



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

Mariana Pinto Sirimarco

**AVALIAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO E DE CONTROLE DA
HIPERGLICEMIA MATERNA – IMPACTO NA PREVALÊNCIA DE DIABETES
MELITO GESTACIONAL (DMG) E DE HIPERGLICEMIA GESTACIONAL LEVE (HGL)
E NOS RESULTADOS PERINATAIS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Ginecologia e Obstetrícia

Orientadora: Profa. Titular Iracema de Mattos Paranhos Calderon

**Botucatu
2016**

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

Mariana Pinto Sirimarco

**AVALIAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO E DE CONTROLE DA
HIPERGLICEMIA MATERNA – IMPACTO NA PREVALÊNCIA DE DIABETES
MELITO GESTACIONAL (DMG) E DE HIPERGLICEMIA GESTACIONAL LEVE (HGL)
E NOS RESULTADOS PERINATAIS**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em Ginecologia e
Obstetrícia

Orientadora: Profa. Titular Iracema de Mattos Paranhos Calderon

**Botucatu
2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Sirimarco, Mariana Pinto.

Avaliação dos protocolos de diagnóstico e de controle da hiperglicemia materna : impacto na prevalência de diabetes melito gestacional (DMG) e de hiperglicemia gestacional leve (HGL) e nos resultados perinatais / Mariana Pinto Sirimarco.
- Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Iracema de Mattos Paranhos Calderon
Capes: 40101150

1. Gravidez. 2. Diabetes mellitus - Diagnóstico.
3. Diabetes na gravidez. 4. Hiperglicemia. 5. Serviços de saúde à maternidade. 6. Perinatologia.

Palavras-chave: Controle glicêmico; Diabetes melito gestacional; Diagnóstico; Hiperglicemia na gestação; Resultados perinatais.

DEDICATÓRIA

À minha família – bem mais precioso que Deus me deu, a melhor parte de mim! Aos meus pais **Luiz Fernando e Maria Auxiliadora**, que sempre me mostraram o caminho do bem, pela torcida, pelo incentivo e por todo o amor com que me acolhem até hoje! Aos meus irmãos **Carolina, Luiz Fernando e Mauro**, pelo orgulho que sempre demonstraram e por sermos tão unidos e estarmos sempre seguindo juntos! As minhas afilhadas e sobrinhas, **Marianinha, Letícia e Lara** por serem a demonstração mais pura de amor, por serem amor além da vida, por serem frutos desta família tão linda!

Sem vocês nunca teria chegado até aqui!

Aos amigos e mestres Leila e João, pelo exemplo, pela influência, por sempre acreditarem em meu potencial e por serem os grandes responsáveis para minha ida para Botucatu!

À minha orientadora, Dra Iracema Calderon, pela generosidade com que compartilha conosco todo seu conhecimento e sua experiência. Pela dedicação ao nosso projeto, por entender minha necessidade de estar a distância! Verdadeiro exemplo de mestre!

A Deus que me deu sempre tudo que eu preciso! Que me deu bons amigos, boas oportunidades e colocou muita gente especial no meu caminho! Pelo dom da vida,

por todas as metas, todos os sonhos realizados e por ser minha força nos momentos
em que eu pensei que não podia mais!

“Hoje me sinto mais forte, mais feliz, quem sabe?

Só levo a certeza de que muito pouco eu sei

Nada sei.

...

Cada um de nós compõe a sua história

Cada ser em si carrega o dom de ser capaz

De ser feliz.”

Renato Teixeira

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP pelo acolhimento e presteza desde minha entrada na residência médica.

Aos alunos da iniciação científica **Eduardo, Giulia, Helena e Iara** pela contribuição para a realização do projeto.

Às alunas da pós-graduação, **Joice e Bianca**, pela disponibilidade, boa vontade e também por terem contribuído de forma importante para a finalização dessa dissertação.

À amiga **Priscila**, pelo incentivo e por ter me dado abrigo tantas vezes!

A todas as pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta para a conclusão desta etapa e que sempre estiveram ao meu lado torcendo e incentivando!

Meu muito obrigada a todos!

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO -----	01
ARTIGO 1 -----	05
Resumo -----	06
Abstract -----	07
Introdução -----	08
Método -----	12
Resultados -----	15
Discussão -----	22
Conclusões -----	24
Referências -----	25
ARTIGO 2 -----	28
Resumo -----	29
Abstract -----	30
Introdução -----	31
Método -----	34
Resultados -----	36
Discussão -----	45
Referências -----	49
ANEXOS -----	53

APRESENTAÇÃO

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é complicação frequente, com importantes repercussões materno-fetais a curto e longo prazo. Em 2011, a *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)* propôs um novo protocolo diagnóstico estabelecendo rastreamento universal das gestantes utilizando o teste oral de tolerância a glicose (TOTG 75g) entre 24 e 28 semanas de gestação. De acordo com esse protocolo, a glicemia materna é avaliada em três amostras de sangue (jejum, 1h e 2h após a sobrecarga de glicose) e apenas um resultado alterado é suficiente para o diagnóstico de DMG (ADA, 2011)¹. O Serviço Especializado de Diabetes e Gravidez da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp associa, desde 1990, o perfil glicêmico (PG) ao TOTG, para identificar as gestantes com hiperglicemia gestacional leve (HGL). Estas gestantes têm fatores de risco para DMG e PG alterado, mas o TOTG é normal. Se não tratadas, essas gestantes apresentam resultados perinatais adversos (RPNA) comparáveis aos observados nas gestantes com DMG (Rudge et al., 1990; Rudge et al., 2005)². A partir de 15 de agosto de 2011, o Serviço Especializado de Diabetes e Gravidez da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp (SEDG-FMB/Unesp) alterou o protocolo diagnóstico de DMG, substituindo o TOTG 100g pelo TOTG 75g, de acordo com as recomendações do *IADPSG*, mas manteve o PG para identificar as gestantes portadoras de HGL, independente dos critérios diagnósticos de DMG. Até o momento, o novo protocolo proposto pela ADA, em 2011, tem sido objeto de

1 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl.1):S62-S69.

2 Rudge MVC, Peracoli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1990; 23:1079-89; Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Brasil MAM; Rugolo LMSS, Bossolan G, et al. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2005; 27:691-7.

críticas e dúvidas. Os resultados da literatura destacam aumento na prevalência de DMG, atingindo cifras de 10 a 25%, pequeno impacto sobre os resultados perinatais, ainda com inconsistências importantes, e necessidade de mais estudos para definir a relação custo-eficácia dessas novas recomendações (Holt et al., 2011; Falavigna et al., 2013)³. Assim, justifica-se a necessidade de avaliar o impacto do novo protocolo no Serviço, comparando a prevalência de HGL e DMG, os RPNA e os respectivos riscos para essas ocorrências nos períodos relativos ao ANTIGO [TOTG 100g + PG] e NOVO [TOTG 75g + PG] protocolo diagnóstico.

Além das divergências sobre o protocolo diagnóstico, também tem sido objeto de críticas e dúvidas as metas e a qualidade do controle glicêmico materno para prevenir os riscos perinatais. A Associação Americana de Diabetes (ADA, 2015)⁴ recomenda os limites de glicemia de jejum < 95mg/dL, 1hora pós-prandial < 140 mg/dL e 2horas pós-prandial < 120 mg/dL, para obtenção de controle glicêmico materno com menor risco de RPNA. Considerando esses limites, o protocolo de controle glicêmico utilizado no SEDG-FMB/Unesp baseia-se na média glicêmica (MG) obtida das glicemias avaliadas nos perfis glicêmicos, classificando como controle ADEQUADO a MG < 120 mg/dL e como controle INADEQUADO a MG $\geq$ 120 mg/dL [Rudge et al., 1995]⁵. Outros serviços consideram controle glicêmico ADEQUADO quando 70% das glicemias dos PG estão dentro dos limites de referência [Spaulonci

3 Holt RIG, Coleman MA and McCance DR. The implications of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria for gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 2011; 28(4):382-5; Falavigna M, Prestes I, Schmidt MI, Duncan BB, Colagiuri S, Roglic G. Impact of gestational diabetes mellitus screening strategies on perinatal outcomes: a simulation study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013; 99(3):358-65.

4 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care* 2015;38 (Supl 1):s1–s90.

5 Rudge MV; Calderon IM; Ramos MD ; Maesta I; Souza LMSS ; Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabete. RBGO. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, RIO DE JANEIRO/RJ, v. 17, n.1, p. 26-32, 1995.

et al., 2013]⁶. Na literatura específica, não há definição sobre qual seria o melhor método para avaliar a qualidade do controle glicêmico materno. Assim, justifica-se o interesse em avaliar o impacto desses dois protocolos na previsão do risco perinatal.

Essas duas questões, protocolo diagnóstico de DMG e avaliação do controle glicêmico materno nas gestações complicadas por hiperglicemia, foram temas do projeto de Dissertação de Mestrado, denominado **“AVALIAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO E DE CONTROLE DA HIPERGLICEMIA MATERNA – IMPACTO NA PREVALÊNCIA DE DIABETES MELITO GESTACIONAL (DMG) E DE HIPERGLICEMIA GESTACIONAL LEVE (HGL) E NOS RESULTADOS PERINATAIS”**, da aluna Mariana Pinto Sirimarco, apresentados na forma de subprojetos individualizados e que originaram dois artigos originais completos.

Para a questão 1 [artigo 1], foram avaliados gestantes e recém-nascidos (RN) atendidos no Serviço em dois períodos específicos - 15 agosto 2011 a 31 de dezembro de 2014, referente ao NOVO PROTOCOLO, e 1 de janeiro de 2008 a 14 de agosto de 2011, referente ao ANTIGO PROTOCOLO. Os dados foram submetidos à análise estatística para estudo das associações (Teste do Qui-quadrado ou Teste exato de Fischer), com cálculo do risco relativo (RR), e respectivos intervalo de confiança (IC95%), para a ocorrência dos desfechos avaliados, em relação aos testes diagnósticos. Para todos os testes, o limite de significância foi de 95% ($p \leq 0,05$).

Para a questão 2 [artigo 2], foram avaliados gestantes e recém-nascidos (RN) atendidos no Serviço no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2014, classificadas, e tratadas, como portadoras de Hiperglicemia Gestacional Leve (HGL),

6 Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2013;209:341-7.

DMG e DM prévio (DM1 e DM2). Foram avaliadas as prevalências de resultados perinatais adversos (RPNA) e calculados os índices de desempenho dos dois protocolos de avaliação da qualidade de controle na predição de risco para os RPNA. Os dados foram submetidos à análise estatística para estudo das associações (Teste do Qui-quadrado ou Teste exato de Fischer) e cálculo dos índices de Sensibilidade (Sens), Especificidade (Esp), Valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e Acurácia dos dois protocolos de avaliação do controle glicêmico materno em relação aos desfechos perinatais. Para todos os testes, o limite de significância foi de 95% ($p \leq 0,05$).

Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, Protocolo #114033/2015, de 10 de novembro de 2015 – Emenda 1 (anexo 1).

