo de ser, minha vida pessoal. Talvez seja esse o lado mais gratificante de ser professor - a possibilidade de participar da formação humana de seus alunos, processo esse sempre inacabado e mutável para cada indivíduo.

O meu reconhecimento e gratidão pela amizade, dedicação e atenção.

# AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que tornaram possível a realização deste trabalho e, em particular:

À **Profª. Drª. Marilza Vieira Cunha Rudge**, pela influência marcante em minha formação universitária, profissional e humana, colocando-me em condições de cumprir com dignidade aquilo a que me propus. Substituí-la, mesmo que temporariamente, é um privilégio e um desafio.

Ao **Prof. Dr. José Carlos Peraçoli**, pelo apoio e amizade demonstrados diariamente, e pela confiança em meu trabalho. Sua integridade ética e profissional é um modelo para mim.

À **Profª Drª Ivete Dalben**, pela orientação e execução inicial da análise estatística e pelo estímulo dado em um momento muito difícil na elaboração deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Joélcio Francisco Abbade**, pela conclusão da análise estatística e pelos ensinamentos nessa área, tornando menos árduo esse aspecto do trabalho.

Ao **Prof. Dr. Roberto Antonio Araújo Costa**, pelas atualizações em endocrinologia ginecológica e obstétrica e discussões sobre questões atuais da macrossomia fetal. Sua ajuda foi muito importante.

Aos demais **docentes** e **colegas** da Disciplina de Obstetrícia, por terem assumido parte das minhas atividades durante a realização deste trabalho.

Às secretárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia: **Aparecida Benedita Vasques, Cristiane Abe, Sílvia Regina Mendonça Darruiz e Luciana Ribeiro de Godoy** pela presteza e boa vontade em me ajudar nas mais diversas ocasiões.

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação, em especial à **Regina Célia Spadin, Nathanael Pinheiro Salles, Lílian Cristina Nadal B. Nunes, Janete Aparecida H. Nunes Silva, Adnice Ruiz Pedro Leme**, pela simpatia e solicitude. O incentivo que vocês nos dão é inestimável.

À bibliotecária **Srª Selma Maria de Jesus** pela elaboração da ficha catalográfica.

À **Marcelle de Mattos Pinheiro**, pelos trabalhos de editoração, organização gráfica e bibliográfica deste trabalho.

À **Profª Célia Sforcin Guimarães**, pela revisão gramatical e versão do texto em inglês

À **Profª Drª Elen Rose Lodeiro Castanheira**, diretora do Centro de Saúde-Escola, que criou condições de conciliar trabalho/ elaboração de mestrado.

A todas as **funcionárias** da Área da Saúde da Mulher do CSE, companheiras das tribulações do dia-a-dia, desculpando-me pela pressa eterna e pelos momentos de ausência.

À Srª **Neide Aparecida Tavella**, pelo carinho, desprendimento e dedicação com que sempre me tratou, desde a mais tenra infância, e a quem agora confio os cuidados com minha filha.

# SUMÁRIO

---

## Capítulo I

Atualizando o problema diabetes e gravidez

Resumo .....	02
Abstract .....	03
Artigo de Atualização .....	04
Leituras Suplementares .....	24

## Capítulo II

Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia diária

Resumo .....	28
Introdução .....	29
Sujeitos e Método .....	35
Resultados .....	39
Discussão .....	45
Abstract .....	53
Referências .....	54
Anexo .....	58
Bibliografia Complementar .....	59

---

# CAPÍTULO I

## **Atualizando o problema diabete e gravidez\***

\* Padronizado de acordo com as normas da Revista Femina



## **Atualizando o problema diabete e gravidez**

## **Updating the diabetes-pregnancy problem**

Marilza Vieira Cunha Rudge

Luciane Teresa Rodrigues Lima Kerche

Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Faculdade de Medicina de Botucatu –Unesp

Depto Ginecologia e Obstetrícia

### **Correspondência:**

Marilza Vieira Cunha Rudge

Rua General Telles, 1396 – apto. 81

CEP 18602-120 – Botucatu/SP

## RESUMO

As gestações complicadas pelo diabetes correspondem a cerca de 7% das gestações atendidas pelo SUS em nosso país e representam uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal. Considerando a importância do tema, o artigo atualiza aspectos da classificação, dos critérios diagnósticos, das repercussões maternas e perinatais e do acompanhamento clínico e obstétrico no pré-natal. Recomenda-se que, independentemente da falta de consenso nos protocolos de rastreamento e diagnóstico, a hiperglicemia deve ser investigada em todas as gestantes de risco. Reforça-se a validade do adequado controle metabólico na garantia de melhor prognóstico para a mãe e o recém-nascido. Finalmente, estimula-se a instituição de programas educacionais, para promover não só o bom resultado da gestação, como também alterações no estilo de vida, desejáveis para o resto da vida destas mulheres.

Palavras-chave:– diabetes e gravidez, diagnóstico, tratamento, prognóstico perinatal.

## SUMMARY

In our country, 7% of the pregnancies attended by national health system (Sistema Único de Saúde – SUS) have complications because of diabetes. It is one of the main causes of maternal morbimortality and perinatal outcome. Considering its importance, this article updates the classification aspects, of the diagnosis criteria, of the perinatal and maternal effects and of the clinical and obstetrical follow-up in the prenatal period. Hyperglycemia should be investigated in every risk pregnancy. The adequate metabolic control both for the mother and newborn is reinforced for a more accurate prognostic. Finally, motivate the development of educational programs to promote successful pregnancies and introduce positive, long-lasting, changes in these women lifestyles.

Keywords:- diabetes and pregnancy, diagnostic, management, perinatal outcome

## INTRODUÇÃO

O diabetes é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeito na secreção e/ou na ação da insulina. Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes, desde a destruição auto-imune das células  $\beta$ -pancreáticas até anormalidades que resultam em resistência à ação da insulina. A base fisiopatológica das anomalias no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas é a ação deficiente da insulina nos tecidos alvos (ADA, 2004).

A gestação testa a reserva pancreática materna e deve ser considerada como fator de risco para o diabetes (Rudge & Calderon, 2004). Define-se diabetes gestacional (DG) como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez. Essa definição se aplica tanto para situações em que o tratamento utiliza insulina, quanto apenas à modificação dietética e, se a condição persiste ou não após a gravidez (ADA, 2004). Entretanto, não exclui a possibilidade de que uma intolerância à glicose não diagnosticada previamente possa ser classificada como diabetes gestacional. Daí a recomendação de se reclassificar a paciente após, no mínimo, seis semanas pós-parto, nas seguintes categorias: 1) diabetes, 2) glicemia de jejum alterada, 3) tolerância à glicose alterada e 4) normoglicemia. Na maioria dos casos de DG, a normoglicemia será regra após o término da gestação (ADA, 2004; Gabbe & Graves, 2003).

Aproximadamente 7% de todas as gestações são complicadas por diabetes, resultando em mais de 200.000 casos anuais. A prevalência pode alcançar de 1 a 14%, dependendo da população e dos testes diagnósticos empregados (ADA, 2004; Gabbe & Graves, 2003). A prevalência do diabetes gestacional foi de 7,6% em 5015 gestantes brasileiras, com mais de 20 anos de idade, acompanhadas em serviços de pré-natal do SUS. Apenas 0,4% dessas mulheres tinham a alteração

mais grave, o diabetes gestacional; a maioria (7,2%) foi classificada na categoria de tolerância diminuída à glicose (Reichelt et al., 1998).

No planejamento terapêutico adequado nas gestações de risco, incluindo as complicadas pelo diabetes, deve-se considerar o quanto a gravidez afeta as condições clínicas maternas e o quanto esta desordem interfere com o prognóstico da gestação. Estas questões importantes merecem destaque e confirmam a necessidade de se investigar, diagnosticar, classificar e tratar precocemente os vários tipos de diabetes associados à gestação (Rudge et al., 1995; Rudge et al., 2000; Gabbe & Graves, 2003).

## CLASSIFICAÇÃO

A primeira classificação para o diabetes na gestação foi feita por Priscilla White em 1949, em classes de A a T, de acordo com a gravidade, a idade de início, o tempo de duração, a necessidade de insulina e a presença ou ausência de complicações vasculares decorrentes do diabetes. Inicialmente idealizada para orientar o momento do parto, é ainda utilizada para evidenciar as dificuldades que serão encontradas no acompanhamento da gestação, considerada, por isso, como uma classificação etiológica, prognóstica e evolutiva (Quadro 1) (Rudge & Calderon, 2004).

Quadro 1 – Classificação de P. White (modificada de Rudge & Calderon, 2004)

TIPO	CLASSE	INSULIN	Início (anos)			Duração (anos)			VASCULOPATIA
			>20	10- 19	<10	<10	10- 19	>20	
GESTACIONAL	A								
GESTACIONAL	A/B	X							
CLINICO	B	X	X			X			
CLINICO	C	X		X			X		
CLINICO	D	X			X			X	Retinopatia simples
CLINICO	E	X							Artérias pélvicas

CLINICO	F	X							Nefropatia diabética
CLINICO	R	X							Retinopatia proliferativ:
CLINICO	H	X							Cardiopatia hipertensiv
CLINICO	T	X							Transplante renal

Na opinião de alguns autores, a reformulação da classificação de White, em 1978, aumentou sua complexidade e diminuiu sua utilidade clínica. Apesar disso, o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), em 1994, adotou esta nova classificação. Na tentativa de facilitar a comparação dos resultados, Gabbe et al., em 1985, sugeriram o agrupamento das classes de P. White em três categorias, de acordo com a gravidade do quadro clínico, a duração da doença e a presença de complicações vasculares em órgãos alvo:–

- ◆ Classes A e A/B – Diabéticas gestacionais
- ◆ Classes B e C – Diabéticas clínicas de curta duração
- ◆ Classes D a FRH – Diabéticas clínicas com vasculopatia

Pedersen, em 1979, definiu os fatores de mau prognóstico, considerando que a presença de cetoacidose, coma, pielonefrite, pré-eclâmpsia e negligência no tratamento, entre outros, representaria risco materno, fetal e neonatal. Em 1981, Rudge & De Luca acrescentaram a estes critérios a falta de leitos hospitalares específicos para o tratamento destas gestantes de risco (Rudge & Calderon, 2004).

O National Diabetes Data Group (NDDG), em 1979, reformulou a classificação clínica do diabete, na dependência do tipo da doença:–

- ◆ Diabete insulino-dependente (IDDM) ou tipo I
- ◆ Diabete não insulino-dependente (NIDDM) ou tipo II
- ◆ Diabete gestacional (GDM) – diagnosticado na gestação

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1980, endossou as recomendações do NDDG e incluiu a intolerância à glicose,

classificando o diabetes associado à gestação em Tipo I, Tipo II, Intolerância gestacional à glicose e Diabetes gestacional. Esta classificação realçou o perfil heterogêneo do diabetes, do ponto de vista clínico e etiológico, tendo a hiperglicemia como fator comum. O reconhecimento dessa heterogeneidade tem importantes implicações, não apenas para uma individualização do tratamento de pacientes com diabetes, mas também para as pesquisas clínicas (Calderon & Rudge, 2004).

A American Diabetes Association (ADA), em 1999, reformulou o conceito, a classificação e os métodos diagnósticos para o diabetes. Propôs alterações na classificação do NDDG/OMS, enfatizando a etiologia desta patologia, além de recomendar a substituição dos algarismos romanos por arábicos. A última publicação, em 2004, mantém essas alterações e reconhece dois estágios intermediários na evolução da patologia – a glicemia de jejum alterada e a tolerância diminuída à glicose (TDG), categorias que caracterizam a regulação alterada da glicose e representam risco para o desenvolvimento de diabetes futuro ou de doença cardiovascular (Quadro 2).

Quadro 2 – Classificação do diabetes (ADA, 1999 e 2004)

I.	Diabetes tipo 1 – destruição das células $\beta$ / deficiência absoluta de insulina A – Imunológica B – Idiopática
II.	Diabetes tipo 2 – resistência à insulina / deficiência relativa de insulina (predominantemente, defeito na secreção)
III.	Outros tipos específicos – A – Defeitos genéticos na função células $\beta$ B – Defeitos genéticos na ação da insulina C – Doenças do pâncreas exócrino D – Endocrinopatias E – Indução química / drogas F – Infecções G – Formas incomuns / imunológicas H – Outras síndromes genéticas, eventualmente associadas ao diabetes
IV.	Diabetes gestacional (DG)

Não há consenso na literatura em relação a critérios e testes diagnósticos, tanto para o rastreamento quanto para a confirmação do DG. A ADA e o ACOG recomendam o rastreamento seletivo nas gestantes de risco para a doença. A OMS e o Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez do Brasil (GTDG), em seus últimos consensos, foram favoráveis à triagem universal, ou seja, rastreamento para todas as mulheres grávidas (Reichelt et al., 2002).

A ADA preconiza a realização do teste oral de sobrecarga com 50g de glicose (TTG50g), entre a 24ª e a 28ª semanas de gestação, avaliando a concentração de glicose plasmática 1h após a ingestão. Este rastreamento deve ser seletivo para mulheres de risco, considerando a idade materna acima de 25 anos; obesidade prévia ou ganho de peso excessivo na gestação atual; história familiar de diabetes (parentes de primeiro grau); história obstétrica ruim (óbito intra-útero sem causa aparente, polidrâmnio, macrossomia ou malformação fetal, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia); história prévia de tolerância anormal à glicose e descendência étnica de alta prevalência de diabetes (ADA, 2004).

