

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Diabetes *mellitus* gestacional – perfis glicêmicos e desfechos da gestação

Laís Trevisan de Andrade Guttier

Porto Alegre, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Diabetes *mellitus* gestacional – perfis glicêmicos e desfechos da gestação

Laís Trevisan de Andrade

Orientadora: Profa. Dra. Maria Lúcia da Rocha Oppermann

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Guttier, Laís Trevisan de Andrade

Diabetes mellitus gestacional - perfis glicêmicos e desfechos da gestação / Laís Trevisan de Andrade Guttier. -- 2017.
85 f.

Orientadora: Maria Lúcia da Rocha Oppermann.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. diabetes mellitus gestacional. 2. desfechos da gestação. 3. ganho de peso gestacional. 4. recém-nascido pequeno para idade gestacional. 5. glicose plasmática. I. Oppermann, Maria Lúcia da Rocha, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Maria Lucia e Dra. Angela pela disponibilidade, empenho e toda a ajuda necessária para a realização deste trabalho. Também ao meu marido Celso pelo incentivo diário durante estes dois anos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE QUADROS	7
LISTA DE TABELAS	8
INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DA LITERATURA	16
1. Estratégia para localizar e selecionar as informações	16
2. Marco Conceitual esquemático	18
3. Importância do Diabetes Gestacional	20
4. Diagnóstico do Diabetes Gestacional	23
5. Efeitos do tratamento sobre os desfechos da gestação	26
6. Tratamento no Diabetes Gestacional	27
7. Acompanhamento Metabólico	29
7.1. Controle glicêmico e os desfechos neonatais	31
7.2. Método de monitorização contínua	37
JUSTIFICATIVA	40
HIPÓTESES	42
OBJETIVOS	43
Geral	43
Específicos	43
Secundários	43
REFERÊNCIAS	44
ARTIGO	53
PERSPECTIVAS	80
ANEXOS	81

ABREVIATURAS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
AGA	Adequate for gestational age
AIG	Adequado para a idade gestacional
BMI	Body mass index
CGM	Continuous Glucose Monitoring
DG	Diabetes <i>melittus</i> Gestacional; Diabetes gestacional
GIG	Grande para a idade gestacional; Large for gestational age
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (study)
IADPSG	<i>International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups</i>
IMC	Índice de massa corporal
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICU	Neonatal intensive care unit
OGTT	Oral glucose tolerance test
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PIG	Pequeno para idade gestacional
RN	Recém-nascido
ROC	Receiver operating characteristic (curve)
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes

SGA	Small for gestational age
TTG 75g 2h	Teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 75 g em 2h
UTINeo	Unidade Neonatal de Cuidados Intensivos
WHO	World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da revisão bibliográfica	17
Figura 2. Modelo conceitual para desfechos neonatais em gestantes diabéticas. ...	19
Figura 3. Estudo HAPO	38
Figura 4. Curva ROC – Macrossomia Fetal.....	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios diagnósticos de acordo com o teste de tolerância à glicose.....	24
Quadro 2. Perfis glicêmicos e desfechos na gestação	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Efeitos do tratamento do diabetes gestacional na redução de desfechos adversos maternos e da prole.....	26
Tabela 2. Alvos glicêmicos para o diabetes na gestação.	30

Resumo

Introdução e objetivos – A finalidade prioritária no tratamento do diabetes mellitus gestacional (DMG) é alcançar níveis de glicemia materna tão próximos da normalidade quanto possível, a fim de reduzir os efeitos adversos associados à hiperglicemia na gestação. A auto verificação da glicemia capilar (perfil glicêmico) é o método mais usado para a monitorização do controle metabólico na gestação complicada por diabetes. Nosso objetivo foi analisar as associações entre os perfis glicêmicos maternos com os principais desfechos da gestação numa população de mulheres com DMG acompanhadas em ambulatório de pré-natal especializado em hospital universitário no sul do Brasil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Desenho e metodotologia – conduzimos um estudo de coorte prospectiva de gestantes referidas da rede de atenção primária de saúde pública para tratamento do DMG no HCPA, acompanhadas do diagnóstico ao parto. Pesquisamos associações entre os resultados dos perfis glicêmicos com o peso de nascimento e com o risco de recém-nascidos grandes para idade gestacional e de desfechos adversos perinatais.

Resultados – acompanhamos 440 mulheres com DMG. A média do índice de massa corporal (IMC) foi 33.3kg/m². 351 bebês (79.8%) mostraram peso adequado à idade gestacional no nascimento. As médias de glicemia nos perfis pré e pós-prandiais aumentaram com o avanço na categoria de peso nascimento. Três ou mais perfis glicêmicos anormais foram o fator de risco mais robusto para o nascimento de bebês grandes (OR 3.15 1.51-6.55) e para o desenvolvimento de desfechos adversos perinatais (OR 2.28 1.59-3.29). O ganho de peso materno durante o tratamento associou-se ao risco de recém-nascido grande para idade

gestacional, assim como o IMC pré-gestacional, esse último também fator de risco independente para eventos perinatais adversos.

Conclusão – perfis glicêmicos anormais em mais de 2 ocasiões foram o fator de risco mais relacionado ao nascimento de um bebê grande para a idade gestacional e para o desenvolvimento de complicações neonatais. Efeito benéfico do tratamento do DMG, guiado pelos perfis glicêmicos, foi a maioria de recém-nascidos com peso adequado à idade gestacional nessa coorte, apesar da incidência de desfechos perinatais adversos não ter sido diferente entre as categorias de peso fetal de nascimento.