Palavras-chave: diabetes melito gestacional, hiperglicemia na gestação, teste oral de tolerância à glicose, perfil glicêmico, controle glicêmico, resultados perinatais

**Protocolo Diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)
(IADPSG/ADA, 2011) – impacto na ocorrência de DMG e Hiperglicemia
Gestacional Leve (HGL) e nos Resultados Perinatais**

Mariana Pinto Sirimarco¹ – aluna de Mestrado

Helena Maciel Guerra¹ – aluna de IC (bolsa FAPESP/2015-2016)

Eduardo Lisboa¹ – aluno de IC (bolsa PIBIC/CNPq/2015-2016)

Joice Monalisa Vernini¹ – aluna de Doutorado

Bianca Nicolosi Cassetari¹ – aluna de Doutorado

Roberto Antonio de Araujo Costa² – Prof. Assistente Doutor

Marilza Vieira Cunha Rudge^{1,2} – Profa. Titular de Obstetrícia

Iracema de Mattos Paranhos Calderon^{1,2} – Profa. Titular de Obstetrícia

¹Programa de PG em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia (PGGOM) da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp (FMB/Unesp)

²Departamento de Ginecologia e Obstetrícia FMB/Unesp

Faculdade de Medicina de Botucatu / Unesp
Fevereiro 2016

(*) De acordo com as normas de submissão a *Diabetology & Metabolic Syndrome* (FI = 2,17)

RESUMO

JUSTIFICATIVA – desde agosto de 2011 o Serviço Especializado de Diabetes e Gravidez da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp (SEDG-FMB/Unesp) adotou o novo protocolo diagnóstico para o DMG recomendado pela ADA/IADPSG. Entretanto, o Perfil Glicêmico (PG) continuou associado ao TOTG 75g, para diagnosticar a Hiperglicemia Gestacional Leve (HGL), reconhecida e tratada em nosso Serviço como se fosse DMG. A controvérsia sobre o custo-benefício do novo protocolo da ADA/IADPSG e a dúvida sobre a necessidade de manutenção do PG no protocolo do Serviço justificam o presente estudo. **OBJETIVOS** – avaliar o impacto do novo protocolo da ADA/IADPSG na prevalência de HGL e de DMG, na ocorrência de resultados perinatais adversos (RPNA) e na associação TOTG 75g e PG para diagnóstico de HGL no SEDG-FMB/Unesp. **MÉTODO** – estudo de corte transversal, incluindo gestantes, e seus recém-nascidos (RN), submetidas aos protocolos diagnósticos e que realizaram pré-natal e parto no Serviço, antes (janeiro de 2008 a 14 de agosto de 2011) e após (15 de agosto de 2011 a dezembro de 2014) à mudança do protocolo, definindo uma amostra por conveniência. Considerando os dois períodos, foram comparadas a prevalência de DMG e de HGL e a ocorrência de RN-GIG, macrosomia, primeira cesárea e tempo de internação dos RN. Na análise estatística foram utilizados análise de Poisson e teste t-Student, teste do Qui-quadrado ou Exato de Fischer e cálculo de risco (RR e IC 95%) para os desfechos avaliados. O limite de significância estatística foi de 95% ($p < 0,05$). **RESULTADOS** – o NOVO protocolo resultou em aumento no número de mulheres com DMG e deixou de identificar 17,3% do total de gestantes, que mantiveram o diagnóstico de HGL, apesar do TOTG 75g normal. O novo protocolo ADA/IADPSG não influenciou o desfecho perinatal. **CONCLUSÕES** – esses resultados reforçam a validade da manutenção do PG no protocolo diagnóstico do SEDG-FMB/Unesp. Para concluir sobre o custo-benefício do NOVO protocolo, são necessários grandes estudos, multicêntricos e com tamanho amostral adequado.

Palavras-chave: diabetes melito gestacional, hiperglicemia gestacional leve, teste oral de tolerância à glicose, diagnóstico, resultados perinatais.

ABSTRACT

BACKGROUND - since August 2011 the Specialized Center of Diabetes and Pregnancy of the Botucatu Medical School / Unesp (SEDG-FMB / Unesp) has adopted a new diagnostic protocol for Gestational Diabetes Mellitus (GDM) recommended by the ADA / IADPSG guidelines. However, the glycemic profile (GP) remained associated with the 75g OGTT to diagnose Mild Gestational Hyperglycemia Lite (MGH), recognized and treated in our department as if it were GDM. The controversy over the cost-effectiveness of the new ADA / IADPSG guideline and doubt about the need for GP maintenance in the service protocol justify this study. **OBJECTIVES** - To assess the impact of the new ADA / IADPSG guideline in the prevalence of MGH and GDM, in the incidence of adverse perinatal outcomes (APNO) and in the association 75g OGTT and PG for diagnosis of MGH at the SEDG-FMB / Unesp. **METHOD** - cross-sectional study, including pregnant women and their newborns (NB) that underwent diagnostic protocols and had their prenatal care and delivery at the service before (January 2008 to August 14, 2011) and after (15 August 2011 to December 2014) the protocol modification, defining a convenience sample. Considering the two periods, the prevalence of GDM and MGH and the occurrence of LGA-NB, macrosomia, first cesarean delivery and NB hospital stay were compared. For statistical analysis, Poisson analysis and Student's t test, chi-square or Fisher's exact test were used and risk estimate (RR and 95% CI) for the assessed outcomes. The statistical significance threshold was 95% ($p < 0.05$). **RESULTS** - The new protocol resulted in a increase in the number of women with GDM, but failed to identify 17.3% of pregnant women who maintained the diagnosis of MGH, despite normal 75g OGTT. The new ADA / IADPSG guideline did not influence the perinatal outcome. **CONCLUSIONS** - These results reinforce the validity of maintaining the GP in the diagnosis protocol at the SEDG-FMB / Unesp. To conclude on the cost-effective of the new protocol, large multicenter studies with adequate sample size are required

Keywords: gestational diabetes mellitus, mild gestational hyperglycemia, oral glucose tolerance test, diagnosis, perinatal outcomes.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus gestacional (DMG) foi definido como qualquer grau de intolerância à glicose iniciado ou detectado pela primeira vez na gestação (1,2). Recentemente, a Associação Americana de Diabetes (ADA) alterou a definição do DMG para “*o diabetes diagnosticado no segundo e terceiro trimestres da gestação*” (3).

Independentemente da definição, intolerância à glicose ou diabetes, e do período da gestação, essa condição de hiperglicemia, quando não tratada, pode levar a resultados perinatais adversos (RPNA). Entre os mais comuns, destacam-se o risco de tocatraumatismo, o aumento do número de cesáreas, a maior ocorrência de macrosomia e os episódios de hipoglicemia neonatal, além de síndrome do desconforto respiratório e/ou prematuridade, aumentando o risco de morte perinatal (4). Os filhos de mães com DMG têm risco aumentado de desenvolver obesidade e síndrome metabólica (SM), com todas as suas repercussões, na vida adulta (4-6). Por sua vez, as mães portadoras de DMG também apresentam risco aumentado para desenvolver *diabetes mellitus tipo 2* (DM2) e SM na vida futura e pré-eclampsia em gestações subsequentes (7,8).

Rudge e colaboradores destacam a importância da hiperglicemia materna, independente dos critérios diagnósticos de DMG. Em 1990, esses autores associaram o teste oral de tolerância a glicose (TOTG) com 100g de glicose ao perfil glicêmico (PG) para o diagnóstico de DMG. A partir da resposta a estes dois testes (TOTG 100g e PG), foram identificados quatro grupos: IA, IB, IIA e IIB. No grupo IA, as gestantes apresentavam TOTG e PG normais; no grupo IB, o TOTG era normal e o PG alterado;

no grupo IIA, o TOTG era alterado e o PG normal e, no grupo IIB, ambos os testes eram alterados (9).

Nesse estudo original, o PG consistiu em avaliações diurnas da glicemia plasmática materna a cada 2 horas (entre 8 e 18h), com dieta de 2840 Kcal, dividida em cinco refeições (café da manhã, almoço, jantar e dois lanches diurnos); os valores referência foram 90mg/dL, para o jejum e 130mg/dL para qualquer medida pós-prandial. Apenas um valor maior ou igual a esses limites foi suficiente para identificar o teste alterado e, nessas condições, a gestante foi considerada como portadora de hiperglicemia, independentemente do resultado do TOTG de 100g (9).

Essa classificação e respectivo protocolo de tratamento são utilizados até hoje no Serviço Especializado de Diabetes e Gravidez do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp (SEDG-FMB/Unesp). As gestantes do grupo IA são seguidas no pré-natal de baixo risco; as do grupo IB apresentam hiperglicemia gestacional leve (HGL) e são tratadas como as portadoras de DMG. As gestantes dos grupos IIA e IIB são portadoras de DMG e recebem tratamento individualizado, com adequação e orientações alimentares, estímulo à prática de atividade física e, quando necessário, insulina (9, 10).

Outros resultados desse mesmo grupo demonstraram que a taxa de RN grandes para a idade gestacional (GIG) é estatisticamente semelhante entre os grupos IB, IIA e IIB; a incidência de DM tipo 2 (DM2) nos grupos IB e IIA, 8 a 12 anos após a gestação índice, é equivalente; e a mortalidade perinatal do grupo IB é 10 vezes maior que a observada no grupo IA e estatisticamente semelhante à observada no grupo de mães com DMG. Além disso, identifica cerca de 20% das gestantes com alteração

nos testes diagnósticos e que, portanto, necessitam de tratamento para controle da hiperglicemia (10). Tais achados reforçam a importância de se rastrear, diagnosticar e tratar a HGL, da mesma forma que DMG.

Em 2011, a *American Diabetes Association* (ADA) recomendou mudanças abrangentes para os critérios de diagnóstico do DMG (1). Esse novo protocolo diagnóstico foi proposto pelo *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group – IADPSG* (11), a partir dos resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study* (12). Este estudo, incluindo 23316 mulheres, submetidas ao TOTG-75g entre 24 e 32 semanas de gestação, evidenciou relação linear e crescente entre os valores de glicemia materna e a ocorrência dos desfechos primários pré-definidos - peso ao nascimento acima do percentil 90 (P90), necessidade de primeira cesárea, hipoglicemia neonatal e índices elevados de peptídeo C no cordão umbilical (12).

Assim, o protocolo diagnóstico da ADA/IADPSG (1) recomenda: (i) investigação no primeiro trimestre para identificar mulheres com DM prévio, ainda não diagnosticado (*overt diabetes*), por glicemia de jejum (≥ 126 mg/dL), hemoglobina glicada (HbA1c) ($\geq 6,5\%$) ou glicemia casual (≥ 200 mg/dL); sendo que apenas um destes exames alterados, desde que confirmados, é suficiente para o diagnóstico de *overt diabetes*; (ii) rastreamento universal para todas as gestantes, que não foram diagnosticadas com *overt diabetes*, entre 24 e 28 semanas de gestação, realizando TOTG com 75g de glicose e coleta de três amostras de glicemia (jejum, 1 e 2 horas após a sobrecarga); sendo os limites estabelecidos de jejum = 92 mg/dL, 1 hora = 180 mg/dL e 2 horas = 153 mg/dL; sendo que apenas um destes valores alterados é suficiente para o diagnóstico de DMG (11). Este protocolo foi recomendado pela

ADA, em janeiro de 2011 (1), e instituído em nosso serviço a partir de 15 de agosto de 2011. Entretanto, o PG foi mantido, independentemente do resultado do TOTG 75g.

Vários estudos avaliaram o impacto na prevalência do DMG, nos resultados perinatais e no custo-benefício desses novos critérios. Até o momento, os resultados apontam para aumento na prevalência de DMG, com cifras que variam de 10 a 25%, pequeno impacto sobre os resultados perinatais, ainda com inconsistências importantes, e necessidade de mais estudos para definir a relação custo-eficácia dessas novas recomendações (13-17).