Rudge & De Luca, desde 1981, utilizam a glicemia de jejum associada a fatores de risco – antecedentes pessoais, familiares e obstétricos investigados na primeira consulta. Se a glicemia de jejum for menor que 90mg/dl e a paciente não tiver qualquer antecedente, ela é considerada normal do ponto de vista de risco para o diabetes gestacional. Se a glicemia de jejum for maior ou igual a este limite, independentemente da presença dos antecedentes, ou se a glicemia de jejum estiver normal, mas a paciente tem fator de risco, o rastreamento é positivo e ela é encaminhada para a confirmação do diagnóstico, entre a 24ª e a 26ª semanas de gestação. A comparação entre o rastreamento universal, o TTG50g, e a associação glicemia de jejum–fator de risco, método mais simples e de fácil realização, confirmou equivalência entre eles (Rudge et al., 1994a). A associação



glicemia de jejum–fator de risco tem sensibilidade de 83,7% e valor preditivo negativo de 95,3% em relação ao TTG<sub>50g</sub> (Rudge & Calderon, 2004).

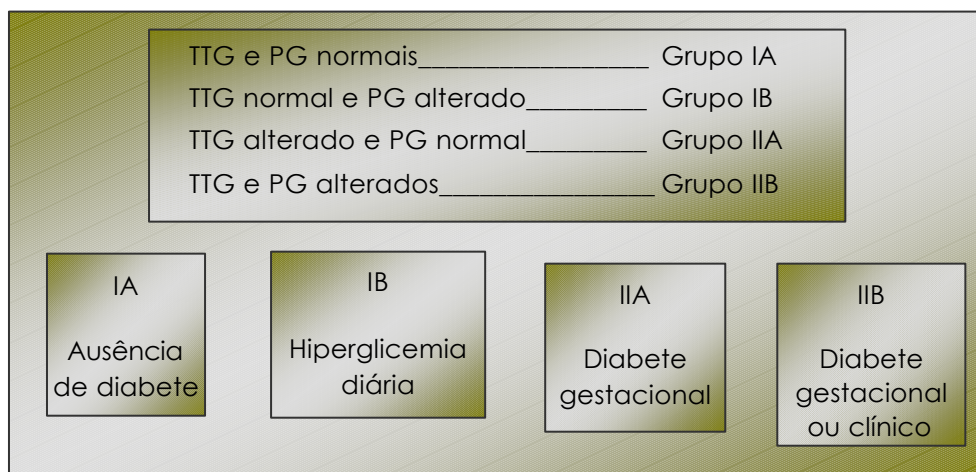
O GTDG reconhecendo a facilidade do rastreamento pela glicemia de jejum associada a fatores de risco, sugere a avaliação da glicemia de jejum a partir da 20ª semana de gestação, tendo como pontos de corte 85mg/dL ou 90mg/dL. Destaca, ainda, a importância deste exame na primeira consulta de pré-natal, especialmente nas portadoras de fatores de risco para o diabetes (Reichelt et al., 2002).

Para a confirmação diagnóstica, a ADA recomenda o teste oral com sobrecarga de 100g de glicose (TTG<sub>100g</sub>) nas gestantes que excederam o valor limite de 130mg/dL no TTG<sub>50g</sub>; define como limites de normalidade para este exame 95, 180, 155 e 140mg/dL, respectivamente para o jejum, uma, duas e três horas após a ingestão de glicose, onde dois valores iguais ou superiores confirmam o diabetes gestacional; admite a alternativa da sobrecarga de 75g de glicose (TTG<sub>75g</sub>), à semelhança do diagnóstico realizado fora do período gestacional; entretanto, considera para o resultado os mesmos critérios da gestação, ou seja, dois valores iguais ou superiores a 95, 180 e 155, respectivamente para o jejum, uma e duas horas pós-sobrecarga (ADA, 2004).

A OMS preconiza a sobrecarga de 75g (TTG<sub>75g</sub>), delimitando como pontos de corte a glicemia de jejum = 126mg/dL e a glicemia de duas horas pós-sobrecarga = 140mg/dL e classifica as gestantes como portadoras de intolerância à glicose (glicemia de duas horas entre 140 e 200mg/dL) ou de diabetes gestacional (glicemia de duas horas superior ou igual a 200mg/dL). Em nosso meio, o GTDG padronizou o TTG<sub>75g</sub>, com os limites de 110mg/dL para a glicemia de jejum e de 140mg/dL para o valor de duas horas após sobrecarga, incluindo a categoria glicemia de jejum alterada na classificação do diabetes na gestação (Reichelt et al., 2002). Rudge, em 1983, utilizando dois testes diagnósticos

em paralelo, identificou quatro grupos de gestantes com respostas diferenciadas ao TTG100g associado ao Perfil Glicêmico (PG). Este último exame consiste na determinação de glicemias plasmáticas maternas a cada duas horas, das 8 às 18 horas, com dieta padronizada de 2840 calorias, distribuídas em cinco refeições. Os valores de normalidade são de 90mg/dL para a glicemia de jejum e 130mg/dL para as pós-prandiais. Apenas um resultado alterado confirma a resposta inadequada ao teste, ou seja, a hiperglicemia materna (Rudge & Calderon, 2004). A associação do TTG100g ao PG definiu uma nova classificação diagnóstica para as gestações complicadas pelo diabetes (Quadro 3).

Quadro 3 – Classificação diagnóstica de Rudge



As gestantes do grupo IA são consideradas euglicêmicas, ou seja, não diabéticas. As dos grupos IIA e IIB são diabéticas pela literatura, o que preconiza o TTG100g para o diagnóstico:– as do grupo IIA são diabéticas gestacionais (Classe A) e, as do grupo IIB, diabéticas gestacionais (Classes A ou A/B) ou clínicas (Classes B a FRHT). Apesar do TTG normal, as gestantes do grupo IB fazem hiperglicemia ao longo do dia, diagnosticada pelo PG alterado; não têm correspondência com a classificação de White, mas têm intolerância a carboidratos, proteínas e lipídios e devem ser tratadas com dieta e insulina para controlar a hiperglicemia diária (Rudge & Calderon, 2004). Este grupo de gestantes representa 13,8% da população de gestantes com rastreamento positivo, tem mortalidade perinatal comparável à de gestantes portadoras de diabetes e 10 vezes maior que a da população normal e possuem alterações placentárias compatíveis com as descritas nas gestações complicadas pelo diabetes (Calderon et al., 2000; Rudge & Calderon, 2004;).

#### PROGNÓSTICO MATERNO E PERINATAL

Na dependência do momento do diagnóstico, prévio ou durante a gestação, o diabetes cursa com pior prognóstico materno e fetal, com incremento nas taxas de abortamento espontâneo,

malformações congênitas, óbito intra-útero, macrossomia, prematuridade e distúrbios metabólicos e respiratórios do neonato (ADA, 2004). A mortalidade perinatal dos recém-nascidos de mães diabéticas decresceu nas últimas décadas em decorrência do avanço da compreensão das alterações fisiológicas do metabolismo de carboidratos durante a gravidez, associado ao consenso da necessidade de normoglicemia em gestantes diabéticas e à introdução de métodos de avaliação do bem estar e da maturidade pulmonar fetal (Rudge et al., 1995). Entretanto, a despeito desses avanços, tais condições ainda são prevalentes e comprometem o prognóstico destas gestações de risco.

Pela teoria de Pedersen, a hiperglicemia materna leva à hiperglicemia e hiperinsulinismo fetal, resultando em crescimento fetal exagerado. A macrossomia é a complicação mais freqüente, com repercussões perinatais graves. Os tocotraumatismos, decorrentes da desproporção de ombros e tórax, os distúrbios metabólicos e eletrolíticos neonatais, como a hipoglicemia e a hipocalcemia, e a hipóxia periparto são complicações diretamente relacionadas ao controle glicêmico materno inadequado. Estes fetos macrossômicos têm risco duas vezes maior de distócia de ombros no parto vaginal e também grande chance de morte nas últimas quatro a seis semanas de gestação. O percentual de recém-nascidos de peso grande para a idade gestacional (GIG) e macrossômicos em nosso meio reduziu de 37,8 para 22,6% após mudança no protocolo terapêutico e manutenção rigorosa da normoglicemia materna (Rudge et al., 1995; Rudge et al., 2000).

O hiperinsulinismo retarda o amadurecimento pulmonar, diminui a produção de fosfolipídios e favorece a síndrome do desconforto respiratório (SDR) no recém-nascido. Os problemas respiratórios se agravam pela hipóxia intra-parto e pela prematuridade, decorrente da dificuldade do controle materno ou do comprometimento fetal (Gabbe

& Graves, 2003; Rudge & Calderon, 2004). A hiperglicemia materna aumenta os níveis da hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1</sub>C), que tem maior afinidade por oxigênio, acarretando menor transferência ao feto e conseqüente hipóxia intra-uterina. Contribuem também para o regime de hipóxia, as alterações placentárias, decorrentes da hiperglicemia materna – placentomegalia, restrição do espaço interviloso e aumento dos depósitos de glicogênio (Calderon et al., 1999), além de endarterite e dismaturidade, que refletem retardo no amadurecimento e desenvolvimento placentário (Calderon et al., 2000), favorecendo a hipóxia fetal e neonatal. O feto responde à hipóxia com incremento da eritropoiese, resultando em poliglobulia, com risco aumentado de hiperbilirrubinemia e todas as suas conseqüências, aumento da viscosidade sangüínea e trombose vascular renal no recém-nascido (Rudge & Calderon, 2004).

As anomalias congênitas representam a principal causa de morte perinatal em gestações complicadas pelo diabetes no primeiro mundo, não existindo uma síndrome característica. São comuns as malformações do sistema nervoso central, caracterizadas pela síndrome de regressão caudal e pelos defeitos do tubo neural (anencefalia, encefalocele, meningomielocele, espinha bífida, holoprosencefalia) e as cardiovasculares, como a transposição dos grandes vasos, os defeitos de septo ventricular, o situs inversus, a hipoplasia do ventrículo esquerdo e a miocardiopatia hipertrófica. Entre outras, as urogenitais e as gastro-intestinais completam o quadro das malformações associadas à hiperglicemia intra-uterina no período de embriogênese. A patogênese dessas alterações ainda não está esclarecida e múltiplos fatores podem estar envolvidos. O estímulo principal parece ser a hiperglicemia, presente no meio intra-uterino nas primeiras semanas de gestação, favorecendo o estresse oxidativo, com produção de radicais livres, e outras condições adversas à implantação e ao desenvolvimento fetal. Em decorrência, tem-se elevadas taxas de

abortamentos e malformações, ainda observadas nestas gestações (Gabbe & Graves, 2003) e confirmadas em trabalhos experimentais (Damasceno et al., 2002).

A hemoglobina glicosilada, que reflete a qualidade do controle glicêmico materno nos últimos meses, está estritamente relacionada com a frequência de malformações fetais. Valores de HbA1C próximos de 8,5% se relacionaram a 3,4% de malformações; índices superiores a 9,5% corresponderam a 22,0% desta ocorrência. Portanto, torna-se imperativo que mulheres portadoras de diabetes clínico estejam bem controladas e que tenham acesso a programas de planejamento familiar no período pré-concepcional (Gabbe & Graves, 2003; ADA, 2004).

Além das seqüelas das malformações, os filhos de mães diabéticas são mais propensos à obesidade e alterações plurimetabólicas, incluindo maior risco do diabetes na vida adulta, além da frequência aumentada de alterações no desenvolvimento psicomotor (Rudge & Calderon, 2004).

As complicações clínicas maternas associadas às gestações complicadas pelo diabetes são definidas por hipoglicemia, agravamento da retinopatia quando já existente, nefropatia, cetoacidose diabética, pré-eclâmpsia, infecção urinária de repetição, trabalho de parto prematuro e polidrâmnio. Outras complicações podem surgir pela macrosomia fetal, basicamente traumas e hemorragias do canal de parto e maiores índices de cesárea (Rudge & Calderon, 2004). Em especial, nas portadoras de diabetes gestacional é comprovado o risco de desenvolver diabetes tipo 2 no futuro, atingindo cifras de 44,8% após doze anos do término da gestação (Kim et al., 2002; Silva et al., 2003).

Alguns estudos não encontraram diferença na evolução da retinopatia diabética entre múltiparas e nulíparas. Estes resultados

sugerem que, a despeito da possibilidade da gravidez acelerar a progressão da retinopatia, ela não deve influenciar nas repercussões a longo prazo desta afecção. A retinopatia proliferativa pode ocorrer ou piorar com a gravidez, o que determina a necessidade de controle pré-concepção, rastreamento cuidadoso na primeira consulta de pré-natal e, quando presente, reavaliações periódicas durante a gestação e no pós-parto. A prevalência da nefropatia diabética durante a gestação é estimada em 5 a 10%, aumentando o risco de morbidade materna e fetal e mortalidade perinatal, associando-se a complicações maternas decorrentes das síndromes hipertensivas, incluindo pré-eclâmpsia, prematuridade pelo quadro materno e restrição de crescimento intra-uterino. A disfunção renal é confirmada pela queda no clearance de creatinina e a presença de proteinúria, preditores de prognóstico perinatal adverso. A revisão de Gabbe & Graves (2003) recomenda que todas as gestantes com microalbuminúria ou diabetes há mais de dez anos devem ser avaliadas por proteinúria em urina de 24 horas e clearance de creatinina, na consulta inicial do pré-natal e após a gravidez.

A presença de doença coronariana é contra-indicação potencial à gravidez e a associação de hipertensão arterial e nefropatia diabética aumenta o risco destas afecções. As adaptações hemodinâmicas próprias da gestação e a liberação de adrenalina nas eventuais crises de hipoglicemia podem piorar o estresse cardíaco e aumentar o risco de infarto do miocárdio. Também para estas mulheres impõe-se o aconselhamento pré-conceptual, com avaliação e informação dos riscos previstos na gravidez (Gabbe & Graves, 2003).

A despeito do pequeno número de estudos e da falta de evidência científica sobre as repercussões maternas nas gestações complicadas pelo diabetes, as repercussões perinatais são claramente dependentes do controle rigoroso da hiperglicemia materna. Recomenda-se, portanto, a definição precisa do tipo do diabetes prévio

e de suas complicações e o reconhecimento precoce do diabetes gestacional, para planejamento adequado do protocolo terapêutico e avaliação criteriosa dos riscos e benefícios maternos e perinatais.

### ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL

A euglicemia precoce e constante deve ser considerada o padrão-ouro para qualquer protocolo terapêutico, garantindo recém-nascido de termo, vivo, com peso adequado, sem distúrbio respiratório e livre de malformações (Rudge et al., 1995; Rudge et al., 2000; Rudge & Calderon, 2004). O acompanhamento multidisciplinar no pré-natal melhora a qualidade da assistência, estimula a adesão da paciente ao tratamento e, sobretudo, favorece melhor prognóstico materno e perinatal. Daí a importância do seguimento em centro terciário, especializado na assistência a estas gestantes de risco e de seus recém-nascidos. As recomendações atuais destacam a associação de dieta e atividade física regular como primeiro passo no tratamento do diabetes gestacional e, quando necessário, introdução de insulino-terapia. Para o diabetes clínico, independentemente do tipo, é sempre preconizada a associação de dieta e insulina e, de modo individual, a prática de atividade física regular.

Apesar da falta de evidências científicas relativas à interação gravidez, prognóstico materno e perinatal e exercício físico, a literatura já reconhece potenciais benefícios desta terapia adjuvante no controle da glicemia materna em gestações complicadas pelo diabetes (Kramer, 2002; ACOG, 2002; ADA, 2004). Em ensaio clínico aleatorizado, incluindo gestantes portadoras de diabetes tratadas com dieta e insulina, a prática regular de caminhada favoreceu a obtenção de média glicêmica inferior a 120mg/dL, a tendência à menor necessidade de insulina e o melhor prognóstico neonatal (Calderon & Cunha, 2004).



Especificamente no diabetes tipo 1, a falta de produção de insulina e de seus hormônios contra-reguladores, condiciona a resposta ao exercício físico à ação da insulina exógena e à qualidade do controle metabólico. No diabetes tipo 1 com controle metabólico adequado, o exercício físico regular de intensidade moderada determina queda nos níveis de glicemia, por estímulo à utilização periférica de glicose, mantém a concentração de insulina circulante e estabiliza a produção hepática de glicose. Estes efeitos desejáveis não são observados em presença de hiperglicemia severa, geralmente associada à cetose, características do diabetes mal controlado. Nestas condições, há prejuízo da utilização de glicose e da glicogênese hepática e muscular, com ativação da glicogenólise, da lipólise e da cetogênese, piorando a hiperglicemia e o risco de acidose metabólica (Calderon & Cunha, 2004).

De modo geral, a atividade física regular é indicação válida para o diabetes gestacional, promovendo efeitos desejáveis no controle da glicemia e do ganho de peso, nas necessidades de insulina e desenvolvimento do diabetes do adulto. A ADA (2004) orienta a instituição de programas de exercícios de intensidade moderada, como coadjuvante no tratamento do diabetes gestacional; individualiza a prescrição do exercício no diabetes tipo 1, dependendo da aderência, da conscientização e da capacidade em promover e avaliar seu próprio controle glicêmico; e reconhece que a atividade física de intensidade moderada, praticada três vezes por semana, durante 30 minutos tem bons resultados, tanto no controle metabólico como na adequação do peso corporal no diabetes tipo 2. Finalmente, ressalta que todos os portadores de diabetes deveriam ter a oportunidade de se beneficiar com os efeitos desta prática.

Na introdução ou ajuste da dieta é fundamental o papel da nutricionista, para calcular as necessidades calóricas e considerar a preferência e a disponibilidade dos vários tipos de alimentos específicas

de cada gestante. A glicose, principal fonte de energia do feto, tem fundamental importância na dieta materna. Atualmente, a proporção recomendada é de 40 a 50% de carboidratos complexos, 20% de proteínas, 30 a 40% de gorduras não-saturadas e menos de 10% de gorduras saturadas. O cálculo da ingestão diária é de 35Kcal/Kg/dia, em média, em relação ao peso ideal da gestante. Assim, as obesas devem ter ingestão restrita, próxima de 25Kcal/Kg/dia e, as de peso insuficiente, aumentada em até 40Kcal/Kg/dia (Gabbe & Graves, 2003; ADA, 2004). Esta ingestão total deve ser dividida em pelo menos cinco refeições diárias, com maior sobrecarga nas principais refeições (2/7) e menor quantidade (1/7) no café da manhã e nos lanches vespertino e noturno. O ajuste das necessidades calóricas deve ser orientado conforme a evolução das curvas de ganho de peso materno e de altura uterina, indicadores do desenvolvimento fetal (Rudge et al., 1995; Rudge & Calderon, 2004).

A literatura apresenta vários critérios relacionados ao manejo e qualidade do controle da hiperglicemia materna no diabetes. Limites de 90mg/dL na glicemia de jejum e de 130mg/dL nas pós-prandiais de uma ou duas horas, avaliadas no PG diário, caracterizam a normoglicemia (Rudge et al., 1995; Rudge et al., 2000). Além desses, são propostos os níveis glicêmicos de 95mg/dL no jejum, 100mg/dL nas pré-prandiais e 140 e 120mg/dL, respectivamente, para as pós-prandiais de uma e duas horas (Landon et al., 2002; Gabbe & Graves, 2003). A ADA (2004) recomenda os valores de 105mg/dL para o jejum, 155mg/dL nas pós-prandiais de uma hora e 130mg/dL nas glicemias de duas horas após alimentação. Independentemente das variações, todos os protocolos consideram estes limites como indicadores da necessidade de introdução (ou ajuste) de insulina e da qualidade do controle glicêmico durante a gestação.

Rudge et al. (1995) associaram o critério de média glicêmica (MG), diária e da gestação, às glicemias de jejum e pós-prandiais. A MG

diária, obtida pela média aritmética de todas as glicemias do PG de 24 horas, é utilizada como indicador para a introdução e o ajuste da dose de insulina nas avaliações durante a gestação. A MG da gestação, resultante de média aritmética de todas as glicemias realizadas em todos os PG do período gestacional, caracteriza a qualidade do controle glicêmico materno. Os limites de MG entre 100 e 120mg/dL definem o controle adequado; os superiores a 120mg/dL, o controle inadequado e, os inferiores a 100mg/dL, o controle glicêmico ideal. De acordo com seus idealizadores, a MG da gestação, e conseqüente qualidade do controle glicêmico materno, prediz o prognóstico perinatal (Rudge et al., 1995; Rudge et al., 2000; Rudge & Calderon, 2004).

Na falha do controle glicêmico com dieta e exercício físico, a introdução de insulino-terapia, reduz a morbidade fetal e neonatal. A insulina deve ter origem humana (Gabbe & Graves, 2003; ADA, 2004), com dose inicial de 0,8 UI/Kg/dia, 1,0 UI/Kg/dia no segundo e 1,2 UI/Kg/dia no terceiro trimestre da gestação, ajustada periodicamente, conforme o resultado das glicemias avaliadas. Um estudo sobre o uso do gliburide, sulfoniluréia de segunda geração, que não cruza a placenta, demonstrou ação comparável à insulina e necessidade de substituição por insulina em menos de 10% das diabéticas randomizadas (Langer et al., 2000). A ADA adverte que o uso desta droga em gestantes diabéticas ainda não foi aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) e que seriam necessários mais estudos, em maior número de gestantes, para estabelecer a segurança deste tipo de terapia. Assim, mantém a orientação de se usar insulina, e não hipoglicemiantes orais, durante a gestação (ADA, 2004).

Atualmente são comercializados vários tipos de insulina com perfis variados em relação ao início, pico e duração da ação (Gabbe & Graves, 2003) (Quadro 4).

Quadro 4 – Tipos e perfis de ação de insulina (adaptado de Gabbe & Graves, 2003)

Insulina	Início	Pico	Duração	Característica
Lispro	1 - 15 min	1 - 2 horas	4 - 5 horas	rápida
Regular	30 - 60 min	2 - 4 horas	6 - 8 horas	rápida
NPH	1 - 3 horas	5 - 7 horas	13 - 18 horas	intermediária
Lenta	1 - 3 horas	4 - 8 horas	13 - 20 horas	intermediária
Ultralenta	2 - 4 horas	8 - 14 horas	18 - 30 horas	longa
Glargina	1 hora	$\frac{3}{4}$	24 horas	longa

A literatura apresenta diversos protocolos de insulino terapia, geralmente, associando insulinas de ação lenta ou intermediária (NPH) com insulina de ação rápida (regular e lispro). As insulinas de ação rápida ou regular devem ser administradas antes das refeições, para reduzir as elevações de glicose no período pós-prandial. Níveis mais baixos de HbA<sub>1c</sub> no pré-parto e a satisfação da gestante foram destacados como efeitos desejáveis da lispro. O alto custo, o risco de hipoglicemia e de progressão da retinopatia diabética, apesar de não confirmados em todos os estudos, foram indicadores desfavoráveis ao seu uso. A NPH é a insulina de ação intermediária mais comumente utilizada na gestação, geralmente associada à de ação rápida ou regular. Recomendam-se duas doses, uma antes do café da manhã e outra antes do jantar ou na hora de deitar. Este último horário é mais indicado para prevenir a hipoglicemia noturna. As insulinas de ação longa ou prolongada devem ser utilizadas em doses basais, para prevenir a produção hepática de glicose entre as refeições e no jejum prolongado. O tempo de ação, bastante aumentado, pode dificultar a previsão do pico de ação, especialmente se administradas duas vezes ao dia. A Glargina, produto análogo da insulina humana, foi desenvolvida recentemente por adição de duas moléculas de arginina no carbono terminal da cadeia beta e reposição de asparagina e glicina

na posição 21 da cadeia alfa. A experiência com este tipo de insulina é restrita e não foi adequadamente testada na gestação (Gabbe & Graves, 2003; ADA, 2004).

Rudge & Calderon (2004) recomendam o uso exclusivo de NPH humana (ação intermediária), administrada em uma a três doses diárias, dependendo da MG e dos picos de hiperglicemia observados no PG. A MG menor ou igual a 100 mg/dL é considerada ideal e determina manutenção ou, no máximo, redistribuição da dose diária de insulina. A MG entre 100 e 120 mg/dl reflete controle adequado, permitindo aumento discreto da dose. Quando a MG é inadequada ou superior a 120 mg/dl, a dose diária total de insulina deve ser aumentada consideravelmente e fracionada. As complicações deste esquema, mais comuns os episódios de hipoglicemia, foram relacionadas a erro na administração, no horário de aplicação, na ingestão alimentar e no excesso de atividade física. Estes autores alertam que a necessidade de redução na dose diária de insulina no final da gravidez pode indicar falência placentária, sendo necessária a avaliação do bem estar fetal.

A hipoglicemia é comum na gestação, ocorrendo na forma moderada em 71% das gestantes em esquema de insulino terapia e em 34% na forma grave, com perda da consciência. O controle rigoroso da hiperglicemia materna no diabetes tipo 1 interfere negativamente com a liberação de hormônios contra-reguladores em resposta à hipoglicemia, diminuindo a liberação de glucagon e adrenalina. Neste caso, a terapêutica deve ser revista, adequando-se a dieta, a atividade física e a dose de insulina. Recomenda-se a ingestão de um copo de leite desnatado nos episódios de hipoglicemia moderada e glucagon nos mais severos (Gabbe & Graves, 2003).

Na conduta obstétrica as consultas de pré-natal devem ser mais freqüentes, com intervalo de sete dias a partir da 30ª semana até o parto. A avaliação dos níveis pressóricos e da evolução das curvas de altura uterina e ganho de peso materno, são indicadores importantes. A

associação de hipertensão arterial e diabetes é comum, atingindo média de 30%, resultando em maior risco de morbimortalidade perinatal. Recomenda-se avaliação inicial de fundo de olho para classificar a diabética clínica, passando a ser seriada quando a gestante já é portadora de retinopatia diabética. Devem ser realizados exames ultra-sonográficos – antes da 20ª semana, para confirmação da idade gestacional; em torno de 25 semanas, na investigação de malformações e, a cada quatro ou seis semanas, para acompanhamento do desenvolvimento e do bem estar fetal, com ultrassom obstétrico, perfil biofísico fetal (PBF), dopplervelocimetria, índice de líquido amniótico (ILA) e evolução do grau placentário. O bem estar fetal deve ser avaliado pela contagem de movimentos fetais (MF) em três períodos diários de uma hora, pela cardiotocografia (CTG) diária na paciente internada e semanal na de ambulatório, pelo PBF e dopplervelocimetria das artérias uterinas, umbilical e cerebral fetal. Iniciada pela contagem MF e CTG a partir da 28ª semana, este exame deve ser complementado pelo PBF e Doppler, sempre que necessário (Rudge & Calderon, 2004).

De acordo com a revisão de Gabbe & Graves (2003), a cardiotocografia (CTG) sem esforço (basal) ainda é o exame mais utilizado para avaliação do bem estar fetal, realizada de uma a duas vezes por semana e complementada, quando necessário, pelo PBF. A contagem diária dos movimentos fetais deve ser considerada, por se tratar de técnica simples e de fácil execução, e a dopplervelocimetria é mais vantajosa no acompanhamento de gestantes diabéticas com complicações vasculares e crescimento fetal inadequado. Entretanto, os últimos resultados sobre dopplervelocimetria na gestação complicada pelo diabetes mostraram relação direta entre menor índice de vascularização placentária e resistência aumentada na artéria umbilical, independentemente do tipo do diabetes materno (Calderon, 2003).

Rudge et al.(1994b) analisaram os traçados da CTG anteparto de 84 gestantes diabéticas, gestacionais e clínicas, relacionados ao tipo de diabetes, à média glicêmica da gestação e ao prognóstico perinatal. Independentemente do tipo do diabetes, a média glicêmica maior ou igual a 120 mg/dL, ou inadequada, se relacionou à maior incidência de traçados anormais, identificando o comprometimento fetal. Pereira et al. (1997) apresentaram índices de especificidade superiores a 60% e valor preditivo negativo acima de 90% e consideraram o resultado normal da CTG como preditor da saúde neonatal nestas gestações de risco. A acurácia e a validade da CTG em garantir o bem estar fetal foram recentemente confirmadas em nosso serviço (Mascaro et al., 2002).