Após revisão crítica, a *World Health Organization* (WHO) também propôs mudanças no seu protocolo diagnóstico, diferenciando o diabetes melito na gestação (DM na gestação) do diabetes melito gestacional (DMG). Independentemente da idade gestacional, valores de GJ ≥ 126 mg/dL ou 2 horas pós-sobrecarga de 75g de glicose ≥ 200 mg/dL ou glicemia casual ≥ 200 mg/dL + sintomas clínicos confirmam o diagnóstico de *DM na gestação*; valores de GJ entre 92-125 mg/dL ou de 2 horas pós-sobrecarga de 75g de glicose entre 153-199 mg/dL confirmam o diagnóstico de *DMG* (18).

A literatura ainda está muito longe de definir um único protocolo, o que seria ideal, e muito há que se fazer para atingir essa meta. Nesse contexto, a associação de dois testes diagnósticos – TOTG e PG, como proposto por Rudge et al (9), identifica cerca de 20% de gestantes com alteração nesses testes e que, portanto, necessitam de tratamento para controle da hiperglicemia (10). Essa proporção é comparável à ocorrência de DMG observada com os novos critérios diagnósticos do IADPSG (11),

recomendados pela ADA em 2011 (1). Diante dessa constatação, surgem dúvidas sobre a necessidade de manter o PG no protocolo diagnóstico do Serviço, pois com os limites reduzidos e mais abrangentes do TOTG 75g, as portadoras de HGL poderiam atingir agora os critérios diagnósticos de DMG.

As controvérsias da literatura sobre a validade das mudanças propostas pelo novo protocolo ADA/IADPSG (1,11) e o fato de que esse novo protocolo já está instituído no Serviço desde agosto de 2011 justificam a proposição desse estudo. Os resultados deverão identificar alterações na prevalência de DMG, definir o papel do PG no protocolo diagnóstico de HGL, atualizar a ocorrência dos RPNA dessas gestações complicadas por hiperglicemia/diabetes e, sobretudo, contribuir para a melhoria da qualidade do Serviço.

O objetivo desse estudo foi avaliar o impacto do novo protocolo da ADA/IADPSG (1) na prevalência de HGL e de DMG, na ocorrência de RPNA e na associação TOTG 75g e PG para diagnóstico de HGL no SEDG-FMB/Unesp.

MÉTODO

Desenho e local do estudo

Estudo de corte transversal, com análise de resultados armazenados no banco de dados do SEDG/FMB-Unesp. Foram incluídas as gestantes e seus RN, submetidas aos testes diagnósticos e que realizaram pré-natal e parto no Serviço, antes (janeiro de 2008 a 14 de agosto de 2011) e após (15 de agosto de 2011 a dezembro de 2014) à mudança do protocolo diagnóstico, definindo uma amostra por conveniência.

Grupos de estudo

Antes da adoção dos novos critérios, o protocolo diagnóstico de DMG do Serviço incluía o TOTG 100g, com os critérios recomendados pela ADA (2010) (19), associado ao perfil glicêmico (9,10). Após isso, o NOVO protocolo diagnóstico do Serviço substituiu o TOTG 100g pelo TOTG 75g, seguindo as recomendações de limites e critérios da ADA (2011) (1), mas manteve a associação com o perfil glicêmico (9,10).

Assim, independentemente do período e da sobrecarga de glicose no TOTG, o Serviço sempre identificou os quatro grupos de Rudge: IA (TOTG e PG normais), IB (TOTG normal e PG alterado – HGL), IIA (TOTG alterado e PG normal – DMG) e IIB (TOTG e PG alterados (DMG) (9). Para esse estudo, os grupos IIA e IIB de Rudge, foram considerados, indistintamente, como DMG, resultando na definição de três grupos de gestantes:

- Não diabéticas (ND – controle)
- Hiperglicemia Gestacional Leve (HGL – TOTG normal e PG alterado)
- Diabetes Melito Gestacional (DMG).

Foram comparados a prevalência e os resultados perinatais desses grupos, nos períodos pré-definidos, antes e após a mudança do protocolo (15 de agosto de 2011).

Resultados perinatais

- RN-GIG, definido pelo peso para idade gestacional $\geq$ P90 (10): número (n) e percentual (%);
- Macrosomia, definido pelo peso ao nascimento $\geq$ 4000g (10): número (n) e percentual (%);

- Primeira cesárea, como marcador indireto de macrosomia fetal (12): número (n) e percentual (%);
- Tempo de internação, como marcador indireto da morbidade dos RN (10), definido pelo tempo ocorrido entre o nascimento e a alta do RN, categorizado em: até 3 dias, de 4 a 7 dias e maior que 7 dias.

Protocolo de tratamento

Independente do período e do critério diagnóstico, as gestantes com diagnóstico de HGL e de DMG receberam o mesmo tratamento, de acordo com o protocolo do Serviço (10). Esse protocolo inclui orientação e adequação alimentar, por nutricionistas do serviço, estímulo para a prática regular de exercícios e, sempre que necessário, receberam insulina associada à dieta e ao exercício (20). O controle da hiperglicemia materna foi realizado pelo perfil glicêmico, em intervalos máximos de 15 dias. Quando a média glicêmica foi ≥ 120 mg/dL (calculada pela média aritmética de todas as glicemias avaliadas no PG), associou-se insulina NPH, com doses e horários de aplicação ajustados de acordo com os valores e os picos hiperglicêmicos observados (10).

Análise estatística

Os dados de interesse foram extraídos do banco de dados do Serviço e armazenados em planilhas do *software* Excel 2010. Após isso, foram conferidos e testados quanto à consistência das informações.

Considerou-se os períodos e os protocolos diagnósticos (ANTIGO e NOVO), os respectivos diagnósticos resultantes e os RPNA pré-definidos. As médias, e respectivos desvios-padrão, foram comparadas por análise de Poisson e teste t-

Student; as associações foram avaliadas por testes de comparação entre proporções (Qui-quadrado ou Exato de Fischer). Calculou-se o risco relativo (RR), e respectivo intervalo de confiança a 95% (IC-95%), para os RPNA, em relação aos protocolos diagnósticos. Para todos os testes, o limite de significância estatística foi de 95% ($p < 0,05$).

Aspectos éticos

APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp; Protocolo #114033/2015.

RESULTADOS

A população de gestantes nos grupos ND, HGL e DMG não se diferenciou nos períodos relativos ao ANTIGO e NOVO protocolo. Única exceção foi a média de cesáreas prévias no grupo HGL, onde as mulheres submetidas ao NOVO protocolo apresentavam menor valor ($p = 0,0370$) (Tabela 1). Independentemente dos grupos, ND, HGL e DMG, os valores das glicemias de 1 e 2 horas pós-sobrecarga foram menores com o NOVO protocolo; a glicemia de jejum foi menor nas gestantes HGL submetidas ao NOVO quando comparado ao ANTIGO protocolo. A MG mantida na gestação foi menor no grupo de gestantes DMG, submetidas ao NOVO protocolo. O valor da HbA1c no final da gestação foi menor nas gestantes ND identificadas pelo NOVO protocolo e estatisticamente semelhante nos grupos HGL e DMG, independentemente do protocolo diagnóstico utilizado (Tabela 2).

O NOVO protocolo não influenciou na prevalência de gestantes nos grupos ND, HGL ou DMG. Apesar disso, 17,3% das gestantes avaliadas por esse protocolo ainda

permaneceram com diagnóstico de HGL e não alcançaram os novos critérios diagnósticos para DMG. Em números absolutos, o NOVO protocolo resultou em aumento de 85% no diagnóstico de DMG e de 28% nos casos de HGL (Tabela 3).

A ocorrência dos RPNA avaliados e as respectivas análises de risco não se diferenciaram em relação aos protocolos diagnósticos testados (Tabelas 4 e 5).

Tabela 1. Características da população nos grupos Não diabético (ND), Hiperglicemia gestacional leve (HGL) e Diabetes melito gestacional (DMG) em relação aos protocolos diagnósticos

	ND (N = 199)			HGL (N = 89)			DMG (N = 194)		
	ANTIGO	NOVO	P	ANTIGO	NOVO	P	ANTIGO	NOVO	p
Gestações	2,59 ± 1,54	2,27 ± 1,54	0,1672	3,27 ± 2,05	3,14 ± 1,90	0,7368	3,30 ± 1,56	3,15 ± 1,58	0,5850
Cesáreas prévias	0,46 ± 0,77	0,40 ± 0,74	0,5094	1,03 ± 1,14	0,62 ± 0,83	0,0370	0,83 ± 0,87	0,64 ± 0,71	0,1596
IMC inicial (Kg/m ²)	28,83 ± 7,79	26,75 ± 5,85	0,1450	32,86 ± 4,29	30,38 ± 8,47	0,3976	31,13 ± 4,84	32,50 ± 7,28	0,4379
IMC final (Kg/m ²)	33,40 ± 8,25	31,62 ± 5,27	0,3296	37,37 ± 4,89	34,36 ± 7,99	0,2579	35,01 ± 4,24	36,50 ± 6,30	0,3336
GP (Kg)	15,11 ± 10,90	12,16 ± 6,80	0,1736	12,10 ± 6,65	10,52 ± 5,60	0,4356	10,69 ± 8,32	9,87 ± 7,84	0,6444

- resultados expressos em média ± dp

- análise de Poisson para número de gestações e de cesárea prévia

- teste t-Student para as demais análises

Tabela 2. Resultados dos testes diagnósticos e do controle glicêmico materno nos grupos Não diabético (ND), Hiperglicemia gestacional leve (HGL) e Diabetes melito gestacional (DMG) em relação aos protocolos diagnósticos

	ND (N = 199)			HGL (N = 89)			DMG (N = 194)		
	ANTIGO	NOVO	<i>p</i>	ANTIGO	NOVO	<i>P</i>	ANTIGO	NOVO	<i>P</i>
GTT-Jejum (mg/dL)	74,17 ± 7,22	72,54 ± 6,39	0,0979	84,13 ± 9,24	79,06 ± 7,97	0,0071	97,46 ± 21,74	93,41 ± 11,53	0,1937
GTT-1h (mg/dL)	124,90 ± 29,91	109,00 ± 25,06	<0,0001	144,40 ± 23,45	135,30 ± 25,15	0,0864	197,40 ± 38,60	174,10 ± 33,70	0,0001
GTT-2h (mg/dL)	102,70 ± 23,76	90,92 ± 19,60	0,0002	128,80 ± 24,42	114,90 ± 21,42	0,0057	191,40 ± 47,06	148,8±33,54	<0,0001
GTT-3h (mg/dL)	92,66 ± 20,79	–	–	110,53 ± 24,88	–	–	145,00 ± 41,97	–	
MG (mg/dL)	83,35 ± 10,29	82,14 ± 7,40	0,3397	97,16 ± 7,49	95,31 ± 6,14	0,2056	106,30 ± 10,28	99,95 ± 8,83	<0,0001
HbA1c / parto (%)	5,43 ± 0,40	5,17± 0,45	0,0055	5,57 ± 0,53	5,43 ± 0,54	0,3855	5,81 ± 0,71	5,64 ± 0,63	0,2516

- MG = Média glicêmica mantida na gestação

- HbA1c = Hemoglobina glicada

- resultados expressos em média ± dp

- teste t-Student para todas as análises

Tabela 3. Prevalência de gestantes nos grupos Não diabético (ND), Hiperglicemia gestacional leve (HGL) e Diabetes melito gestacional (DMG) em relação aos protocolos diagnósticos

	Protocolos diagnósticos		
	ANTIGO	NOVO	<i>P</i>
ND	86 (44,6)	113 (39,1)	0,2720
HGL	39 (20,2)	50 (17,3)	0,4928
DMG	68 (35,2)	126 (43,6)	0,0818
Total	193	289	482

- resultados expressos em número (N) e percentual (%)

- teste de comparação de proporções (Qui-quadrado)

Tabela 4. Resultados perinatais nos grupos Não diabético (ND), Hiperglicemia gestacional leve (HGL) e Diabetes melito gestacional (DMG) em relação aos protocolos diagnósticos

	ND (N = 199)			HGL (N = 89)			DMG (N = 194)		
	ANTIGO	NOVO	<i>p</i>	ANTIGO	NOVO	<i>p</i>	ANTIGO	NOVO	<i>p</i>
RN-GIG	0 (0,0)	9 (8,0)	0,0196	6 (15,4)	7 (14,0)	1,0000	6 (8,8)	14 (11,1)	0,8006
Macrossomia	3 (4,4)	5 (4,4)	1,0000	6 (15,4)	7 (14,0)	1,0000	5 (7,3)	13 (10,3)	0,6747
Primeira cesárea	25 (25,5)	43 (38,1)	0,2409	8 (20,5)	16 (32,0)	0,3316	16 (23,5)	30 (23,8)	1,0000
Tempo de internação									
1 a 3 dias	64 (76,6)	87 (77,0)	0,8003	29 (74,4)	41 (82,0)	0,5404	50 (73,5)	96 (76,2)	0,8138
4 a 7 dias	14 (11,1)	22 (19,5)	0,6942	10 (25,6)	8 (16,0)	0,3911	14 (20,6)	25 (19,8)	1,0000
> 7 dias	8 (12,2)	4 (3,5)	0,1642	0 (0,0)	1 (2,0)	1,0000	4 (5,9)	5 (4,0)	0,8049
Total	86	113		39	50		68	126	

- RN-GIG = recém-nascido grande para a idade gestacional

- resultados expressos em número (N) e percentual (%)

- teste de comparação de proporções

Tabela 5. Análise de risco para os resultados perinatais adversos em relação aos protocolos diagnósticos

	ANTIGO vs NOVO	
	HGL	DMG
RN-GIG	1,292 (0,473; 3,530)	0,895 (0,275; 2,917)
Macrossomia	0,690 (0,235; 2,025)	1,117 (0,343; 3,683)
Primeira cesárea	0,985 (0,492; 1,971)	0,549 (0,206; 1,454)
Δt internação > 7 dias	1,172 (0,599; 2,294)	1,521 (0,550; 4,206)

- RN-GIG = recém-nascido grande para a idade gestacional

- Δt internação – tempo de internação

- resultados expressos em Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança a 95%

DISCUSSÃO

Nesse estudo, a comparação do ANTIGO com o NOVO protocolo diagnóstico de DMG, proposto pela ADA/IADPSG (1), não evidenciou diferença estatística na prevalência de DMG e HGL ou na ocorrência de RPNA no SEDG-FMB/Unesp. Em termos práticos, o protocolo da ADA/IADPSG (1) identificou maior número de mulheres com DMG, mas ainda não foi suficiente para diagnosticar todos os casos de HGL como DMG. Das 289 gestantes submetidas ao NOVO protocolo, 17,3% ainda manteve o diagnóstico de HGL, com TOTG 75g normal e PG alterado.

Independentemente do protocolo diagnóstico utilizado, não houve diferença estatística nos RPNA avaliados e isso poderia ser interpretado como ponto negativo em relação ao NOVO protocolo ADA/IADPSG. Nesse estudo, a amostragem de 194 recém-nascidos de mães com DMG, obtida por conveniência, pode ter sido insuficiente para demonstrar resultados significativos em relação à ocorrência de RN-GIG, macrossômicos, primeira cesárea e maior tempo de internação dos recém-nascidos. Estudo recente australiano demonstrou efeito benéfico do protocolo diagnóstico da ADA/IADPSG (1) na ocorrência de macrossomia, avaliando 559 gestantes e recém-nascidos (21). De modo geral, nossos resultados não são diferente dos observados na literatura, que evidenciaram aumento na prevalência de DMG, variando de 10 a 25%, e pequeno impacto sobre os resultados perinatais, concluindo pela necessidade de mais estudos para definir a relação custo-benefício dessas novas recomendações (13-17).

Resultados anteriores do nosso Serviço evidenciaram que a relação custo-benefício do diagnóstico e tratamento, materno e neonatal, para DM prévio, DMG e HGL é sempre positiva, com índice de rentabilidade social variando de 1,87 a 5,35 (22). Considerando que o

protocolo de tratamento foi o mesmo para os dois períodos e que o TOTG 75g avalia duas ao invés de três glicemias plasmáticas pós sobrecarga, identificar e tratar maior número de mulheres com DMG não deverá alterar os indicativos de custo-benefício e o NOVO protocolo da ADA/IADPSG (1) deverá ser mantido no SEDG-FMB/Unesp.

Em relação à associação do PG ao TOTG 75g para diagnóstico da HGL, fica evidente que os novos limites e critérios recomendados pela ADA/IADPSG (1) ainda deixaram de identificar 17% de mulheres com HGL, que devem ser tratadas para evitar RPNA (10). Nesse estudo, todas as portadoras de HGL receberam o mesmo tratamento padronizado para aquelas com DMG e atingiram níveis de média glicêmica e HbA1c dentro dos limites recomendados para essas gestações (20). Apesar disso, observou-se 14 a 15% de RN-GIG e de macrosomia, 20 a 30% de necessidade de primeira cesárea e cerca de 10% de recém-nascidos com alta após o terceiro dia de vida. Essas gestantes eram obesas já no período pré-gestacional e, apesar de exibirem menores níveis de glicemia de jejum e de 2 horas no TOTG 75g, 17 em cada 100 mulheres avaliadas apresentaram picos de hiperglicemia no PG em resposta a uma dieta normocalórica (23) e de uso diário. Esses dados devem ser considerados e reforçam a validade de se manter o PG associado ao TOTG 75g para o diagnóstico de DMG e HGL. De modo indireto, esses resultados destacam o papel preventivo do controle da obesidade pré-gestacional, e de seus efeitos metabólicos, na redução da resistência à insulina e dos distúrbios hiperglicêmicos na gestação, com repercussões na vida futura dessas mulheres (7,8,10).

Esse estudo tem algumas limitações: (i) a amostra de conveniência, restrita a gestantes que realizaram diagnóstico, pré-natal e parto no SEDG-FMB/Unesp, para garantir acesso a todos os dados de interesse; (ii) o desenho do estudo – corte transversal, que dificulta análise da relação causa-efeito, considerando os protocolos diagnósticos e os resultados perinatais (o

ideal seria que os protocolos fossem aplicados às mesmas gestantes, no mesmo período) e (iii) as características do próprio serviço que, mesmo sendo de referência para as gestações complicadas por diabetes, tem demanda restrita. Apesar disso, nossos resultados destacam a validade da análise individual de cada serviço, para permitir a avaliação local e contribuir para discussões mais abrangentes e críticas dessas questões ainda não definidas.

CONCLUSÕES

A comparação do ANTIGO com o NOVO protocolo diagnóstico de DMG não evidenciou diferença estatística na prevalência de DMG e HGL ou na ocorrência de RPNA no SEDG-FMB/Unesp. Entretanto, em números absolutos, o protocolo ADA/IADPSG (1) aumentou em 85,0% o número de casos diagnosticados como DMG, e não conseguiu identificar todas as gestantes com HGL; o PG alterado identificou 17,3% de gestantes, portadoras de HGL, apesar do TOTG 75g normal. Os resultados desse estudo apontam para a validade da manutenção do PG no protocolo diagnóstico do SEDG-FMB/Unesp. Estudos multicêntricos, de maior tamanho amostral, deverão concluir pelo custo-benefício do novo protocolo diagnóstico de DMG na prevenção de RPNA.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2011; 34 (Suppl.1):S62-S69.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1):S64-S71.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S8–S16.
4. Riskin A, Garcia-Prats JA. Up to Date: Infant of a diabetic mother. Weisman LE, Wolfsdorf, JI, Kim MS [editors]. Available at [http://www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother?source=related link - H714002](http://www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother?source=related_link-H714002).
5. Boerschmann H, Pfluger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus, Diabetes Care 2010; 33 (8):1845-9.
6. Vaarasmaki M, Pouta A, Elliot P, Tapanainen P, Sovio U, Ruokonen A, et al. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. American Journal of Epidemiology 2009; 169(10):1209-15.
7. Silva MRG, Calderon IMP, Goncalves LC, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Prevalence of diabetes mellitus in women with prior gestational hyperglycemia. Revista de Saúde Pública 2003; 37(3):345-50.
8. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Calderon IMP, Geloneze B, Dias A, Rudge MV. Mild gestational hyperglycemia as risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and perinatal outcomes. Diabetes Metabolism Research and Reviews 2008; 24(4):324-30.

9. Rudge MVC, Peracoli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1990; 23:1079-89.
10. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Brasil MAM; Rugolo LMSS, Bossolan G, et al. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2005; 27:691-7.
11. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups [IADPSG]. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy (Consensus Panel). *Diabetes Care* 2010; 33(3):676-82.
12. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:1991-2002.
13. Falavigna M, Prestes I, Schmidt MI, Duncan BB, Colagiuri S, Roglic G. Impact of gestational diabetes mellitus screening strategies on perinatal outcomes: a simulation study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013; 99(3):358-65.
14. Holt RIG, Coleman MA and McCance DR. The implications of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria for gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 2011; 28(4):382-5.
15. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 24:673-85.
16. Visser GA, de Valk HW. Is evidence strong enough to change diagnostic GDM criteria? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013; 208(4):260-4.
17. Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 207(4):326e1-9.]

18. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 103:341–363 [DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.012].
19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1):S62-S69.
20. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2): S251–S260.
21. Laafira A, White SW, Griffin CJ, Graham D. Impact of the new IADPSG gestational diabetes diagnostic criteria on pregnancy outcomes in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Aug 21. doi: 10.1111/ajo.12394. [Epub ahead of print]
22. Molina Cavassini AC, Molina Lima SA, Calderon IMP, Rudge MVC. Cost-benefit of hospitalization compared with outpatient care for pregnant women with pregestational and gestational diabetes or with mild hyperglycemia, in Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2012; 130(1): 17-26.
23. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:553-561.