Sem dúvida, o controle metabólico materno parece ser o principal recurso para que a gestação complicada pelo diabetes se aproxime do termo, o parto se dê por via vaginal e que o recém-nascido seja saudável. Por outro lado, a segurança do bem estar do feto permite que a gravidez se prolongue ou, pelo menos, que medidas vitais ao recém-nascido possam ser tomadas até o nascimento (Rudge et al., 1994b; Yamamoto et al., 2000).

A amniocentese ainda continua atual para a decisão do feto comprometido em gestações pré-termo associadas ao diabetes. No exame do líquido amniótico, a relação L/E > 2 e a presença de PG, com relação PG/PI >1, confirmam maturidade pulmonar fetal e afastam o risco da síndrome do desconforto respiratório (SDR) (Rudge et al., 1996). A revisão de Gabbe & Graves (2003) não só reforça a utilidade da amniocentese nesta condição, como orienta a corticoterapia para acelerar a maturidade pulmonar. Nestes casos, o monitoramento dos níveis glicêmicos deve ser mais freqüente e, a dose de insulina, aumentada nos cinco dias iniciais do esquema de corticóide.

O momento do parto deve ser indicado pelo balanço entre os riscos de morte intra-uterina, de crescimento fetal exagerado pelo

prolongamento da gestação e de prematuridade. A preferência é pela via vaginal, exceção feita aos fetos com peso superior a 4500g, duas ou mais cesáreas prévias e comprometimento severo do bem estar fetal. Na indução do parto recomenda-se jejum, infusão de soro glicosado a 10%, prescrição de 1/3 da dose de insulina usada no dia anterior e controle rigoroso da glicemia materna. Deve ser iniciada a reposição de insulina regular, em doses intermitentes ou infusão contínua, sempre que os níveis glicêmicos forem superiores a 110mg/dL. Metade da dose de insulina usada antes da gestação deve ser reintroduzida no pós-parto para as portadoras de diabetes tipo 1. Esta dose diária deve ser ajustada gradualmente, conforme a quantidade de ingestão e os resultados das glicemias de controle. As diabéticas tipo 2 retornam com o hipoglicemiante oral e, as gestacionais, via de regra, não mais necessitam de insulina ou qualquer outro tipo de terapêutica. O aleitamento materno deve ser estimulado em todas as gestantes, independentemente do tipo de diabetes (Gabbe & Graves, 2003; Rudge & Calderon, 2004).

As diabéticas clínicas são orientadas para o retorno ao endocrinologista e as gestacionais devem se submeter ao TTG75g em quatro a seis semanas de puerpério, para confirmar ou afastar a possibilidade de diabetes clínico prévio à gestação. Nestas últimas, o risco do diabetes futuro deve ser considerado, recomendando-se a avaliação dos níveis glicêmicos a cada três anos. O planejamento familiar deve priorizar o menor número de filhos em menor intervalo de tempo nas diabéticas tipo 1 e a importância do controle glicêmico no período pré-gestacional. O método anticoncepcional mais usado continua sendo o preservativo; o dispositivo intra-uterino (DIU) está indicado em alguns casos bem controlados e selecionados e, as novas gerações de anticoncepcionais hormonais, nas portadoras de diabetes gestacional. Com a prole constituída, a laqueadura tubária deverá ser discutida (ADA, 2004; Rudge & Calderon, 2004).



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de todo avanço nos conhecimentos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos, a gestante diabética ainda tem risco muito elevado no Brasil. O último registro do DATASUS confirmou 75 óbitos maternos associados ao diabetes no Estado de São Paulo no ano de 1999, equivalente a uma razão de morte materna (RMM) específica de 5.162. Mesmo em serviços terciários, é complicação grave e o obituário perinatal é 10 vezes maior que o observado na população não-diabética (Rudge & Calderon, 2004). Impõe-se a implementação e a melhoria dos centros de referência e, sobretudo, a participação da classe médica. O investimento no diagnóstico, o tratamento adequado e o encaminhamento das gestantes para centros especializados deverão prevenir a morbimortalidade materna e perinatal decorrente da hiperglicemia no meio intra-uterino.

Independentemente da falta de consenso nos protocolos de rastreamento e diagnóstico, o importante é investigar a hiperglicemia em todas as gestantes de risco, ou seja, na presença de qualquer tipo de antecedente de diabetes, familiar, pessoal ou obstétrico. Desde que bem controladas, as portadoras de diabetes clínico poderão vislumbrar prognóstico semelhante ao de gestações normais. Finalizando, a instituição de programas educacionais deverá não só promover o bom resultado da gestação, como também, alterações no estilo de vida, desejáveis para o resto da vida destas mulheres.

## LEITURAS SUPLEMENTARES

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG-Committee Opinion nº 267. Exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2002;99:171–3.
2. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1999: Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl):1–30.
3. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S5–510.
4. Calderon IMP. Estudo morfométrico de vilosidades placentárias relacionado a níveis glicêmicos e dopplervelocimetria da artéria umbilical em gestações complicadas por hiperglicemia diária e diabete gestacional e clínico. [Tese de Livre Docência]. Botucatu (SP): Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, 2003.
5. Calderon IMP, Cunha NER. Repercussões de um programa de caminhada no metabolismo materno e prognóstico neonatal de gestações complicadas por diabete e hiperglicemia diária. *São Paulo Medical Journal* 2004 (no prelo).
6. Calderon IMP, Lima CP, Rudge MVC, Napoli GD, Jeckel Neto EA, Ramos MD. Relação entre a classificação clínica de White e a histopatologia das placentas de gestantes diabéticas. *RBGO* 2000;22:401–11.

7. Calderon IMP, Rudge MVC, Ramos MD, Peraçoli JC. Estudo longitudinal, bioquímico e histoquímico, de placentas de ratas diabéticas: relação com a macrosomia e o retardo de crescimento intra-uterino. *RBGO* 1999;21(2):91–8.
8. Damasceno DC, Volpato GT, Calderon IMP, Rudge MVC. Oxidative stress and diabetes in pregnant rats. *Anim Reprod Sci* 2002;72:235–42.
9. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102(4):857–68.
10. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(10):1862–8.
11. Kramer MS. Aerobic exercise for women during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2002*. Oxford: Update Software.
12. Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG. Diabetes mellitus. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002.p.1009–100.
13. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134–8.
14. Mascaro MS, Calderon IMP, Costa RAA, Maestá I, Bossolan G, Rudge MVC. Cardiotocografia anteparto e prognóstico perinatal em gestações complicadas pelo diabete: influência do controle metabólico materno. *RBGO* 2002;24(9):593–9.

15. Pereira BG, Faúndes A, Parpinelli MA, da Silva JCG. Percepção materna de movimentos fetais como método de avaliação da vitalidade fetal em gestantes diabéticas. *RBGO* 1999;21(10):579–84.
16. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(8):1246–9.
17. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Recomendações da 2ª Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(5):574–81.
18. Rudge MVC, Calderon IMP. Diabete Melito. In: Netto HC, ed. *Obstetrícia Básica*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2004. p.371–83.
19. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Brasil MAM, Peraçoli JC. Comparação de dois métodos de rastreamento do diabete na gestação. *RBGO* 1994a;16(6):203–5.
20. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Suetaki H, Sá ACJ, Cruz MA. Avaliação da vitalidade dos fetos de gestantes diabéticas: análise cardiotocográfica. *RBGO* 1994b;5(4):201–7.
21. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Maestá I, Sousa LMS, Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabete. *RBGO* 1995;17:26–32.
22. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Peraçoli JC, Souza LMS, Bossolan. Perfil fosfolipídico do líquido amniótico de gestantes diabéticas. *RBGO* 1996;18(10):785–98.

- 23.** Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LMSS. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes- a retrospective 10-year analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:108–12.
- 24.** 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.
- 25.** Yamamoto RM, Francisco RPV, Miyadahira S, Banduki Neto JD, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal em gestantes diabéticas: análise dos resultados neonatais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000;22:557–66.

# CAPÍTULO II

## **Fatores de risco para macrossomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia diária\***

\*Padronizado de acordo com as normas da RBGO

**Fatores de Risco para Macrossomia Fetal em Gestações  
Complicadas por Diabetes ou por Hiperglicemia Diária**

**Fetal Macrosomia Risk Factors in Pregnancies  
Complicated by Diabetes or Daily Hyperglycemia**

Luciane Teresa Rodrigues Lima Kerche, Iracema de Mattos  
Paranhos Calderon, Joécio Francisco Abbade, Roberto Antonio  
Araújo Costa, Marilza Vieira Cunha Rudge

Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp  
Depto de Ginecologia e Obstetrícia

**Correspondência:**

Luciane Teresa Rodrigues Lima Kerche  
Rua Pedro Delmanto, 376 Jd. Paraíso  
CEP 18610-490 – Botucatu/SP

## RESUMO

Objetivo – Identificar fatores de risco para a macrossomia fetal na população de gestantes portadoras de diabetes ou hiperglicemia diária.

Método – Estudo retrospectivo, tipo caso-controle, incluindo 803 pares de mães e recém-nascidos desta população específica, distribuídos em dois grupos – macrossômicos (casos, n = 242) e não-macrossômicos (controles, n = 561). Foram comparadas variáveis relativas à idade, paridade, peso e índice de massa corporal (IMC), ganho de peso (GP), antecedentes de diabetes, hipertensão arterial e tabagismo, tipo e classificação do diabetes e indicadores do controle glicêmico no terceiro trimestre. As médias foram avaliadas pelo teste F e as variáveis categorizadas foram submetidas à análise univariada, utilizando-se o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Os resultados significativos foram incluídos no modelo de regressão múltipla, para identificação do risco independente de macrossomia, considerando-se OR, IC95% e valor de p. Para todas as análises foi estabelecido o limite de significância estatística de 5% ( $p < 0,05$ ).

Resultados – Observou-se associação significativa entre macrossomia e GP > 16kg, IMC = 25kg/m<sup>2</sup>, antecedentes pessoais, obstétricos e, especificamente, o de macrossomia, classificação nos grupos de Rudge (IB e IIA + IIB), média glicêmica (MG)  $\geq 120$ mg/dL e média de glicemia pós-prandial (MPP)  $\geq 130$ mg/dL no terceiro trimestre. Na análise de regressão múltipla, o GP > 16kg (OR = 1,79; IC95% = 1,23 — 1,60), o IMC = 25kg/m<sup>2</sup> (OR = 1,83; IC95% = 1,27 — 2,64), o antecedente pessoal de diabetes (OR = 1,56; IC95% = 1,05 — 2,31) e de macrossomia (OR = 2,37; IC95% = 1,60 — 3,50) e a MG  $\geq 120$ mg/dL no terceiro trimestre (OR = 1,78; IC95% = 1,13 — 2,80) confirmaram risco independente para macrossomia nestas gestações de risco.

Conclusão – O GP > 16Kg, o IMC  $\geq 25$ Kg/m<sup>2</sup>, a MG  $\geq 120$ mg/dL no terceiro trimestre e a presença de antecedentes pessoal de diabetes ou de macrossomia foram identificados como fatores de risco para macrossomia fetal em gestantes portadoras de diabetes ou de hiperglicemia diária.

Palavras-chave – Diabetes e gravidez. Hiperglicemia diária. Fatores de risco. Macrossomia fetal.



## INTRODUÇÃO

A macrossomia fetal é definida por peso ao nascimento igual ou superior a 4000g. De forma alternativa, considera-se o peso fetal relacionado à idade gestacional, classificando os recém-nascidos em pequenos (PIG), com peso inferior ao 10º percentil; adequados (AIG), peso entre o 10º e o 90º percentil, e grandes para a idade gestacional (GIG), os de peso superior ao 90º percentil. Nesta última categoria estão caracterizados os macrossômicos<sup>1</sup>.

O critério de peso não relacionado à idade gestacional é de fácil determinação, mas pode resultar em erro, por não contemplar os recém-nascidos com idade inferior a 37 semanas. A adequação do peso à idade gestacional evita tal problema, mas as variações no fenótipo, na antropometria e na composição corporal dos fetos macrossômicos podem influenciar esta classificação, tornando-a inapropriada<sup>2</sup>.

A macrossomia pode ser constitucional (ou simétrica), resultado do genoma fetal e dos fatores ambientais que estimulam o crescimento. Neste caso, o feto é proporcionalmente grande, com risco potencial de tocotraumatismo. A macrossomia metabólica (ou assimétrica) está associada ao crescimento fetal acelerado, comumente observado em mulheres portadoras de diabetes com inadequado controle glicêmico. Caracteriza-se por organomegalia e desproporção entre cabeça e tronco fetal – a circunferência craniana é menor, com aumento no diâmetro bi-acromial, na circunferência abdominal e na porcentagem de gordura corporal, características que, classicamente, relacionam-se a tocotraumatismo materno e fetal<sup>2,3</sup>.

O índice ponderal, obtido pela relação  $[\text{peso}(\text{g}) / \text{altura}(\text{cm})^3] \times 100$ , é utilizado para diferenciar o crescimento fetal simétrico do assimétrico. Valores acima do 97º percentil, em qualquer idade gestacional, ou iguais ou superiores a  $2,98\text{g}/\text{cm}^3$ , no termo da gestação, confirmam o recém-nascido assimétrico, independentemente de raça ou sexo. É importante ressaltar que este índice não confirma o crescimento fetal exagerado, mas apenas diferencia simetria de assimetria. Por esta razão, deve ser empregado sempre em associação aos critérios de definição da macrossomia<sup>3</sup>.

A macrossomia fetal tem interesse clínico, por representar risco elevado de morbimortalidade materna e perinatal. A mortalidade se associa em 0,49% e a morbidade pode atingir cifras de 11,4%, decorrentes de morte intra-útero, asfixia perinatal, polidrâmnio, rotura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro e parto distócico, com distócia de ombro e traumas esqueléticos, como a fratura de clavícula e/ou a paralisia de Erbs<sup>4,5</sup>. No período neonatal, os macrossômicos têm frequência aumentada de hipoglicemia, hiperbilirubinemia, hipocalcemia, síndrome do desconforto respiratório e cardiomiopatia hipertrófica que, associadas à prematuridade, favorecem a morte perinatal<sup>6</sup>. Os efeitos tardios da macrossomia e da alteração metabólica do meio intra-uterino incluem obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 na vida adulta<sup>7,8</sup>.

A hipertensão gestacional, o aumento nos índices de cesárea, eletiva ou de emergência, os traumas e infecções no canal de parto, as hemorragias e as retenções placentárias, decorrentes da atonia uterina, são complicações maternas, comumente associadas à macrossomia fetal<sup>9</sup>.

A prevalência da macrosomia depende do critério utilizado e da população estudada. Os recém-nascidos com peso igual ou superior a 4000g correspondem a 10% e, aqueles com 4500g ou mais, a 1% da população geral. A macrosomia é característica comum em mulheres multíparas, com idade mínima de 30 anos, maior estatura e índice elevado de massa corpórea, além da presença de antecedentes familiares de diabetes e obstétricos de macrosomia fetal, de intolerância à glicose ou diabetes, no pós-parto e nos fetos do sexo masculino<sup>4</sup>.

Em estudos populacionais, a prevalência de macrosomia foi confirmada em 5,3% da população geral, em 15,4% das gestações serotinas e em 10% dos casos de obesidade mórbida<sup>11</sup>. Especificamente associada ao diabetes, as cifras variam de 28,5<sup>10</sup> até 48,8%<sup>11</sup>. Em nosso meio, a presença de diabetes ou de alterações no perfil glicêmico contribuíram, de modo significativo, para a macrosomia fetal<sup>12</sup>.

A hiperglicemia materna resulta em hiperglicemia fetal, com conseqüente aumento na produção de insulina, determinando hipertrofia e hiperplasia das células  $\beta$ -pancreáticas. A insulina é o hormônio do crescimento; a glicose, o aporte energético para o desenvolvimento do feto. O estado de hiperinsulinismo e excesso de glicose no meio intra-uterino, comum nas gestações complicadas pelo diabetes, favorecem a organomegalia e a macrosomia fetal<sup>2</sup>. Além disso, o aporte excessivo de glicose, aminoácidos e lipídios do compartimento materno é repassado integralmente ao feto, estimulando o aumento de peso do recém-nascido<sup>13</sup>.

Apesar das evidências de que a hiperglicemia materna é fator determinante do crescimento fetal, os combustíveis adicionais, triglicérides, aminoácidos, ácidos graxos livres e cetonas, a própria insulina, alguns hormônios, os fatores de crescimento "insulin like" (IGFs) e a leptina,

também foram reconhecidos como agentes causais do desenvolvimento fetal exagerado<sup>13,14</sup>.

Ao contrário da insulina livre, o complexo insulina-anticorpo antiinsulina pode atravessar a placenta e, teoricamente, influenciar o desenvolvimento do feto<sup>15</sup>. Outros autores não encontraram relação entre os níveis de anticorpos antiinsulina no sangue materno ou no cordão, com o peso fetal<sup>16</sup>. O hormônio lactogênio placentário humano, sintetizado e secretado pelo sinciotrofoblasto, estimula a produção de IGF I no feto<sup>8</sup>. Além disso, possui atividade semelhante ao hormônio do crescimento, mobilizando estoques de lipídios e deixando a glicose materna disponível para o metabolismo fetal.

Os fatores de crescimento semelhantes à insulina, IGF I e IGF II, constituem um sistema de peptídeos, com 30% de sua estrutura semelhante à da pró-insulina. Aproximadamente 80% dos IGFs no plasma estão ligados a carreadores protéicos específicos, os IGFBP do tipo 3. Esses fatores de crescimento se associam ao aumento de peso do recém-nascido por ação no crescimento fetal e modificação da função placentária, especialmente relacionada à transferência de substratos<sup>2,8,17</sup>. A insulina dificulta a expressão genética dos IGFBPs e, em decorrência, a presença de níveis elevados de IGFBPs no Diabetes mellitus<sup>8</sup>. A insulinopenia e a hiperglicemia no diabetes tipo 1, são seguidas pelo incremento da proteólise de IGFBP-3 e aumento nos níveis de IGF I. Esse efeito pode ser revertido por insulino-terapia adequada e conseqüente normoglicemia<sup>17</sup>.

A leptina, denominação que vem da palavra grega leptos (magro), tem ação central e periférica. A ação central ou hipotalâmica regula o apetite por diminuição da ingestão alimentar, sinalizando um estado de saciedade e aumentando o gasto metabólico. Assim, estimula a

perda de peso e de tecido adiposo. Sua ação periférica resulta em incremento da lipólise e da utilização de glicose pelos tecidos, por ação direta nas células  $\beta$  pancreáticas, dependente de receptores celulares específicos<sup>18,19</sup>.

O papel da leptina no crescimento fetal ainda não está definido. Alguns resultados não comprovaram a concentração materna de leptina como marcador preciso do crescimento fetal. Outros demonstraram relação direta da leptina do cordão umbilical com o peso e o índice ponderal do feto, sugerindo influência da leptina placentária no crescimento fetal. Níveis elevados desta substância foram observados em crianças obesas, no sangue de cordão de recém-nascidos macrossômicos assimétricos e nos filhos de mulheres portadoras de diabetes, clínico ou gestacional. Um mecanismo de resistência à ação da leptina pode estar envolvido na patogênese da macrossomia fetal<sup>3,18,19</sup>.

A literatura é controversa e ainda não definiu o verdadeiro papel dos vários fatores envolvidos na gênese desta complicação. O antecedente de macrossomia, a multiparidade, a altura materna elevada, o ganho de peso excessivo durante a gestação, a origem étnica, o pós-datismo e o trabalho de parto prolongado foram associados ao risco de macrossomia fetal<sup>4,8</sup>. Estudo recente, avaliando gestantes brasileiras, relacionou o índice de massa corporal (IMC) superior a 25Kg/m<sup>2</sup> ao risco aumentado de macrossomia fetal<sup>20</sup>.

Vários estudos sugerem que, a despeito da normoglicemia, a macrossomia é mais comum em gestações complicadas pelo diabetes. Outros reforçam a validade do controle rigoroso da hiperglicemia materna, para prevenir o excesso de peso nos recém-nascidos de mães diabéticas<sup>6,11,19</sup>. Também, não está definido o período da gravidez em que a hiperglicemia materna teria maior impacto sobre os resultados perinatais.

Na opinião de alguns, o adequado controle glicêmico no início da gestação, ou mesmo na pré-concepção, seria capaz de diminuir a incidência de macrossomia<sup>10,22</sup>. Apesar destes achados e do risco cinco vezes maior nos casos de hiperglicemia no primeiro trimestre da gestação<sup>23</sup>, outros autores observaram relação direta entre controle glicêmico inadequado no terceiro trimestre e macrossomia fetal<sup>6,21</sup>.

Um estudo retrospectivo de 315 recém-nascidos macrossômicos evidenciou que 17,6% das mães tinham alterações no teste oral da tolerância à glicose (TTG<sub>100g</sub>) e no perfil glicêmico (PG). Estas gestantes pertenciam ao grupo IIB de Rudge, caracterizadas como portadoras de diabetes gestacional ou clínico. Entretanto, 45,6% das mães destes recém-nascidos tinham resposta alterada apenas no PG e TTG<sub>100g</sub> normal (grupo IB de Rudge)<sup>12</sup>. Neste grupo estão as portadoras de hiperglicemia diária<sup>24</sup>, que tiveram diminuição gradual na proporção de macrossomia, à medida que uma dieta exclusiva foi introduzida e a insulino-terapia foi associada para o controle da hiperglicemia materna<sup>6</sup>. Tais resultados reforçam a validade de se confirmar a hiperglicemia materna, independentemente do teste diagnóstico e da presença de diabetes gestacional, e a estreita relação entre macrossomia e hiperglicemia do meio intra-uterino.

Apesar da origem multifatorial, a macrossomia ainda é a complicação mais comum dos filhos de mães diabéticas, o que justifica sua característica de marcador indireto da qualidade do controle glicêmico materno nestas gestações de risco<sup>6,21</sup>. Assim, foi objetivo deste trabalho identificar fatores de risco para a macrossomia fetal na população de gestantes portadoras de diabetes ou de hiperglicemia diária, atendidas no Serviço de Diabetes e Gravidez da Faculdade de Medicina de Botucatu–Unesp. De maneira indireta, pretendeu-se avaliar o protocolo terapêutico utilizado neste Serviço.

## SUJEITOS E MÉTODO

### LOCAL E DESENHO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo, tipo caso-controle, realizado a partir do banco de dados do Serviço de Diabetes e Gravidez do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu–Unesp. Foram considerados recém-nascidos macrossômicos (casos) e não-macrossômicos (controles), filhos de gestantes portadoras de diabetes clínico (tipo 1 e 2) e gestacional<sup>7</sup> e de hiperglicemia diária<sup>21,24</sup>.

### TAMANHO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se a frequência de 37,8% de macrossomia entre gestantes portadoras de diabetes (gestacional ou clínico) ou hiperglicemia diária<sup>21</sup>, o risco relativo (OR) de 1,61 para macrossomia em gestantes com IMC > 25Kg/m<sup>2</sup><sup>20</sup>, o poder estatístico de 80% e o limite de significância de 5%. Estas definições foram registradas no software Epi-Info® que, na proporção de um caso para dois controles (1:2), determinou o tamanho amostral mínimo de 232 casos e 464 controles.

### SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Foram considerados recém-nascidos vivos de gestantes atendidas nesse serviço, no período de 1º de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2003. Selecionou-se, de modo consecutivo e retrospectivo, um caso para dois controles, até o número necessário para o tamanho amostral, considerando-se 10% de eventual perda de dados. Foram excluídos os casos de gemelaridade, malformações e idade gestacional inferior a 28 semanas. Ao final deste processo, foram avaliados 242 recém-nascidos macrossômicos (casos) e 561 não-macrossômicos (controles).

## GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os casos e os controles foram definidos pelo critério de peso dos recém-nascidos relacionado à idade gestacional, considerando-se a classificação do Serviço de Neonatologia da FMB-Unesp<sup>1</sup>. Assim, foram constituídos dois grupos experimentais:–

- Macrossômicos (casos) – 242 recém-nascidos de peso corporal superior ao percentil 90.
- Não-macrossômicos (controles) – 561 recém-nascidos de peso corporal entre os percentis 10 e 90.

## CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

- Idade materna – em anos completos, categorizada em menor ou igual e maior que 25 anos<sup>7</sup>.
- Paridade – relacionada ao número de partos anteriores, classificada em zero, de um a dois e maior ou igual a três.
- Ganho de peso (GP) gestacional – calculado em Kilogramas (Kg), pela diferença dos pesos corporais prévio e do final da gestação, classificado em menor que 8 Kg, de 8 a 16Kg e maior que 16Kg<sup>20</sup>.
- Índice de massa corporal (IMC) pré-gravídico – calculado pela relação peso/altura<sup>2</sup>, classificada em menor que 18,5Kg/m<sup>2</sup>, de 18 a 25Kg/m<sup>2</sup> e maior ou igual a 25Kg/m<sup>2</sup><sup>20</sup>.
- Antecedentes de diabetes – considerados os familiares, pessoais e obstétricos, isolados ou em associação<sup>21</sup>.
- Antecedentes de macrosomia – confirmação (sim) ou negativa (não) de recém-nascido com peso superior a 4000g na anamnese de admissão do pré-natal.
- Tipo de diabetes – relacionado ao momento do diagnóstico, prévio (diabetes clínico) ou durante a gestação (diabetes gestacional)<sup>7</sup>.



- Grupos de Rudge – considerada a classificação nos grupos IB (hiperglicemia diária – TTG<sub>100g</sub> normal e PG alterado); IIA (TTG<sub>100g</sub> alterado e PG normal) e IIB (TTG<sub>100g</sub> e PG alterados)<sup>21,24</sup>.
- Média glicêmica (MG) – em mg/dL, calculada pela média aritmética das glicemias plasmáticas avaliadas em todos os perfis glicêmicos realizados no terceiro trimestre da gestação, classificada como adequada (MG < 120mg/dL) e inadequada (MG ≥ 120mg/dL)<sup>21</sup>.
- Média glicêmica de jejum (MGJ) – em mg/dL, calculada pela média aritmética das glicemias plasmáticas de jejum avaliadas em todos os perfis glicêmicos realizados no terceiro trimestre da gestação, classificada como normal (MG < 90mg/dL) e alterada (MG ≥ 90mg/dL)<sup>21</sup>.
- Média glicêmica pós-prandial (MPP) – em mg/dL, calculada pela média aritmética das glicemias plasmáticas pós-prandiais avaliadas em todos os perfis glicêmicos realizados no terceiro trimestre da gestação, classificada como normal (MG < 130mg/dL) e alterada (MG ≥ 130mg/dL)<sup>21</sup>.
- Uso de insulina – presença (sim) ou ausência (não) de terapêutica insulínica, independentemente da dose administrada.
- Hipertensão arterial – presença (sim) ou ausência (não) de qualquer tipo de hipertensão arterial associada à gestação em estudo.
- Tabagismo – confirmação (sim) ou negativa (não) do hábito de fumar, considerando-se o mínimo de cinco cigarros por dia.