Análise de dois protocolos de avaliação do controle da hiperglicemia materna – impacto nos resultados perinatais de um Serviço de referência

Mariana Pinto Sirimarco¹ – aluna de Mestrado

Iara Padoim e Silva¹ – aluna de IC (bolsa FAPESP/2015-2016)

Giulia Pistori Devitte¹ – aluno de IC (bolsa PIBIC/CNPq/2015-2016)

Joice Monalisa Vernini¹ – aluna de Doutorado

Bianca Nicolosi Cassetari¹ – aluna de Doutorado

Claudia Garcia Magalhães² – Prof. Assistente Doutor

Marilza Vieira Cunha Rudge^{1,2} – Profa. Titular de Obstetrícia

Iracema de Mattos Paranhos Calderon^{1,2} Profa. Titular de Obstetrícia

1. Programa de PG em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia (PGGOM) da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp (FMB/Unesp)

2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia FMB/Unesp

Faculdade de Medicina de Botucatu / Unesp

Fevereiro 2016

(*) De acordo com as normas de submissão a *Diabetology & Metabolic Syndrome* (FI = 2,17)

RESUMO

JUSTIFICATIVA – A associação entre níveis anormais de glicose e resultado adverso da gestação está bem estabelecida. Entretanto, faltam evidências na definição dos níveis ideais de glicemia materna na predição do risco perinatal. As controvérsias sobre metas e limites da glicemia materna e avaliação da qualidade do controle glicêmico materno justificam o presente estudo. **OBJETIVO** – Analisar o impacto de dois protocolos de avaliação do controle glicêmico materno nos resultados perinatais de gestações complicadas por hiperglicemia. **MÉTODO** – estudo de corte transversal, incluindo gestantes, e seus recém-nascidos (RN), que realizaram pré-natal e parto no serviço. Foram avaliados dois tipos de protocolo: MG < 120 mg/dL e $\geq 70\%$ de glicemias dentro dos limites de normalidade, na gestação e no terceiro trimestre, em relação a identificação de risco e desempenho preditivo para RN-GIG, macrosomia, primeira cesárea e tempo de internação do RN > 3 dias. Foram comparados os valores de risco relativo (RR), e respectivos IC_{95%}, e os índices de SENS, ESP, VPP, VPN, ACUR, RVN e RVP, com ($p < 0,05$). **RESULTADOS** – MG ≥ 120 mg/dL na gestação se associou a risco aumentado para todos os desfechos avaliados, especialmente, no terceiro trimestre. Menos de 70% das glicemias adequadas no terceiro trimestre resultou em risco aumentado para RN-GIG e macrosomia. Em relação aos desfechos avaliados, os dois protocolos apresentaram índices elevados de VPN (80 a 90%) e baixos de RVN (0,8 a 1,0), a SENS foi maior com > 70% inadequadas (40 a 50% vs 5 a 15%) e ESP foi maior com MG > 120 mg/dL (90% vs 60%). **CONCLUSÃO** – Nenhum dos protocolos apresentou bom desempenho na predição do risco perinatal e não se conseguiu definir o protocolo ideal na predição do feto de risco. Entretanto, a MG < 120 mg/dL, mantida na gestação ou no terceiro trimestre, mostrou-se útil para garantir o feto saudável.

Palavras-chave: diabetes melito gestacional, hiperglicemia gestacional leve, média glicêmica, percentual de glicemias, resultados perinatais.

ABSTRACT

BACKGROUND - The association between abnormal glucose levels and adverse outcome of pregnancy is well established. Meanwhile, there is evidence in defining the optimal levels of maternal glycemia in the prediction of perinatal risk. The controversies over goals and limits of maternal glycemia and assessing the quality of maternal glycemetic control justifies the present study. **OBJECTIVE** - To analyze the impact of two assessment protocols of maternal glycemetic control in perinatal outcomes of pregnancies complicated by hyperglycemia. **METHOD** - cross-sectional study, including pregnant women and their newborns (NB) who received prenatal care and delivery service. We evaluated two types of protocol: MG <120 mg / dL and $\geq 70\%$ of blood glucose levels within normal limits during pregnancy and in the third quarter compared to identify risk and predictive performance for LGA-NB, macrosomia, first cesarean and length of stay RN > 3 days. The relative risk values were compared (RR) and their 95%, and the contents of SENS, ESP, PPV, NPV, ACUR, RVN and PVR, with ($p < 0.05$). **RESULTS** - MG ≥ 120 mg / dL during pregnancy was associated with increased risk for all outcomes evaluated, especially in the third quarter. Less than 70% of adequate blood glucose levels in the third quarter resulted in increased risk for LGA-NB and macrosomia. Regarding the outcomes evaluated, both protocols showed high levels of VPN (80-90%) and low RVN (0.8 to 1.0), the SENS was higher with > 70% inadequate (40-50% vs 5 15%) and ESP was higher with MG > 120 mg / dL (90% vs. 60%). **CONCLUSION** - None of the protocols performed well in predicting perinatal risk and failed to determine the optimal protocol in the risk of birth prediction. However, the MG <120 mg / dL, maintained during pregnancy or in the third quarter proved to be useful to ensure the healthy fetus.

Keywords: gestational diabetes mellitus, mild gestational hyperglycemia, glycemetic average, percentage of glucose levels, perinatal outcomes.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus gestacional (DMG) foi definido como “qualquer grau de intolerância à glicose iniciado ou detectado pela primeira vez na gestação” (1,2). Recentemente, a *American Diabetes Association* (ADA) alterou a definição do DMG para “diabetes diagnosticado no segundo e terceiro trimestres da gestação” (3).

Hiperglicemia Gestacional Leve (HGL) e *Mild Gestational Diabetes* (MGD) são outras condições de hiperglicemia materna, independentes de critérios diagnósticos de DMG (4; 5).

HGL foi identificada pela associação do teste oral de tolerância a glicose (TOTG) ao perfil glicêmico (PG), que resultou em quatro tipos de respostas diferenciadas. No grupo IA, o TOTG e o PG eram normais; no grupo IB, o TOTG era normal e o PG alterado; no grupo IIA, o TOTG era alterado e o PG normal e, no grupo IIB, ambos os testes eram alterados (4). De acordo com os autores, as gestantes do grupo IB apresentam hiperglicemia no PG, são classificadas como portadoras de HGL e, apesar do TOTG normal, recebem o mesmo tratamento daquelas dos grupos IIA e IIB, com TOTG alterado e diagnóstico de DMG (4,6,7). Esta classificação é utilizada no protocolo de diagnóstico e tratamento do Serviço Especializado de Diabetes e Gravidez da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp (SEDG-FMB/Unesp). Neste serviço, o protocolo de tratamento para DMG e HGL segue as recomendações da ADA, com orientações alimentares individualizadas, estímulo à prática de atividade física e, quando necessário, associação de insulina (8).

MGD foi definido por uma amostra de glicemia alterada após sobrecarga de 100g de glicose, mas com glicemia de jejum menor que 95mg/dL. Esses critérios foram utilizados em um grande estudo multicêntrico, onde 958 gestantes foram randomizadas para receberem ou não tratamento para controle da hiperglicemia. Os resultados foram favoráveis ao

tratamento, com redução no risco de macrosomia, distócia de ombro, cesárea e pré-eclâmpsia (5).

Independentemente da definição e dos critérios diagnósticos, a hiperglicemia materna não controlada se associa a riscos fetais imediatos, com repercussões a longo prazo para a mãe e seus recém-nascidos (7,9-13). A ADA estabelece valores de 95, 140 e 120 mg/dL, respectivamente, para as glicemias de jejum, 1 e 2 horas pós-prandiais, como metas para o controle glicêmico na gestação (8). Entretanto, identificar se, quando e como essas metas foram atingidas é ainda questão não definida na literatura. Alguns estudos avaliaram os resultados de glicemia materna como variável contínua, com risco fetal aumentado em relação direta com o aumento no nível de glicose. Outros, caracterizaram a qualidade do controle glicêmico pela média aritmética das glicemias avaliadas em determinado período, definindo média glicêmica (MG) a partir do perfil glicêmico (PG), categorizada em faixas de controle glicêmico.

No Metformin in Gestational Diabetes Trial (MIG-Trial), os melhores resultados perinatais foram associados a limites de glicemia capilar de jejum ≤ 88 mg/dL e de glicemia 2 horas pós-prandiais ≤ 115 mg/dL e, de preferência, mantida abaixo de 106 mg/dL (14). A partir de estudos com avaliações de glicemia materna em mulheres não diabéticas, revisão recente sugere mudança nas metas de controle glicêmico na gestante diabética, com limites de 81, 122 e 110 mg/dL, respectivamente, no jejum, 1 e 2 horas pós-prandiais (15).

A MG < 100 mg/dL resultou em risco de complicações metabólicas neonatais semelhante ao da população geral. MG > 114 mg/dL aumentou em duas vezes esse risco e, quando superior a 141 mg/dL, o risco foi sete vezes maior (16).

Rudge e colaboradores consideraram os limites de referência recomendados (8) e a MG avaliada no PG, classificada como IDEAL (MG entre 90 e 100 mg/dL), ADEQUADA (MG entre 100 e 120 mg/dL) e INADEQUADA (MG $\geq$ 120 mg/dL). Essa categorização diferenciou de modo significativo os resultados perinatais, diretamente dependentes da qualidade do controle glicêmico materno (4,6,7). A MG $\geq$ 120 mg/dL no terceiro trimestre foi identificada como fator de risco independente para macrossomia nas gestações complicadas por diabetes/hiperglicemia (OR=1,78; IC 95%: 1,13-2,80) (17). Esse protocolo é utilizado no SEDG-FMB/Unesp.

Outros autores definiram o controle glicêmico INADEQUADO quando mais de 30% dos valores de glicemia avaliados estavam acima dos limites de referência (18). A meta de 70% das glicemias nos limites recomendados pela ADA (8) associou-se à ocorrência de 6,5% de macrossomia, 22,2% de hipoglicemia neonatal, 15,2% de complicações respiratórias e 11,1% de bilirrubinemia neonatal em recém-nascidos de mães com DMG tratadas com insulina (18). Esse é o protocolo utilizado na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP).

As controvérsias da literatura sobre metas e limites da glicemia materna e, consequentemente, avaliação da qualidade do controle glicêmico na gestação justificam a proposição desse estudo. O objetivo foi analisar o impacto de dois protocolos de avaliação da qualidade do controle glicêmico materno (4,6,7,18) nos resultados perinatais de gestações complicadas por HGL, DMG e DM prévio (DM1 e DM2).

MÉTODO

Desenho e local do estudo

Estudo de corte transversal, incluindo gestantes, e seus recém-nascidos (RN), com diagnóstico, pré-natal e parto realizados no SEDG-FMB/Unesp, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2014, definindo uma amostra por conveniência (N = 373).

Grupos de gestantes e RN

De acordo com o protocolo diagnóstico do serviço (4,6,7), foram definidos três grupos de gestantes e RN em condições de hiperglicemia. O grupo IB (TOTG normal e PG alterado), que constituiu o grupo HGL (N = 89); os grupos IIA (TOTG alterado e PG normal) e IIB (TOTG e PG alterados) que, associados, constituíram o grupo DMG (N = 195), e mães com diagnóstico de diabetes pré-gestacional (DM1 e DM2), incluídas no grupo DM prévio (N = 89). A prevalência e os resultados perinatais de cada um desses grupos foram avaliados em relação aos dois protocolos de avaliação da qualidade do controle glicêmico materno.

Variáveis

- percentual de mulheres com controle glicêmico ADEQUADO, definido por MG < 120 mg/dL (4,6,7) e por pelo menos 70% de glicemias dentro dos limites de referência (18), considerando toda a gestação e o terceiro trimestre.
- ocorrência de RN-GIG, definido pelo peso para idade gestacional > P90 (6,7), macrossomia, definida pelo peso ao nascimento $\geq$ 4000g (6,7), primeira cesárea, como marcador indireto de crescimento exagerado fetal (13) e o tempo de internação (até 3 dias, entre 4 e 7 e maior que 7 dias), marcador indireto da morbidade neonatal (6,7).

Protocolo de tratamento

As gestantes com diagnóstico de HGL ou DMG receberam o mesmo tipo de tratamento, seguindo o protocolo do serviço (6,7) e as recomendações da ADA (8) – orientação e adequação alimentar individualizadas, estímulo à prática regular de exercícios e, sempre que necessário, associação de insulina. As gestantes com DM prévio (DM1 e DM2) receberam as mesmas orientações de dieta e exercício, entretanto, foram tratadas com insulina desde a admissão no serviço. Para todas as gestantes, o controle glicêmico materno foi realizado com PG, em intervalos máximos de 15 dias, e avaliações de glicemias ao longo do dia, a cada 2 horas, entre 8 (jejum) até 18 horas, sob a mesma dieta e ingestão calórica e dose de insulina, quando em uso. A MG diária ≥ 120 mg/dL, indicou ajustes nas doses e horários de aplicação de insulina, de acordo com os picos hiperglicêmicos observados no PG.