#### COLETA E PROCESSAMENTO DOS DADOS

As informações foram obtidas do banco de dados do Serviço de Diabetes e Gravidez e da revisão dos prontuários médicos e registradas em protocolo desenvolvido especificamente para o estudo.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizou-se o pacote estatístico SPSS for windows®. A comparação das variáveis maternas quantitativas entre os grupos foi feita por análise de variância, empregando-se o teste F. Os fatores de risco foram identificados por análise univariada, que comparou as variáveis categorizadas pelo teste do qui-quadrado. Os resultados significativos desta análise foram incluídos no modelo de regressão múltipla, onde os valores de odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC) a 95% e respectivo p confirmaram o risco independente de algumas variáveis no desfecho de macrossomia nessa população específica de gestantes. Para todos os valores observados adotou-se 5% como limite de significância estatística ( $p < 0,05$ ).

### ASPECTOS ÉTICOS

Com esta súmula – *pretendese com este estudo avaliar a qualidade do protocolo de tratamento do Serviço de Diabete e Gravidez do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp. Para tanto, será desenvolvido um estudo retrospectivo, tipo caso-controle e considerado o desfecho macrossomia, repercussão mais comum dos filhos de mães diabéticas. Como fatores de risco serão comparados, além das características próprias das gestantes, o tipo do diabete, a classificação nos grupos de Rudge, incluindo a hiperglicemia diária, a qualidade do controle glicêmico materno no terceiro trimestre da gestação e a necessidade de insulina entre grupos de gestantes que deram à luz recém-nascidos macrossômicos (casos) e não-macrossômicos (controles). De maneira indireta, este estudo deverá identificar alguns pontos do protocolo de tratamento que, revistos e modificados, contiveram a ocorrência de macrossomia fetal nas portadoras de diabete ou hiperglicemia diária, o projeto original foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da FMB-Unesp, que o aprovou em 1º de setembro de 2003 (anexo 1).*

## RESULTADOS

Os resultados apresentados a seguir referem-se à avaliação de 803 pares de mães e recém-nascidos, distribuídos em dois grupos, de acordo com a classificação de peso ao nascimento, macrossômicos (casos, n= 242) e não-macrossômicos (controles, n = 561).

As características pessoais das mães dos recém-nascidos dos grupos de casos e de controles estão na tabela 1. A idade materna média de 29 anos não foi diferente entre os grupos. As médias de paridade (1,75 vs 1,47), de peso corporal (74,31 vs 70,28) e índice de massa corporal (IMC) (29,25 vs 28,24) pré-gravídicos, de peso final (87,51 vs 81,24) e de ganho de peso (GP) gestacional (13,42 vs 11,92) maternos foram estatisticamente maiores nos casos, diferenciando-os dos controles.

Não se comprovou diferença estatística na avaliação das faixas etárias iguais ou superiores a 25 anos, da paridade mínima de três filhos, da presença de síndromes hipertensivas ou do hábito de fumar entre as mães dos grupos avaliados. Comparadas aos controles, maior proporção de mães de recém-nascidos macrossômicos (casos) tinha IMC pré-gravídico mínimo de 25kg/m<sup>2</sup> (77,8 vs 66,3%) e apresentou GP maior que 16kg (31,0 vs 21,7%). Além disso, o percentual de mães com antecedentes pessoais e obstétricos foi significativamente maior no grupo dos recém-nascidos macrossômicos, respectivamente 28,8 e 52,1%. Avaliada de forma isolada, a macrossomia fetal em gestações anteriores também foi mais freqüente no grupo de casos (30,4%) que nos controles (15,3%) (tabela 2).

O tipo do diabetes materno não interferiu na ocorrência de recém-nascidos macrossômicos. Entretanto, a classificação nos grupos de Rudge diferenciou a população de mães de macrossômicos e não-macrossômicos – a proporção de gestantes classificadas como IB

(hiperglicemia diária) foi menor no grupo de recém-nascidos macrossômicos (39,3 vs 47,4%) e, de modo contrário, o percentual de mães classificadas como IIA e IIB foi maior no grupo dos casos (60,7 vs 52,6%) (tabela 3).

As médias glicêmicas maternas avaliadas no terceiro trimestre da gestação – total (MG), de jejum (MGJ) e pós-prandial (MPP), e a necessidade de insulina também estão apresentadas na tabela 3. A MGJ, no limite de 90mg/dL, e o uso de insulina não diferenciaram os grupos de recém-nascidos macrossômicos e não-macrossômicos. A porcentagem de gestantes com MG inadequada, igual ou maior que 120mg/dL, representou 22,4% dos casos e 11,1% dos controles. Além disso, maior proporção de mães com MPP no limite mínimo de 130mg/dL foi confirmada no grupo de recém-nascidos macrossômicos (27,4 vs 19,8%). Estas diferenças foram estatisticamente significativas.

Entre as variáveis que diferenciaram estatisticamente os casos dos controles, cinco delas confirmaram risco independente para macrossomia fetal nas gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia diária – GP materno superior a 16kg (OR = 1,79 e IC95% = 1,23 — 1,60), IMC pré-gravídico maior que 25kg/m<sup>2</sup> (OR = 1,83 e IC95% = 1,27 — 2,64), antecedente pessoal de diabetes (OR = 1,56 e IC95% = 1,05 — 2,31) ou de macrossomia (OR = 2,37 e IC95% = 1,60 — 3,50) e MG no terceiro trimestre igual ou superior a 120mg/dL (OR = 1,78 e IC95% = 1,13 — 2,80) (Figura 1).

Tabela 1 – Média ( $\mu$ ) e desvio padrão ( $\sigma$ ) relacionados à idade, paridade, peso corporal pré e do final da gestação, ganho de peso (GP) gestacional e índice de massa corporal (IMC) pré-gravídico de gestantes nos grupos de recém-nascidos macrossômicos (casos) e não-macrossômicos (controles).

	MACROSSÔMICOS		NÃO-MACROSSÔMICOS		p
	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	
Idade (anos)	29,69	6,26	29,19	7,14	0,348
Paridade*	1,75	1,61	1,47	1,47	0,016
Peso pré (Kg)*	74,31	17,03	70,28	16,30	0,002
Peso final (Kg)*	87,51	17,23	81,24	16,38	0,000
GP gestacional (Kg)*	13,42	7,40	11,92	6,53	0,000
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	29,25	6,27	28,24	6,25	0,040

\*p < 0,05 – diferença significativa entre os grupos.

Tabela 2 – Número (n) e porcentagem (%) de gestantes categorizadas por idade, paridade, ganho de peso (GP) gestacional, índice de massa corporal (IMC) pré-gravídico e presença de antecedentes de diabetes, hipertensão arterial e tabagismo nos grupos de recém-nascidos macrossômicos (casos) e não-macrossômicos (controles).

	MACROSSÔMICOS		NÃO-MACROSSÔMICOS		p
	n	%	n	%	
Idade = 25a	173	71,5	372	66,3	0,086
Paridade = 3	54	22,4	112	20,0	0,136
GP > 16Kg*	70	31,0	110	21,7	0,020
IMC = 25Kg/m <sup>2</sup> *	182	77,8	356	66,3	0,003
Qualquer antecedente	214	29,7	506	70,3	0,262
Antecedente familiar	182	28,9	448	71,1	0,073
Antecedente pessoal*	69	28,8	108	19,4	0,003
Antecedente obstétrico*	125	52,1	217	39,0	0,000
Macrossomia prévia*	73	30,4	85	15,3	0,000
Hipertensão arterial	85	35,0	178	31,7	0,126
Tabagismo	37	15,3	97	17,3	0,278

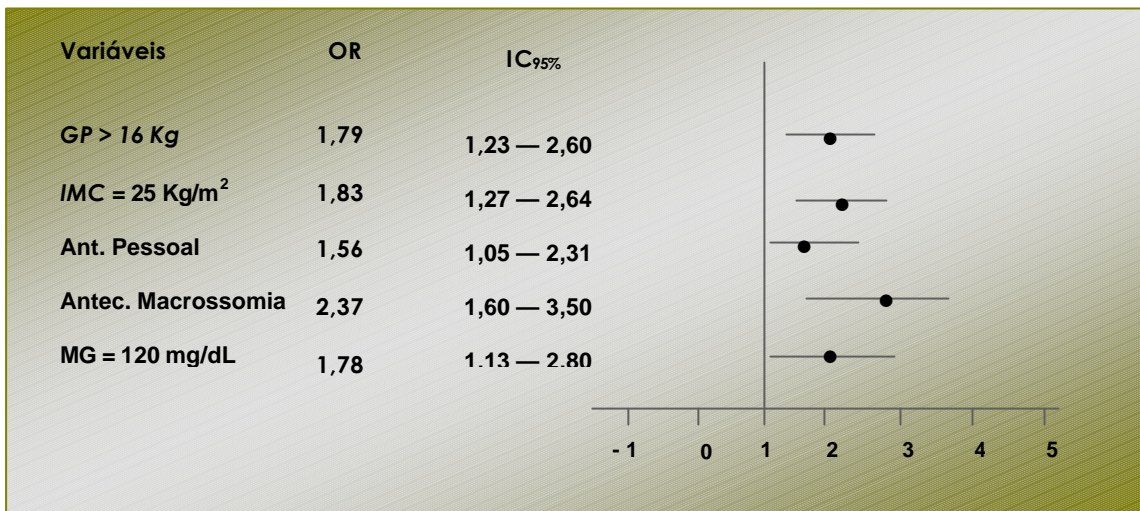
\*p < 0,05 – diferença significativa entre os grupos.

Tabela 3 – Número (n) e porcentagem (%) de gestantes categorizadas por tipo de diabetes, grupos de Rudge, média glicêmica (MG) total e das glicemias de jejum (MGJ) e pós-prandial (MPP) no terceiro trimestre e uso de insulina nos grupos de recém-nascidos macrossômicos (casos) e não-macrossômicos (controles).

	MACROSSÔMICOS		NÃO-MACROSSÔMICOS		p
	n	%	n	%	
Diabetes gestacional	76	51,7	181	61,4	0,050
Diabetes clínico	71	48,3	114	38,6	0,050
Grupo IB*	95	39,3	266	47,4	0,030
Grupo IIA + IIB*	147	60,7	295	52,6	0,030
MG = 120mg/dL*	54	22,4	62	11,1	0,000
MGJ = 90mg/dL	114	47,3	232	41,4	0,069
MPP = 130mg/dL*	66	27,4	111	19,8	0,012
Insulina	110	45,5	218	39,9	0,085

\*p < 0,05 – diferença significativa entre os grupos.

Figura 1 – Representação gráfica dos fatores de risco independente para a ocorrência de macrossomia, com os respectivos valores de odds ratio (OR), intervalo de confiança a 95% (IC95%) e significância estatística (p).





## DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho confirmaram o ganho de peso (GP) e o índice de massa corporal (IMC) maternos, a presença de antecedente pessoal de diabetes ou de macrosomia e a média glicêmica (MG) mantida no terceiro trimestre como fatores de risco para a macrosomia fetal em gestantes portadoras de diabetes ou hiperglicemia diária. O GP > 16Kg, o IMC pré-gravídico  $\geq 25\text{Kg/m}^2$  e a MG  $\geq 120\text{mg/dL}$  no terceiro trimestre representaram risco de quase duas vezes; ter antecedente pessoal de diabetes significou risco equivalente a uma vez e meia e ter um filho macrossômico correspondeu a risco de quase duas vezes e meia para a ocorrência de macrosomia nesta população de gestantes.

Neste trabalho, as mães de recém-nascidos macrossômicos (casos) apresentaram características diferentes daquelas com neonatos de peso adequado (controles). Ainda que de idade equivalente, as gestantes do grupo dos casos tinham mais filhos e maior peso inicial, o IMC pré-gravídico foi mais elevado e o GP durante a gestação foi mais acentuado. Estes resultados já foram amplamente demonstrados em estudos prévios, relacionando macrosomia fetal com características de gestantes de baixo risco ou portadoras de diabetes<sup>12,20,25</sup>.

Independentemente dos níveis de glicose, a obesidade materna se associa à queda na sensibilidade à ação periférica da insulina e conseqüente hiperinsulinemia que, incrementadas por níveis elevados de lipídios e triglicérides, favorecem a macrosomia fetal<sup>26</sup>. A influência da obesidade materna no crescimento fetal ocorre em períodos tardios da gestação, coincidindo com o incremento no depósito de lipídios e a proliferação dos adipócitos fetais no terceiro trimestre. Em decorrência, estabeleceu-se a relação direta entre obesidade materna e crescimento

fetal exagerado<sup>27</sup>. Estudo específico com gestantes brasileiras evidenciou que aproximadamente 25% delas estavam acima do peso ideal na época da concepção e relacionaram o sobrepeso e a obesidade com macrossomia fetal, diabetes gestacional e desordens hipertensivas maternas<sup>20</sup>.

A macrossomia é o resultado adverso mais comumente observado nas gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia diária<sup>6,12,21</sup>. Tal condição é geralmente associada a controle glicêmico inadequado, mas algumas características maternas, tais como idade, multiparidade, obesidade, antecedentes de diabetes e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional, também podem contribuir para este desvio do crescimento fetal<sup>6,21</sup>. No presente trabalho, a macrossomia fetal foi diretamente relacionada ao fenótipo materno, à qualidade do controle glicêmico no terceiro trimestre e a antecedentes pessoais de diabetes e de recém-nascidos macrossômicos. Por outro lado, não dependeu da idade e da paridade maternas, dos antecedentes familiares e do tipo do diabetes, além de não se relacionar a valores específicos de glicemias, de jejum e pós-prandial no terceiro trimestre, e ao uso de insulina durante a gestação. Também, não se confirmou influência da hipertensão arterial, em suas mais variadas formas, e do hábito de fumar sobre a ocorrência de macrossomia fetal.

Algumas variáveis não foram comparadas, pela característica retrospectiva do estudo. O diabetes gestacional foi diagnosticado a partir da 24<sup>a</sup> – 28<sup>a</sup> semanas e, longe do ideal, as portadoras de diabetes clínico procuraram o serviço mais tardiamente. Assim, nem todas as mães tinham as médias glicêmicas e as glicemias de jejum e pós-prandial do primeiro e segundo trimestres. A análise destes parâmetros foi limitada pelo número reduzido de amostras, insuficientes para conferir poder estatístico. A raça das gestantes também não foi comparada – a heterogeneidade racial da

população brasileira e a descrição não-uniforme, decorrente da impressão de vários observadores, seriam fatores confundidores, incorrendo em viés nos resultados.

A idade e a paridade maternas não representaram risco para a macrossomia fetal. Estes dados já foram confirmados anteriormente, em trabalho específico de gestantes portadoras de diabetes tipo 1<sup>11</sup>. Estudo descritivo, avaliando 315 recém-nascidos macrossômicos de nosso Serviço, constatou que 60,6% das mães tinham mais de 25 anos de idade, a despeito da presença de diabetes ou de hiperglicemia diária<sup>12</sup>. A idade superior a 25 anos representa risco para a ocorrência de diabetes gestacional<sup>7</sup> e a multiparidade é característica natural de mulheres com idade mais avançada, mais vulneráveis ao diabetes clínico tipo 2 ou ao diabetes gestacional, o que favorece o crescimento fetal exagerado<sup>7,14</sup>. De acordo com os resultados aqui obtidos, a macrossomia deve estar relacionada à associação de todos estes fatores e, não necessariamente, ao risco independente da idade e da paridade maternas.

A hipertensão gestacional e o aumento nos índices de cesárea, eletiva ou de emergência, são complicações maternas, comumente associadas à macrossomia fetal<sup>9,11</sup>. Em contrapartida, a presença de síndrome hipertensiva, associada a alterações vasculares maternas e placentárias, induz à restrição do crescimento intra-uterino e, de certa forma, seria um fator protetor para o crescimento fetal exagerado. Este mesmo raciocínio é válido para as alterações vasculares decorrentes do hábito de fumar. Estudo em portadoras de diabetes tipo 1 observou relação direta e significativa entre ausência de tabagismo e macrossomia fetal. Entretanto, não diferenciou a frequência de hipertensão gestacional e de pré-eclâmpsia entre mães de recém-nascidos macrossômicos e não-macrossômicos<sup>11</sup>. Os resultados deste trabalho não demonstraram qualquer influência, favorável ou prejudicial, das várias formas de

hipertensão arterial e do tabagismo sobre o peso do recém-nascido. Isto pode ser explicado pela menor proporção de mães tabagistas e de portadoras dos vários tipos de hipertensão associados à gestação nos casos avaliados.

As análises uni e multivariadas, desenvolvidas neste estudo, também não evidenciaram dependência entre antecedente familiar de diabetes e macrossomia fetal. A ADA<sup>7</sup> orienta que a presença de diabetes em parentes de primeiro grau, pai, mãe e irmãos, representaria risco para o diabetes gestacional. No protocolo do Serviço são considerados, além destes, avós, primos e tios diretos (irmãos dos pais)<sup>6,14</sup>. A inclusão dos parentes de segundo grau deve ter influenciado na comparação dessa variável. Ainda, as dificuldades das gestantes em fornecer corretamente as informações, como nos casos de adoção ou quando referem familiares sem parentesco genético, sub ou superestimam os antecedentes familiares, interferindo nos resultados.

Os antecedentes obstétricos e pessoais de diabetes foram relacionados à macrossomia fetal na análise univariada. Apesar disso, quando associados a outras variáveis na análise multivariada, somente a macrossomia prévia (OR = 2,37) e a referência de diabetes ou hiperglicemia diária em gestações anteriores (OR = 1,56) confirmaram-se como fatores preditores para este desfecho. Merece destaque o risco aumentado para a recorrência de macrossomia aqui observado. Em outras palavras, a mãe de um filho macrossômico tem duas vezes e meia mais chance de ter outro filho com esta complicação.

Alguns fatores devem ser considerados na explicação desse resultado. A influência do genótipo fetal, presente em gestações subsequentes de um mesmo casal é característica responsável por aproximadamente 15% das variações no peso ao nascimento, com papel

predominante no início da gestação<sup>2</sup>. Neste período desenvolvem-se os tecidos não-dependentes de insulina, em especial, os ossos longos, determinando variações nos padrões do crescimento fetal<sup>27</sup>. Além disso, o critério de inclusão ao estudo, gestantes portadoras de diabetes ou hiperglicemia diária<sup>6,21</sup>, facilita a persistência de alterações metabólicas no meio intra-uterino em gestações sucessivas, contribuindo para a recorrência do crescimento fetal exagerado.

A literatura tem reforçado a idéia de que a hiperglicemia de intensidade variada, a despeito da confirmação do diabetes gestacional, está envolvida na determinação do peso ao nascimento<sup>6,21</sup>. A hiperglicemia diária, identificada por alterações no perfil glicêmico, foi confirmada em 62,4% e o diabetes gestacional, diagnosticado por alterações no TTG<sub>100g</sub>, correspondeu a apenas 15,5% do total de mães de 315 recém-nascidos macrossômicos avaliados em nosso Serviço<sup>12</sup>. O estudo populacional HAPO (hyperglycemia and adverse pregnancy outcome), ainda em desenvolvimento, alerta para a interação da hiperglicemia de graus variados com o prognóstico perinatal adverso, incluindo aumento das taxas de cesárea, macrossomia fetal, hipoglicemia neonatal e hiperinsulinismo fetal, a despeito da presença do diabetes gestacional<sup>28</sup>.

Determinados aspectos continuam sem definição, entre eles, o grau de influência e o momento em que a glicemia materna exerce seu efeito mais importante no crescimento fetal<sup>6,10,11,21,23</sup>. Os resultados deste trabalho demonstraram que o controle glicêmico adequado no terceiro trimestre da gestação se relacionou à menor ocorrência de macrossomia, confirmado pelo risco aumentado, em quase duas vezes, quando a MG foi mantida em limites mínimos de 130mg/dL. Tais observações ratificam resultados prévios do Serviço<sup>6,21</sup>.

A influência dos níveis de glicemia no jejum ou no pós-prandial sobre o crescimento fetal exagerado continua sem definição. De acordo com alguns autores, a glicemia materna de jejum deve ser considerada para sinalizar a aceleração do crescimento fetal no terceiro trimestre<sup>27</sup>. Outros autores consideram que os níveis pós-prandiais são os melhores preditores de macrossomia fetal<sup>4,10,30</sup>. Os resultados deste trabalho demonstraram que maior proporção de mães de recém-nascidos macrossômicos tinha média glicêmica pós-prandial no terceiro trimestre superior a 130mg/dL, mas a análise de regressão multivariada não confirmou o risco independente desta variável. A média glicêmica de jejum, avaliada no terceiro trimestre não foi significativa em qualquer tipo de análise e, portanto, não representou risco para a ocorrência de macrossomia fetal.

Nos últimos anos, observa-se tendência à diminuição dos valores da glicemia de jejum usados no rastreamento e diagnóstico do diabetes gestacional. O Grupo de Trabalho de Diabetes e Gravidez de 2002<sup>31</sup> recomenda o limite de 85mg/dL para a glicemia de jejum no rastreamento do diabetes na gestação. O IV Workshop de Diabetes Gestacional<sup>29</sup> definiu limites menores para as glicemias avaliadas no TTG<sub>100g</sub>, estabelecendo como normalidade 95, 180, 155 e 140mg/dL, respectivamente, para as glicemias de jejum, uma, duas e três horas pós-sobrecarga. Esses pontos de corte foram referendados pela ADA<sup>7</sup>, na tentativa de se ampliar o diagnóstico de diabetes gestacional. A diminuição dos valores de glicemia utilizados neste trabalho, 85mg/dL para o jejum e 120 mg/dL para o pós-prandial, deverá definir o risco potencial de macrossomia, dependente destas variáveis. Além disso, a inclusão destes índices mais baixos no protocolo de rastreamento, diagnóstico e tratamento do Serviço deverá identificar maior número de gestantes de risco para diabetes gestacional

ou hiperglicemia diária e, em decorrência, prevenir o crescimento fetal exagerado.

Ser portadora de diabetes é risco para macrossomia fetal<sup>6,7,12,21</sup> e, por várias décadas, a hipótese de Pedersen, relacionando hiperglicemia materna e hiperinsulismo fetal, tem explicado a fisiopatologia da macrossomia nessas gestações específicas. Neste trabalho, a presença de diabetes, gestacional ou clínico, não diferenciou a população de mães de recém-nascidos macrossômicos e não-macrossômicos. Por outro lado, maior proporção de mães de recém-nascidos macrossômicos foi classificada nos grupos IIA e IIB de Rudge, correspondentes às classes de diabetes gestacional e clínico de P. White, e menor proporção delas, no grupo IB, caracterizado por PG alterado e TTG<sub>100g</sub> normal<sup>14</sup>. Apesar disto, a análise multivariada não confirmou risco independente para macrossomia, relativo ao tipo de diabetes ou ao diagnóstico de hiperglicemia diária.

O tratamento instituído no Serviço, indiferenciado para qualquer tipo de diabetes ou mesmo para hiperglicemia diária, tem como meta a normoglicemia materna associada a ganho de peso e crescimento uterino adequados<sup>6,14,21</sup>. Tal conduta deve ter influenciado positivamente, modulando o crescimento fetal. A manutenção da glicemia materna em níveis inferiores a 120mg/dL, ainda que só confirmada no terceiro trimestre da gestação, corrigiu a hiperglicemia do meio intra-uterino e preveniu a macrossomia. Reforça este raciocínio a constatação de que a MG  $\geq$  120mg/dL no terceiro trimestre definiu risco aumentado, em quase duas vezes, para a ocorrência de tal complicação. Este resultado atesta a qualidade do controle glicêmico materno do Serviço e a validade da manutenção da normoglicemia intra-uterina para prevenção de efeitos perinatais adversos.

O uso de insulina não se confirmou como fator de risco para macrossomia fetal. Menon et al.<sup>15</sup> demonstraram que apesar da placenta ser refratária à passagem de insulina livre materna, o complexo insulina-anticorpo consegue atravessar a barreira placentária e estimula o crescimento fetal. Outros autores não confirmaram dependência entre níveis de anticorpos antiinsulina, no sangue materno ou no cordão, com o peso fetal<sup>16</sup>. Usar ou não insulina não deve ser a questão mais importante, mas sim a dose necessária para manter a normoglicemia.

A relação direta entre dose de insulina e crescimento fetal exagerado é impressão clínica comumente observada no manejo das portadoras de diabetes ou hiperglicemia diária em nosso Serviço. De acordo com alguns, a necessidade de insulina corresponde a 0,8, 1,0 e 1,2UI/Kg/dia, respectivamente, no primeiro, segundo e terceiro trimestres da gestação<sup>2,32</sup>. Um novo projeto, específico para usuárias de insulina, considerando doses superiores a estes limites, deverá esclarecer esta dúvida.

Este estudo, exclusivo da população de gestantes portadoras de diabetes, gestacional ou clínico, ou de hiperglicemia diária, confirmou que o ganho de peso materno superior a 16Kg, o IMC pré-gravídico mínimo de 25Kg/m<sup>2</sup>, a média glicêmica do terceiro trimestre mantida no limite de 120mg/dL, o antecedente pessoal de diabetes e a macrossomia prévia representaram risco para a ocorrência de macrossomia fetal. O IMC pré-gravídico e os antecedentes de diabetes ou de macrossomia fetal não dependeram diretamente do protocolo terapêutico do Serviço. O GP materno e a MG do terceiro trimestre foram fatores de risco diretamente relacionados à terapêutica instituída e, portanto, passíveis de controle.

Tais resultados validaram os limites de GP (< 16Kg) e da MG do terceiro trimestre (< 120mg/dL), já incluídos no protocolo do Serviço, e



---

reforçaram a necessidade de IMC < 25Kg/m<sup>2</sup> no período pré-concepcional. Estas orientações devem ser estimuladas na população de gestantes portadoras de diabetes clínico ou com risco potencial de diabetes gestacional ou hiperglicemia diária, para prevenir não só a macrossomia fetal, mas todas as complicações dela decorrentes.

## SUMMARY

Objective – To identify risk factors for fetal macrosomia in pregnant women having diabetes or daily hyperglycemia.

Method – Retrospective study, control-case, including 803 pairs of mothers and newborns belonging to this specific population, distributed in two groups- macrosomic (cases, n = 242) and non-macrosomic (controls, n = 561). Variables related to age, parity, weight and body mass index (BMI), weight gain (WG), diabetes history, high blood pressure and tabagism, diabetes type and classification and glycemic control indicators in the third trimester were compared. The means were evaluated by the F test and the categorized variables were submitted to univariate analysis using the chi square test ( $\chi^2$ ). The significative results were included in the multiple regression model for the identification of macrosomia independent risk considering OR, 95% CI and p value. The statistical significance limit of 5% was established for all the analysis.

Results – There was significative association between macrosomia and WG > 16kg, BMI = 25kg/m<sup>2</sup>, personal, obstetric and macrosomic history, classification in the Rudge groups (IB and IIA + IIB), glycemic mean (GM) = 120mg/dL and postprandial glycemic mean (PPGM) = 130mg/dL in the third trimester. In the multiple regression analysis, the WG > 16kg (OR= 1,79; 95%CI= 1,23 – 1,60), the BMI  $\geq$  25kg/m<sup>2</sup> (OR = 1,83; 95% CI = 1,27 – 2,64), the diabetes personal history (OR = 1,56; 95%CI = 1,05 – 2,31), and of macrossomia (OR = 2,37; 95%CI= 1,60– 3,50) and the GM  $\geq$  120mg/dL in the third trimester (OR = 1,78; 95%= 1,13 – 2,80) confirmed independent risk for macrossomia in these risk pregnancies.