Análise estatística

Os dados de interesse foram extraídos do banco de dados do serviço e armazenados em planilhas do software Excel 2010. Após isso, foram conferidos e testados quanto à consistência das informações.

Considerou-se o protocolo de avaliação e a qualidade do controle glicêmico materno, mantida em toda a gestação e no terceiro trimestre, e os resultados perinatais pré-definidos. As médias, e respectivos desvios-padrão, foram comparadas por ANOVA e teste de Tukey; os resultados categorizados foram avaliados por testes de comparação entre proporções (Qui-quadrado ou Exato de Fischer). O desempenho dos protocolos na predição do RPNA foi comparado por Risco Relativo (RR), e respectivo intervalo de confiança (IC95%), índices de Sensibilidade (SENS), Especificidade (ESP), Valores preditivos Positivo (VPP) e Negativo (VPN), Acurácia e Razão de Verossimilhança Positiva (RVP – relação SENS/1-ESP) e Negativa

(RVN – relação 1-SENS/ESP). Para todos os testes, o limite de significância estatística foi de 95% ($p < 0,05$).

Aspectos éticos

APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp; Protocolo #114033/2015.

RESULTADOS

Na Tabela 1 estão as características gestacionais da população de 773 gestantes avaliadas, incluídas nos grupos HGL (N = 89), DMG (N= 195) e DM prévio (N = 89). O grupo DM prévio se diferenciou dos demais em relação a menores valores de idade gestacional no parto ($36,88 \pm 0,89$ semanas) e índices elevados de HbA1c final ($6,62 \pm 1,25\%$) e de MG mantida na gestação ($110,35 \pm 17,92$ mg/dL). Nesse grupo, a meta de MG < 120 mg/dL foi alcançada em menor proporção de mulheres (78,6%), o mesmo acontecendo com o controle glicêmico avaliado pela glicemia nos limites de referência $\geq 70\%$ (37,1%). O grupo HGL foi diferente do grupo DMG com menores valores de MG da gestação ($96,15 \pm 6,80$ vs $102,02 \pm 9,88$ mg/dL) e maior proporção de gestantes com $\geq 70\%$ de glicemias adequadas (82,1 vs 60,0%).

A proporção de controle glicêmico adequado, na gestação ou no terceiro trimestre, avaliado pela MG < 120 mg/dL ou por $\geq 70\%$ de glicemias nos limites de normalidade não foi diferente entre os grupos HGL, DMG e DM prévio (Tabela 2) e não diferenciou os desfechos perinatais avaliados (Tabela 3). MG ≥ 120 mg/dL na gestação se associou a risco aumentado para RN-GIG [RR = 2,3 (1,14; 4,64)] e macrosomia [RR = 2,2 (1,01; 4,76)]. A MG ≥ 120 mg/dL no terceiro trimestre evidenciou risco aumentado para RN-GIG [RR = 2,3 (1,24; 4,29)], macrosomia [RR = 2,6 (1,09; 5,06)], primeira cesárea [RR = 2,6 (1,09; 5,06)] e tempo de

internação do RN ≥ 3 dias [RR = 1,5 (1,02; 2,27)] e redução de 20,1% na ocorrência de alta do RN em até 3 dias [RR = 0,79 (0,61; 1,05)]. Na gestação, o controle glicêmico com $< 70\%$ das glicemias nos limites de referência não se associou a risco perinatal; no terceiro trimestre, apresentar $< 70\%$ das glicemias nos limites recomendados resultou em aumento no risco de RN-GIG [RR = 2,0 (1,14; 3,42)] e macrosomia [RR = 2,0 (1,10; 3,53)] (Tabela 4).

Na gestação, a MG ≥ 120 mg/dL apresentou índices baixos de SENS (de 5,2 a 15,2%) e VPP (de 18,5 a 37,0%) e elevados de ESP (de 92,1 a 93,9%), VPN (de 71,1 a 89,9%), resultando em ACUR de 68,6 a 85,0% e índices de RVP de 0,7 a 2,5 e RVN de 0,9 a 1,0, na predição de RN-GIG, macrosomia, 1a. cesárea e alta do RN após 3 dias. O percentual de glicemias adequadas $< 70\%$ apresentou índices de SENS entre 44,5 e 52,2%, ESP entre 60,8 e 61,6%, VPP de 13,3 a 32,7% e VPN de 72,6 a 90,6%, resultando em ACUR de 56,6 a 60,3% e índices de RVP de 1,2 a 1,3 e RVN de 0,8 a 0,9, na predição de RN-GIG, macrosomia, 1a. cesárea e alta do RN após 3 dias. Os dois protocolos de avaliação do controle glicêmico materno mantiveram esse mesmo desempenho quando se considerou as glicemias do terceiro trimestre (Tabelas 5 e 6).

Para os mesmos desfechos avaliados, níveis de HbA1c $\geq 6,5\%$ no terceiro trimestre evidenciaram risco aumentado para tempo de internação do RN > 3 dias [RR = 1,7 (1,24; 2,30)], índices de SENS de 26,0 a 37,3%, ESP de 74,0 a 78,7%, VPP entre 14,4 e 42,3%, VPN entre 74,3 e 90,2%, com ACUR de 61,7 a 70,5%, RVP entre 1,0 e 1,8 e RVN entre 0,8 e 1,0 (Tabela 7).

Tabela 1. Características gestacionais da população nos grupos de gestantes HGL, DMG e DM prévio avaliados

	HGL (N = 89)	DMG (N = 195)	DM PRÉVIO (N = 89)	
Média (m) ± desvio-padrão (dp)				<i>p</i> *
IG no parto (sem)	38,62 ± 1,46 ^{a0}	38,01 ± 1,31 ^{b0}	36,88 ± 0,89 ^{c0}	< 0,0001
HbA1c final (%)	5,58 ± 0,63 ^{a1}	5,81 ± 0,71 ^{a1}	6,62 ± 1,25 ^{b1}	< 0,0001
MG gestação (mg/dL)	96,15 ± 6,80 ^{a2}	102,02 ± 9,88 ^{b2}	110,35 ± 17,92 ^{c2}	< 0,0001
Número (N) e percentual (%)				<i>p</i> **
Hipertensão arterial (sim)	37 (41,6)	70 (36,1)	36 (43,9) [#]	0,4143
Parto vaginal	27 (30,3)	61 (31,3)	20 (22,5)	0,2990
MG < 120 mg/dL	89 (100,0) ^{a3}	187 (95,9) ^{a3}	70 (78,6) ^{b3}	< 0,0001
≥ 70% glicemias limites	73 (82,1) ^{a4}	117 (60,0) ^{b4}	33 (37,1) ^{c4}	< 0,0001

IG = idade gestacional

HbA1c = hemoglobina glicada do final da gestação

MG = media glicêmica mantida na gestação

* ANOVA seguida do teste de Tukey – valores com letras e índices iguais são estatisticamente semelhantes (95% de probabilidade)

** teste de comparação de proporções

[#] falta de dados (N = 6)

Tabela 2. Frequência de controle glicêmico adequado nos grupos de gestantes, de acordo com o protocolo de avaliação na gestação e no terceiro trimestre

	na Gestação			no 3o. Trimestre		
	MG < 120 mg/dL	≥ 70% glicemias	<i>p</i> *	MG < 120 mg/dL	≥ 70% glicemias	<i>p</i> *
HGL	89 (100,0)	73 (82,0)	0,0864	80 (100,0)	65 (81,2)	0,1488
DMG	187 (95,9)	117 (60,0)	0,7774	180 (96,8)	111 (59,7)	0,5626
DM prévio	70 (78,6)	33 (37,1)	0,1256	73 (89,0)	41 (50,0)	0,4541
Total	346	223		333	217	

* teste de comparação de proporções (Qui-quadrado)

Tabela 3. Desfechos perinatais, de acordo com o protocolo de avaliação e o controle glicêmico adequado, na gestação e no terceiro trimestre

	na Gestação			no 3o. Trimestre		
	MG < 120 mg/dL	≥ 70% glicemias	<i>p</i> *	MG < 120 mg/dL	≥ 70% glicemias	<i>p</i> *
RN-GIG	39 (11,3)	22 (9,9)	0,6962	36 (10,8)	19 (8,8)	0,5223
Macrossomia	35 (10,1)	21 (9,4)	0,8974	31 (9,3)	17 (7,8)	0,6566
1a. cesárea	91 (26,3)	53 (23,8)	0,5620	80 (24,0)	51 (23,5)	0,9697
Δt internação						
até 3 dias	246 (71,1)	162 (72,6)	0,7606	240 (72,1)	157 (72,4)	1,0000
4 a 7 dias	86 (24,9)	54 (24,2)	0,9415	79 (23,7)	54 (24,9)	0,8345
> 7 dias	14 (4,0)	7 (3,1)	0,7394	14 (4,2)	6 (2,8)	0,5168
Total	346	223		333	217	

* teste de comparação de proporções (Qui-quadrado)

Δ t internação = tempo de internação do RN

Tabela 4. Avaliação do risco perinatal, de acordo com o protocolo de avaliação, na gestação e no terceiro trimestre

	MG na Gestação (mg/dL)			% glicemias nos limites na Gestação		
	< 120	≥ 120	RR (IC95%)	≥ 70%	< 70%	RR (IC95%)
RN-GIG	39 (11,3)	7 (25,9)	2,3 (1,14–4,64)	22 (9,9)	24 (16,0)	1,6 (0,94–2,78)
Macrossomia	35 (10,1)	6 (22,2)	2,2 (1,01–4,76)	21 (9,4)	20 (13,3)	1,4 (0,80–2,52)
1a. cesárea	91 (26,3)	5 (18,5)	0,70 (0,31–1,58)	53 (23,8)	43 (28,7)	1,2 (0,85–1,70)
Δt internação						
até 3 dias	246 (71,1)	17 (63,0)	0,88 (0,66–1,19)	162 (72,6)	101 (67,3)	0,9 (0,81–1,06)
4 a 7 dias	86 (24,9)	9 (33,3)	1,34 (0,76–2,36)	54 (24,2)	41 (27,3)	1,1 (0,80–1,60)
> 7 dias	14 (4,0)	1 (3,7)	0,92 (0,12–6,70)	7 (3,2)	8 (5,4)	1,7 (0,63–4,59)
> 3 dias	100 (28,9)	10 (37,0)	1,28 (0,76–2,15)	61 (27,4)	49 (32,7)	1,2 (0,87–1,63)
Total	346	27	373	223	150	373
	MG no 3o. Trimestre (mg/dL)			% glicemias nos limites no 3o. Trimestre		
	< 120	≥ 120	RR (IC95%)	≥ 70%	< 70%	RR (IC95%)
RN-GIG	36 (10,8)	10 (25,0)	2,3 (1,24–4,29)	19 (8,8)	27 (17,3)	2,0 (1,14–3,42)
Macrossomia	31 (9,3)	10 (25,0)	2,6 (1,43–5,06)	17 (7,8)	24 (15,4)	2,0 (1,10–3,53)
1 ^a . Cesárea	80 (24,0)	16 (40,0)	1,6 (1,09–2,55)	51 (23,5)	45 (28,8)	1,2 (0,87–1,73)
Δt internação						
até 3 dias	240 (72,1)	23 (57,5)	0,79 (0,61–1,05)	157 (72,4)	106 (67,9)	0,9 (0,82–1,08)
4 a 7 dias	79 (23,7)	16 (40,0)	1,7 (1,10–2,58)	54 (24,9)	41 (26,3)	1,0 (0,74–1,50)
> 7 dias	14 (4,2)	1 (2,5)	0,59 (0,08–4,40)	6 (2,7)	9 (5,8)	2,1 (0,76–5,74)
> 3 dias	93 (27,9)	17 (42,5)	1,5 (1,02–2,27)	60 (27,6)	50 (32,1)	1,1 (0,85–1,59)
Total	333	40	373	217	156	373