Conclusion – The WG > 16kg, the BMI  $\geq$  25kg/m<sup>2</sup>, the GM = 120mg/dL in the third trimester and macrosomia and diabetes personal history were identified as risk factors for fetal macrosomia in pregnant women having diabetes or daily hyperglycemia.

Keywords – Diabetes and pregnancy. Daily hyperglycemia. Risk factors. Fetal macrosomia.

## REFERÊNCIAS

1. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793–800.
2. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(2): 283–97.
3. Lepercq J, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Mouzon SH. Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(3): 621–5.
4. Rudge MVC, Calderon IMP. Macrossomia fetal: correlaçãõ clínica-experimental. *Femina* 1997; 25(5): 469–76.
5. Dildy GA, Clark SL. Shoulder dystocia: risk identification. *Clin Obstet Gynecol* 2000, 43(2): 265–82.
6. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LMSS. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes- a retrospective 10- year analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 108–12.
7. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 2004;27(Suppl 1).
8. Grassi A, Giuliano M. The neonate with macrossomia. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(2): 340–8.

9. Ferber A. Maternal complications of fetal macrosomia. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(2): 335–9.
10. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzzer BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH, National Institute of Child Health and Human Development- Diabetes in Early Pregnancy Study. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the diabetes in early pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1): 103–11.
11. Evers IM, de Valk HW, Mol BWJ, ter Braak EWMT, Visser GHA. Macrosomia despite good glycaemic control in type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45: 1484–9.
12. Rudge MVC, Sgarbosa F, Dias CA et al. Aspectos obstétricos da macrossomia fetal. *J Bras Ginecol* 1990, 100(9): 281–5.
13. Knopp RH. Hormone-mediated changes in nutrient metabolism in pregnancy: a physiological basis for normal fetal development. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 817: 251–71.
14. Rudge MVC, Calderon IMP. Diabete Melito. IN: Netto HC, ed. *Obstetrícia Básica*. 1ª ed., Rio de Janeiro: Atheneu; 2004. p.371–83.
15. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khouri JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin dependent diabetes mellitus. Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 1990; 323: 309–15.

16. Weiss PAM, Kainer F, Pürstner P, Zehetleitner G, Hüttner U, Haas J. Anti-insulin antibodies and birth weight in pregnancies complicated by diabetes. *Early Hum Dev* 1998; 53: 145–54.
17. Lauszus FF, Klebe JC, Flyvbjerg A. Macrosomia associated with maternal serum insulin-like growth factor I and II in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5): 734–41.
18. Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany S, Reece EA, Mazor M. Cord leptin level and fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 707–13.
19. Dar P, Gross SJ. Macrosomia: a genetic perspective. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43(2): 298–308.
20. Nucci LB, Schmidt MI, Duncan BB, Fuchs SC, Fleck ET, Britto MMS. Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes. *Rev Saúde Pública* 2001; 35(6): 502–7.
21. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Maestá I, Souza LMS, Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabete. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1995; 17: 26–32.
22. Gold AE, Reilly R, Little J, Walker JD. The effect of glycemic control in the pre-conception period and early pregnancy on birth weight in women with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 535–8.
23. Rey E, Attié C, Bonin A. The effects of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(1): 202–6.

24. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Suetake H, Peraçoli JC. Investigação diagnóstica do diabetes na gestaçã. Rev Bras Ginecol Obstet 1996, 18(1):21–6.
25. Rosenberg TJ, Garbers S, Chavkin W, Chiasson MA. Prepregnancy weight and adverse perinatal outcomes in an ethnically diverse population. Obstet Gynecol 2003; 102(5) part 1: 1022–7.
26. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. Obstet Gynecol 2001, 97: 776–80.
27. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW, et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2003; 26: 193–8.
28. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study – Special communication. Int J Gynecol Obstet 2002, 78: 69–77.
29. Metzger BE, Coustan DR, The Organizing Committee: Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21(Suppl.2): B161–B167.
30. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. Diabetes Care 1992; 15(10): 1251–7.

- 
31. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Recomendações da 2ª Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(5): 574–81.
  32. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4): 857–68.

ANEXO



## ANEXO I



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone/Fax: (0xx14) 6802-6143  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br  
e-mail Presidência: mibvianna@uol.com.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de  
abril de 1997

Botucatu, 01 de setembro de 2003

OF.391/2003-CEP  
MACAH/asc

*Ilustríssima Senhora  
Profª. Drª. Iracema de Mattos P. Calderon  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da  
Faculdade de Medicina de Botucatu*

*Prezada Profª. Iracema,*

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o projeto de pesquisa intitulado "Fatores de risco para a macrossomia em gestações complicadas pelo diabete e hiperglicemia diária" de autoria de Luciane Teresa Rodrigues Lima Kerche, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer **favorável**, aprovado em reunião de **01/09/2003***

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

**Alberto Santos Capelluppi**  
**Secretário do CEP**

# BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR

## BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR

1. American College of Obstetrics and Gynecologists. Diabetes and Pregnancy. ACOG Committee Opinions. Washington, DC: ACOG: 1994.
2. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 26: S5–S20, 2003.
3. Arias F. Predictability of complications associated with prolongation of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 101–6.
4. Artal R, Wiswell RA, Drinkwater BL, St. John-Repovich WE. Orientações de exercícios para a gravidez. Seção III- Aplicações práticas. In: Artal R, Wiswell RA, Drinkwater BL, eds. *Exercícios na Gravidez*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 1999. p.299–312.
5. Berek A, Lang CH, Blethen SL, Fan J, Frost RA, Wilson TA. Effect of insulin on IGF system in children with new onset IDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1312–17.
6. Berk MA, Mimouri F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatr* 1989; 83(6):1029–34.
7. Calderon IMP, Rudge MVC, Ramos MD, Peraçoli JC, Michelasi LM: Alterações placentárias relacionadas aos desvios do crescimento fetal na prenhez de ratas diabéticas. In: II Jornada Paulista de Obstetrícia e Ginecologia- SOGESP, Guarujá; 1993.

8. Calderon IMP. Influência do binômio diabete e gravidez na atividade endócrina do pâncreas materno e fetal: estudo experimental em ratas.(tese doutorado). Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 1995; p. 159.
9. Calderon IMP. Modelo Experimental em ratas para estudo do binômio diabete e gravidez. (dissertação). Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 1988; p. 125.
10. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768–73.
11. Elliot BD, Langer O. Fetal placental blood flow in a population at risk for growth abnormalities and placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 314A.
12. Fadel HE, Hammand SD. Diabetes mellitus and pregnancy. Management and results. *J Repr Med* 1982, 27(2): 56.
13. Feudtner C, Gabbe SG. Diabetes and pregnancy: four motifs of modern medical history. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 4–16.
14. Gabbe SG, Mestman H, Goebelsmann VT, Lowensohn RI, Nochimson D, Cetrulo C, et al. Management and outcome of pregnancy in diabete mellitus, classes B to R. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 723–32.
15. Gordon M, Landon MB, Samuels P, Hissrich s, Gabbe SG. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3):401–9.

16. Gordon MC, Landon MB, Boyle J, Stewart KS, Gabbe SG. Coronary artery disease in insulin-dependent diabetes mellitus of pregnancy (class H): a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51(7): 437–44.
17. Gross T, Sokol RJ, King KC. Obesity in pregnancy: risks and outcome. *Obstet Gynecol* 1980; 56(4): 446–50.
18. Hollingsworth D, Ney D, Stubblefield N, Fell T. Metabolic and therapeutic assessment of gestational diabetes by two-hour and twenty-four-hour isocaloric meal tolerance tests. *Diabetes* 1985; 34: 81–7.
19. Homko J, Sivan E, Nyirjesy P, Reece EA. The interrelationship between ethnicity and gestational diabetes in fetal macrosomia. *Diabetes Care* 1995; 18: 1442–5.
20. Johnson JWC, Longmate JA, Frentzen B. Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(2): 353–70.
21. Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 1981; 71: 921–7.
22. Jovanovic L. What is so bad about a big baby? *Diabetes Care* 2001; 24(8):1317–18.
23. Kalkoff RK, Kandaraki E, Morrow PG, Mitchell TH, Kelber S, Borkowf HI. Relationship between neonatal birth weight and maternal plasma aminoacid in lean and obese nondiabetic women and in type 1 diabetic pregnant women. *Metabol* 1988; 37: 234–9.

24. Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in pancreatic  $\beta$ -cells. *Diabetes* 1997; 46:1087–93.
25. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996; 19(5): 514–41.
26. Kvetny J, Poulsen HF. Incidence of gestational hypertension in gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 153–7.
27. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – How tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3): 646–53.
28. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Guard J, Auwerx J, et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes* 1998; 47: 847–50.
29. Lepercq J, Challier JC, Gueire-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001, 86(6): 2409–13.
30. Lewis DF, Edwards MS, Asrat, T et al. Can shoulder dystocia be predicted? Preconceptive and prenatal factors. *J Reprod Med* 1998; 43: 654–58.
31. Lin CC, River J, River P. Good diabetic control early in pregnancy and favorable fetal outcome. *Obstet Gynecol* 1986; 67(1): 51–6.

32. Marquette G, Francoeur D, Skoll M. The incidence of fetal macrosomia in hiperinsulinemic euglycemic patients. *K Matern Fetal Invest* 1995; 5: 33–5.
33. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner S, Kitzmiller JL. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 304(22): 1331–34.
34. Modanlou HD, Komatsu G, Dorchester W, Freeman RK, Bosu SK. Large-for-gestational age neonates: anthropometric reasons for shoulder distócia. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 417–23.
35. Mondalou HD, Dorchester WL, Thorosian A, et al. Macrosomia: maternal, fetal, and neonatal implications. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 420.
36. NHBPEP – 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(suppl):1–22.
37. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278.
38. Parks DG, Ziel HK. Macrosomia, a proposed indication for primary cesarean section. *Obstet Gynecol* 1978, 52: 407
39. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore. Williams and Watkins, 1977; 211–20.

40. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, et al. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the pima indians, *Diabetes Care* 1980; 3: 458–64.
41. Ramalho ACR. Exercício físico e diabetes. *Terapêutica em diabetes*, 1999; 5(24): 1–5.
42. Raychaudhuri K, Maresh MJA. Glycemic control throughout pregnancy and fetal growth in insulin-dependent diabetes. *Obstet Gynecol* 2000; 95(2): 190–4.
43. Reece EA, Friedman AM, Copel J, Kleinman CS. Prenatal diagnosis and management of deviant fetal growth and congenital malformations. In: Reece EA, Coustan DR, editors. *Diabetes Mellitus in pregnancy*. 2<sup>nd</sup> ed. New York. Churchill Livingstone Inc, 1995. p. 219–49.
44. Rodrigues S, Robinson EJ, Kramer MS, Gray-Donald K. High rates of infant macrosomia: a comparison of a canadian native and non-native population. *J Nutr* 2000; 130: 806–12.
45. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann* 1996; 25: 215–22.
46. Rudge MVC, Calderon IMP. Classificação do diabete na gestação. *Femina* 2000; 28 (7): 387–9.
47. Scholl TO, Sowers MF, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am J Epidemiol* 2001, 154(6): 514–20.



48. Schwarcz R, Duverges CA, Díaz AG, Fescina RH. Modificaciones de la anatomía y fisiología maternal producidas por el embarazo. In: *Obstetricia*. Argentina: El Ateneo; 1996. p.47–73.
49. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzgold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hiperinsulinemia e macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994, 17(7): 640–8.
50. Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 2000; 24: 120–35.
51. Shushan A, Ezra Y, Samueloff A. Early treatment of gestational diabetes reduces the rate of fetal macrosomia. *Am J Perinatol* 1997; 14(5): 253–6.
52. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al. Long term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2): 121–5.
53. Simmons D. Interrelation between umbilical cord serum sex hormones, sex-hormone-binding globulin, IGF-1, and insulin in neonates from normal pregnancies and pregnancies complicated by diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; 80: 2217–21.
54. Singer DB. Pathology of fetuses and infants born to diabetic mothers. In: Reece EA, Coustan DR, editors. *Diabetes Mellitus in pregnancy*. 2<sup>d</sup> ed. New York. Churchill Livingstone Inc, 1995. p .107–18.
55. Stallone LA, Ziel HK. Management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 1091–7.

56. Susa JB, Langer O. Diabetes and fetal growth. In: Reece EA, Counstan DR, editors. *Diabetes Mellitus in pregnancy*. 2<sup>nd</sup> ed. New York. Churchill Livingstone Inc, 1995. p. 79–91.
57. Susa JB, Neave C, Sehgal P, Singer DB, et al. Chronic hiperinsulinemia in the fetal Rhesus monkey: effects of physiologic hiperinsulinemia on fetal growth and composition. *Diabetes* 1984; 33: 656–60.
58. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 389–95.
59. Udall JN, Harrison GG, Vaucher Y, Walson PD, Morrow G. Iteration of maternal and neonatal obesity. *Pediatrics* 1978; 62: 17–21.
60. Vaarasmaki MS, Hartikainen A, Anttila M, Pramila S, Koivisto M. Factors predicting peri and neonatal outcome in diabetic pregnancy. *Early Hum Dev* 2000; 59: 61–70.
61. Vivolo MA, Ferreira SRG, Hidal JT. Exercício físico e diabete melito. *Ver Soc Cardiol* 1996; 1: 102–10.
62. Vogel N, Burnand B, Vial Y, Ruiz J, Paccaud F, Hohlefeld P. Screening for gestational diabetes: variation in guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2000; 91: 29–36.
63. Vohr BR, Lipsitt LP, Oh W. Somatic growth of the children of diabetic mothers with reference to birth size. *J Pediatr* 1980; 97: 196–9.
64. White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 228–30.
65. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949; 7:609–16.

- 
66. Wong SF, Chan FY, Oats JJN, McIntyre DH. Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002, 25: 1681–4.
  67. World Health Organization. WHO Consultation on Obesity. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva; 1998.
  68. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1619–4.