Δ t internação = tempo de internação do RN

- RR = risco relativo; IC95% = intervalo de confiança a a 95%

Tabela 5. Desempenho dos protocolos de avaliação do controle glicêmico materno na gestação na predição do risco perinatal

MG na Gestação							
	SENS	ESP	VPP	VPN	ACUR	RVP	RVN
RN-GIG	15,2 (7,6; 28,2)	93,9 (90,7; 96,0)	25,9	88,7	84,2	2,5 (1,1; 5,6)	0,9 (0,8; 1,0)
Macrossomia	14,6 (6,8; 28,4)	93,7 (90,5; 95,8)	22,2	89,9	85,0	2,3 (0,9; 5,4)	0,9 (0,8; 1,0)
1a. Cesárea	5,2 (2,2; 11,6)	92,1 (88,2; 94,7)	18,5	73,7	69,7	0,7 (0,2; 1,7)	1,0 (0,9; 1,1)
Δt internação > 3 dias	9,1 (5,0; 15,9)	93,5 (89,9; 95,3)	37,0	71,1	68,6	1,4 (0,7; 2,9)	1,0 (0,9; 1,0)
% glicemias nos limites na Gestação							
	SENS	ESP	VPP	VPN	ACUR	RVP	RVN
RN-GIG	52,2 (38,1; 65,9)	61,5 (56,1; 66,6)	16,0	90,1	60,3	1,3 (0,9; 1,8)	0,8 (0,6; 1,0)
Macrossomia	48,8 (34,2; 63,5)	60,8 (55,5; 65,9)	13,3	90,6	59,5	1,3 (0,8; 1,7)	0,8 (0,6; 1,1)
1a. Cesárea	44,8 (35,2; 54,8)	61,4 (55,5; 66,9)	28,7	76,2	57,1	1,2 (0,9; 1,5)	0,9 (0,7; 1,1)
Δt internação > 3 dias	44,5 (35,6; 53,9)	61,6 (55,5; 67,3)	32,7	72,6	56,6	1,2 (0,9; 1,5)	0,9 (0,7; 1,1)

Δt internação = tempo de internação do RN

- RVP = Razão de verossimilhança positiva

- RVN = Razão de verossimilhança negativa

Tabela 6. Desempenho dos protocolos de avaliação do controle glicêmico materno no terceiro trimestre na predição do risco perinatal

MG no 3º. Trimestre							
	SENS	ESP	VPP	VPN	ACUR	RVP	RVN
RN-GIG	21,7 (12,3; 35,6)	90,8 (87,2; 93,5)	25,0	89,2	82,3	2,3 (1,2; 4,5)	0,9 (0,7; 1,0)
Macrossomia	24,4 (13,8; 39,3)	91,0 (87,4; 93,6)	25,0	90,7	83,6	2,6 (1,4; 5,1)	0,8 (0,6; 1,0)
1a. Cesárea	16,7 (10,5; 25,4)	91,3 (87,4; 94,1)	40,0	76,0	72,1	1,9 (1,0; 3,4)	0,9 (0,8; 1,0)
Δt internação > 3 dias	15,5 (9,8; 23,4)	91,2 (87,2; 94,1)	42,5	72,1	68,9	1,8 (0,9; 3,2)	0,9 (0,8; 1,0)
% glicemias nos limites no 3º. Trimestre							
	SENS	ESP	VPP	VPN	ACUR	RVP	RVN
RN-GIG	58,7 (44,3; 71,7)	60,6 (55,1; 65,7)	17,3	91,2	60,3	1,5 (1,1; 1,9)	0,7 (0,4; 0,9)
Macrossomia	58,5 (43,4; 72,2)	60,2 (54,9; 65,4)	15,4	92,2	60,1	1,4 (1,1; 1,9)	0,7 (0,5; 1,0)
1a. Cesárea	46,9 (37,2; 56,8)	59,9 (54,1; 65,5)	28,8	76,5	56,6	1,2 (0,9; 1,5)	0,8 (0,7; 1,1)
Δt internação > 3 dias	45,5 (36,5; 54,8)	59,7 (53,7; 65,4)	32,1	72,4	55,5	1,1 (0,9; 1,4)	0,9 (0,7; 1,1)

Δt internação = tempo de internação do RN

- RVP = Razão de verossimilhança positiva

- RVN = Razão de verossimilhança negativa

Tabela 7. Frequência, análise de risco e desempenho na predição do risco perinatal da HbA1c avaliada no terceiro trimestre

HbA1c no 3º. Trimestre										
	< 6,5%	≥ 6,5%	RR (IC95%)	SENS	ESP	VPP	VPN	ACUR	RVP	RVN
RN-GIG	30 (10,9)	16 (16,5)	1,5 (0,87–2,66)	34,8 (22,7; 49,2)	75,2 (70,3; 79,6)	16,5	89,1	70,2	1,4 (0,9; 2,2)	0,9 (0,7; 1,1)
Macrossomia	27 (9,8)	14 (14,4)	1,5 (0,81–2,70)	34,1 (21,6; 49,4)	75,0 (70,1; 79,4)	14,4	90,2	70,5	1,4 (0,9; 2,2)	0,9 (0,7; 1,1)
1ª. Cesárea	71 (25,7)	25 (25,8)	1,0 (0,68–1,48)	26,0 (18,3; 35,6)	74,0 (68,5; 78,8)	25,8	74,3	61,7	1,0 (0,7; 1,5)	1,0 (0,9; 1,1)
Δ t internação > 3d	69 (25,0)	41 (42,3)	1,7 (1,24–2,30)	37,3 (28,8; 46,6)	78,7 (73,4; 83,2)	42,3	75,0	66,5	1,8 (1,3; 2,5)	0,8 (0,7; 0,9)
Total	276	97								

Δ t internação = tempo de internação do RN

- RR = risco relativo; IC95% = intervalo de confiança a a 95%

- RVP = Razão de verossimilhança positiva

- RVN = Razão de verossimilhança negativa

DISCUSSÃO

Nesse estudo, a $MG \geq 120\text{mg/dL}$, na gestação, aumentou em mais de duas vezes o risco de ocorrência de RN-GIG e macrosomia; no terceiro trimestre, manteve esses índices e identificou risco aumentado em 1,5 vezes para primeira cesárea e alta do RN > 3 dias. Na gestação, < 70% de glicemias adequadas não se associou a risco perinatal e, no terceiro trimestre, evidenciou risco de 2 vezes para RN-GIG e macrosomia. Esses resultados sugerem que manter a $MG < 120\text{ mg/dL}$, na gestação ou no terceiro trimestre, deve prevenir melhor o risco perinatal.

Na análise de desempenho na predição de RN-GIG, macrosomia, 1a. cesárea e alta RN > 3 dias, a $MG \geq 120\text{ mg/dL}$ apresentou baixa SENS e VPP, com índices elevados de ESP e VPN, mantendo esse desempenho, também, no terceiro trimestre. Para os mesmos desfechos perinatais, o controle glicêmico com < 70% de glicemias adequadas, na gestação, apresentou índices intermediários de SENS e de ESP, VPN elevado e VPP baixo, também mantidos no terceiro trimestre.

Na comparação de testes diagnósticos, sensibilidade avalia a proporção de indivíduos com a doença, corretamente identificados; especificidade avalia a proporção de indivíduos sem a doença, corretamente identificados como livre de doença. Estas características não dependem da prevalência da doença, mas sofrem influencia da qualidade do padrão-ouro testado (19). Nesse estudo, o padrão-ouro foi o RPNA, definido por desfechos clínicos maternos e perinatais, de fácil identificação e de consenso na literatura, adequados para testar o desempenho dos protocolos de avaliação do controle glicêmico materno. Assim, os índices de SENS e ESP foram correspondentes ao poder de predição dos protocolos.

Valor preditivo significa a probabilidade da doença estar presente, quando o teste é positivo (VPP), ou ausente, quando o teste é negativo (VPN), e varia com a sensibilidade e a especificidade do teste, além da prevalência da doença (19). A prevalência dos RPNA definidos nesse estudo não foi diferente entre os protocolos de controle glicêmico testados, alcançando taxas semelhantes às observadas nas gestações de risco habitual (20-22). Os índices de VPP tem relação direta e, de VPN, relação inversa com a prevalência da doença (19). Nesse estudo, a baixa prevalência de RPNA, independentemente do protocolo de avaliação do controle glicêmico, explica os índices baixos de VPP e elevados de VPN.

A RV pode ser indicador isolado na definição do melhor teste quando as consequências de um resultado falso-positivo (FP) são iguais às consequências de um resultado falso-negativo (FN). Entretanto, nos casos em que as consequências dos resultados FP e FN são diferentes, o melhor teste é aquele capaz de afastar a doença, ou seja, aquele com maiores taxas de SENS, VPN e RVN (19). Nesse estudo, a consequência do resultado FN, ou seja, não identificar e não tratar o feto comprometido tem maior peso e, assim, os melhores indicadores de desempenho seriam SENS, VPN e RVN. Os dois protocolos apresentaram índices elevados de VPN (80 a 90%) e baixos de RVN (0,8 a 1,0), a SENS foi maior quando < 70% estavam adequadas (40 a 50% vs 5 a 15%). Com esses resultados, e considerando os níveis de SENS observados, nenhum dos dois protocolos apresentou desempenho ideal na predição do risco perinatal. Entretanto, pelos níveis de ESP e RVP, a MG ≥ 120 mg/dL teve melhor desempenho para garantir o feto saudável.

O protocolo ideal para avaliar o controle glicêmico materno e prevenir o risco perinatal em gestações complicadas por hiperglicemia ainda não está definido na literatura. Os estudos raramente apresentam os resultados de glicemia materna e, quando o fazem, não há qualquer uniformidade. Nos últimos 20 anos, apenas 6% dos artigos publicados em língua

inglesa sobre diabetes e gravidez incluíram valores de glicemia materna e, mesmo assim, faltam detalhes em relação a limites-alvo e se foram ou não atingidos, método de dosagem (auto-avaliação em glicemia capilar, dosagem plasmática, monitorização contínua) e os resultados perinatais avaliados foram bastante diversificados (21). Nesse contexto e salvo engano, na literatura específica consultada não foram encontrados estudos comparando índices de desempenho de dois protocolos de avaliação do controle glicêmico materno na predição de RPNA. Isso caracteriza o ineditismo do presente estudo, mas dificulta a comparação dos nossos resultados.

Alguns autores já identificaram limites de MG < 100mg/dL na prevenção do risco metabólico fetal e, quando superiores a 114 e 141 mg/dL, esse risco aumentou, respectivamente, em duas e até sete vezes (16). Estudos anteriores de nosso grupo de pesquisa indicaram que a categorização da MG em menor que e maior ou igual a 120 mg/dL, diferenciou o prognóstico perinatal (4, 6, 7) e que a MG $\geq$ 120 mg/dL foi fator independente de risco para macrosomia nas gestações complicadas por hiperglicemia. Esses resultados da literatura e os avaliados nesse estudo reforçam a validade de se buscar o limite de MG < 120 mg/dL para afastar o risco perinatal. Manter < 70% das glicemias nos limites recomendados pela ADA (8) se associou à ocorrência de macrosomia, hipoglicemia, complicações respiratórias e hiperbilirrubinemia em recém-nascidos de mães com DMG tratadas com insulina. Entretanto, não foram avaliados os índices de desempenho para esses riscos perinatais (18).

Na maioria dos estudos, o limite-alvo da glicemia materna foi definido por valores da população de gestantes não-diabéticas, o que não corresponde ao melhor nível de evidência científica. Além disso, um mesmo limite de glicemia pode ser ideal para identificar um determinado desfecho, mas fica difícil estabelecer um único limite capaz de prever todas as potenciais complicações perinatais dessas gestações (21). Na opinião de alguns autores,

seria melhor comparar os limites-alvo já definidos ao perfil glicêmico de uma gestante não-diabética, para definir o padrão de glicemias mais adequado para a gestante diabética (23).

Na busca por melhores indicadores, limites de hemoglobina glicada (HbA1c) foram testados, mas apresentaram fraca ou nenhuma correlação com os valores de glicose no sangue e baixa associação com desfechos perinatais adversos (24, 25). Nesse estudo, a HbA1c $\geq 6,5\%$ no terceiro trimestre se associou a risco aumentado apenas para alta do RN > 3 dias e o desempenho preditivo não foi melhor que o observado nos dois protocolos avaliados. Assim, HbA1c não deveria ser usada como indicador da avaliação do controle glicêmico materno. Esses resultados estão de acordo com a literatura, considerando que a HbA1c não seria alternativa útil, por não refletir o nível de glicemia e as complexidades do controle glicêmico materno na gestação (26,27)

Nesse estudo, nenhum dos protocolos avaliados apresentou bom desempenho na predição do risco perinatal e, mais uma vez, não se conseguiu definir o protocolo de controle glicêmico materno ideal para identificar o feto de risco. Entretanto, a MG ≥ 120 mg/dL apresentou melhor desempenho na predição dos riscos perinatais avaliados e, quando MG < 120 mg/dL, na gestação ou no terceiro trimestre, garantiu melhor o feto saudável.

REFERÊNCIAS

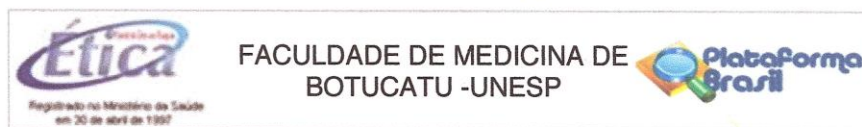
1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl.1):S62-S69.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1):S64-S71.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S8–S16.
4. Rudge MVC, Peracoli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucosetolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1990; 23:1079-89.
5. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1; 361(14):1339-48. doi: 10.1056/NEJMoa0902430.
6. Rudge MV; Calderon IM; Ramos MD ; Maesta I; Souza LMSS ; Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabetes. RBGO. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, RIO DE JANEIRO/RJ. 1995; v. 17, n.1, p. 26-32.
7. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Brasil MAM; Rugolo LMSS, Bossolan G, et al. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2005; 27:691-7.

8. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30 Suppl 2: S251-S260.
9. Riskin A, Garcia-Prats JA. Up to Date: Infant of a diabetic mother. Weisman LE, Wolfsdorf, JI, Kim MS [editors]. Available at http://www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother?source=related_link#H714002.
10. Boerschmann H, Pfluger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus, *Diabetes Care*. 2010; 33 (8):1845-9.
11. Vaarasmaki M, Pouta A, Elliot P, Tapanainen P, Sovio U, Ruokonen A, et al. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169(10):1209-15.
12. Silva MRG, Calderon IMP, Goncalves LC, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Prevalence of diabetes mellitus in women with prior gestational hyperglycemia. *Revista de Saúde Pública* 2003; 37(3):345-50.
13. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Calderon IMP, Geloneze B, Dias A, Rudge MV. Mild gestational hyperglycemia as risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and perinatal outcomes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2008; 24(4):324-30.
14. Rowan JA, Gao W, Hague WM, McIntyre HD. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. *Diabetes Care*. 2010; 33: 9-16.

15. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care*. 2011; 34: 1660-1668.
16. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1036-46
17. Kerche LTRL, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IM. Fetal macrosomia risk factors in pregnancies complicated by diabetes or daily hyperglycemia. *RBGO Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(10): 580-7.
18. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:341-7.
19. Riegelman RK. *Studying a Study and Testing a Test: How to read the medical evidence*. 4th ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
20. Langer O, Yogev Y, Most O, et al. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 989-97;
21. Langer O. Glycemic targets for the optimal treatment of GDM. *Clin Obstet Gynecol* 2013; 56:788-802
22. Landon MB, Mele L, Spong CY, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011; 117:218-24.
23. Yogev Y, Langer O, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight non-diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191:949–953
24. Brustman L, Langer O, Engel S. Verified self-monitored blood glucose data versus glycosylated hemoglobin and glycosylated serum protein as a means of predicting short and long-term metabolic control in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 157:699 – 703

25. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012; 35:574–580
26. Kerssen A, Evers IM, de Valk, et al. Poor glucose control in women with type 1 diabetes mellitus and “safe” hemoglobin A1c values in the first trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003; 13:309–31
27. Kerssen A, deValk HW, Visser GH. Do HbA1c levels and the self-monitoring of blood glucose levels adequately reflect glycemic control during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus? *Diabetologia*. 2006; 49:25–28

ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO E DE CONTROLE DA HIPERGLICEMIA MATERNA - IMPACTO NA PREVALÊNCIA DE DIABETES MELITO GESTACIONAL (DMG) E DE HIPERGLICEMIA GESTACIONAL LEVE (HGL) E NOS RESULTADOS PERINATAIS

Pesquisador: MARIANA PINTO SIRIMARCO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22908614.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

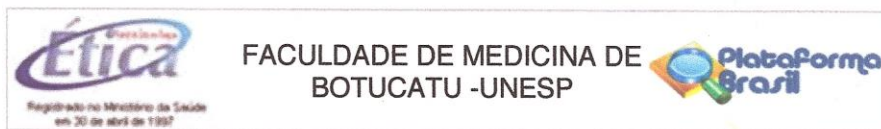
Número do Parecer: 1.316.325

Apresentação do Projeto:

Tratam os autos de envio de Emenda, "Mudança no título" e segundo informação da orientadora do Projeto, as atuais exigências do Programa de Pós Graduação em Ginecologia e Obstetrícia e Mastologia (PG-GOM) para defesa de Mestrado a Dissertação deve ser apresentada na forma de artigos submetidos à publicação (pelo menos 2(dois) cada um com título diferente do projeto de origem. Aproveita o envio da emenda para inclusão de 04 novos alunos de Iniciação científica, já incluídos na "Equipe de Estudo" na Plataforma Brasil, sendo: Helena Maciel Guerra e Eduardo Lisboa (Sub-Projeto I) e Iara Padoim e Silva e Guila Pistori Devitte (Sub-Projeto II). Esclarece a orientadora em questão que os dados incluídos nos dois sub-projetos adicionais propostos serão os mesmos armazenados no banco de dados do Grupo Acadêmico de Pesquisa Diabete e Gravidez-Investigação Clínica e Experimental, da disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, que já estão sendo usados para o projeto original e que, portanto, já foram aprovados pelo CEP anteriormente.

Título Atual: "AVALIAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO E DE CONTROLE DA HIPERGLICEMIA MATERNA. IMPACTO NA PREVALÊNCIA DE DIABETES MELITO GESTACIONAL (DMG) E DE

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.316.325

HIPERGLICEMIA GESTACIONAL LEVE (HGL) E NOS RESULTADOS PERINATAIS", de autoria de Mariana Pinto Sirimarco (Dissertação de Mestrado), com a colaboração dos alunos de Iniciação Científica Helena Maciel Guerra e Eduardo Lisboa, Iara Padoim e Silva e Giulia Pistori Devitte, sobre orientação da Profª Titular Iracema de Mattos Paranhos Calderon.

Sub-Projeto I: "Prevalência de diabetes mellitus gestacional (DMG), hiperglicemia gestacional leve (HGL) e resultados perinatais adversos dependentes do antigo (TTG-100g) e do novo (TTG-75g) protocolo diagnóstico de DMG", de autoria de Mariana Pinto Sirimarco, com a colaboração dos alunos de Iniciação Científica Helena Maciel Guerra e Eduardo Lisboa, sobre orientação da Profª Titular Iracema de Mattos Paranhos Calderon.

Sub-Projeto II: "Análise de dois protocolos de controle da hiperglicemia materna – Impacto nos resultados perinatais", de autoria de Mariana Pinto Sirimarco, com a colaboração dos alunos de Iniciação Científica Iara Padoim e Silva e Giulia Pistori Devitte, sobre orientação da Profª Titular Iracema de Mattos Paranhos Calderon.

Objetivo da Pesquisa:

Constantes do Parecer 520.725

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Constantes do Parecer 520.725

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi dividido o projeto original em 2 artigos para publicação e também inclusos na equipe de pesquisa 4 alunos de iniciação científica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

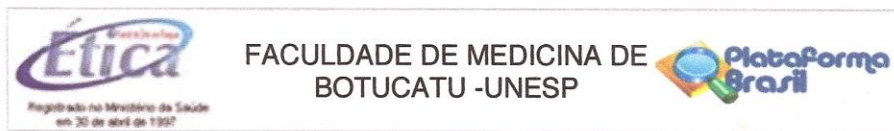
Recomendações:

Sugiro envio de Relatório Final de Atividades, após a conclusão do presente estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação da Emenda apresentada na seguinte conformidade:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.316.325

1. Mudança no título do Projeto Inicial;
2. Divisão do estudo em 2 artigos para publicação, denominados Sub-Projetos I e II;
3. Inclusão de 04 alunos (acima discriminados) de iniciação científica na equipe de Estudo.

OBS: Foi realizada análise da documentação da emenda em papeis, no dia 09/11/2015 (Reunião do CEP), mas só conseguimos fazer o recebimento na Plataforma Brasil em 11/11/2015 (Problemas no sistema).

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP em reunião de 09/11/2015 APROVOU:

1. Mudança no título do Projeto Inicial;
2. Divisão do estudo em 2 artigos para publicação, denominados Sub-Projetos I e II;
3. Inclusão de 04 alunos (acima discriminados) de iniciação científica na equipe de Estudo.

OBS: Foi realizada análise da documentação da emenda em papeis, no dia 09/11/2015 (Reunião do CEP), mas só conseguimos fazer o recebimento na Plataforma Brasil em 11/11/2015 (Problemas no sistema).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_599712 E1.pdf	04/11/2015 16:23:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA1_MarianaCEP_setembro2015.pdf	04/11/2015 16:17:53	MARIANA PINTO SIRIMARCO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTO_EMENDA1_MarianaCEP_setembro2015.pdf	04/11/2015 16:11:42	MARIANA PINTO SIRIMARCO	Aceito
Outros	Doc. Mariana.pdf	08/01/2014 20:41:57		Aceito
Outros	004.jpg	07/11/2013 00:30:58		Aceito
Outros	Dispensa TCLE.jpg	07/11/2013 00:30:26		Aceito
Outros	002.jpg	07/11/2013 00:29:31		Aceito
Outros	001.jpg	07/11/2013 00:28:57		Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

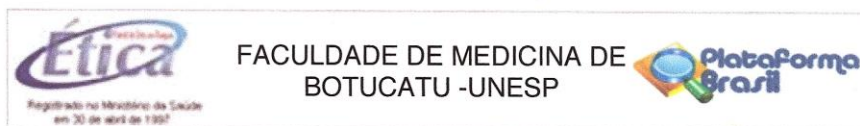
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.316.325

Outros	DPTO 001.jpg	07/11/2013 00:28:05		Aceito
--------	--------------	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 10 de Novembro de 2015

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **E-mail:** capellup@fmb.unesp.br