Palavras-chave - diabetes mellitus gestacional, desfechos da gestação, glicose plasmática, ganho de peso gestacional, recém-nascido grande para idade gestacional, recém-nascido pequeno para idade gestacional

ABSTRACT

Background and objective – a priority target in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM) is attaining maternal glucose levels as close as possible to euglycemia, in order to decrease the adverse outcomes linked to hyperglycemia. Self-performed capillary glucose (glycemic profile) is the most widely used method for metabolic monitoring in pregnancy complicated by diabetes. We intended to analyze the associations of maternal glycemic profile to main pregnancy outcomes in a population of GDM women treated in a specialized prenatal clinic at a university hospital in South Brazil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Research design and methodology – we conducted a prospective cohort study of pregnant women, referred from public primary health care for treatment of GDM at HCPA, between 2008 and 2015. We searched associations of glycemic profiles to birth weight, large for gestational age newborn and adverse neonatal outcomes.

Results – we followed 440 GDM women from diagnosis to delivery. Mean pre-pregnancy body mass index (BMI) was 33.3kg/m²; 351 babies (79.8%) had appropriate birth weight for gestational age. Mean glucose in pre-prandial and postprandial profiles increased with raising birth weight category. Three or more abnormal glycemic profiles showed the strongest association to a large baby (OR 3.15 1.51-6.55) and to a composite of adverse neonatal outcomes (OR 2.28 1.59-3.29). Gestational weight gain in the course of treatment was associated to large babies, as pre-pregnancy BMI, the latter also an independent risk factor for adverse neonatal outcome.

Conclusion – abnormal maternal glyceimic profiles in more than two occasions were the stronger risk factor for delivering a large baby and for developing neonatal complications. A beneficial effect of GDM treatment, guided by glyceimic profiles, was that most of our newborns had birth weight appropriate for gestational age, although incidence of adverse neonatal outcomes had been no different across birth weight categories.

Key words - gestational diabetes mellitus pregnancy outcome blood glucose maternal weight gain, large for gestational age newborn, small for gestational age newborn

INTRODUÇÃO

A hiperglicemia detectada pela primeira vez na gestação, denominada de diabetes gestacional (DG), é a complicação mais frequente da gravidez, com prevalência mundial, estimada pela *International Diabetes Federation*, de 3 a 25%, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos empregados(1).

O diagnóstico e o tratamento do diabetes gestacional leve melhoraram os resultados perinatais de macrossomia, pré-eclâmpsia e distócia de ombro, conforme evidenciado em três meta-análises recentes, embora os critérios de diagnóstico empregados não sejam os mesmos(2),(3),(4).

O tratamento do diabetes gestacional visa a obtenção de controle glicêmico ótimo da mãe, e consiste, inicialmente, de manejo nutricional – dieta individualizada com definição dos valores calóricos e nutricionais dos alimentos incluídos – e, se necessária, a adição de medicamentos antidiabéticos, e também o controle do crescimento fetal(5).

Nos últimos anos, houve mudanças importantes nos critérios diagnósticos. O critério recomendado pela *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) para o diagnóstico do DG passou a exigir que apenas um dentre três valores medidos no TTG 75 g alcançasse ou superasse os valores críticos de 92 mg/ dL em jejum; de 180 mg/dL na 1ª hora e de 153 mg/dL na 2ª hora (6). O que provocou real impacto na prevalência do diabetes gestacional foi, além da exigência de somente um valor alterado para o diagnóstico do DG, ao contrário da recomendação anterior, na qual pelo menos dois valores alterados eram exigidos, o valor do ponto de corte da glicemia de jejum. Se aplicados os critérios da IADPSG

aos dados da população do Estudo Brasileiro do Diabetes Gestacional (EBDG) (7), conduzido de 1991 a 1995, a prevalência do DG passaria de 7,6% (critério OMS 1999) para 18% (critério IADPSG) (8). Considerando que o índice de massa corporal médio, padronizado por idade, em mulheres no Brasil passou de 24,7kg/m² (24,3-25,1) em 1995 para 26,1kg/m² (25,3-26,7) em 2014, a real prevalência de DG no Brasil deve estar próxima de 20%(9). A demanda de recursos para tratamento e acompanhamento desses casos deve aumentar, onerando especialmente o serviço de saúde pública(10).

Não há evidência suficiente para afirmar que gestantes com diabetes gestacional identificadas pelo novo critério exijam a mesma intensidade de monitoramento da glicemia e de desenvolvimento fetal e as intervenções consequentes, comparadas àquelas com diagnóstico feito por critérios mais rigorosos(11). Os alvos glicêmicos recomendados no manejo do diabetes gestacional não são baseados em desfechos clínicos específicos(12) e nem são padronizados. Embora existam diversas recomendações de metas glicêmicas, a importância do PG como fator determinante dos desfechos do DG, principalmente com o critério da IADPSG, ainda não está bem estabelecida. Recente meta-análise Cochrane sobre a intensidade do controle glicêmico no DG concluiu que a evidência disponível é insuficiente para guiar a prática clínica sobre os alvos glicêmicos que minimizem os efeitos adversos na saúde materna e fetal(13).

A eficácia do tratamento do DG, independente da modalidade, é mais frequentemente avaliada pelo perfil glicêmico (PG), isso é, por meio de medidas seriadas da glicose ao longo do dia. A forma mais comumente empregada para essa aferição é o uso de tiras reagentes de glicose capilar, com medidas associadas às

refeições. Especificamente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, são avaliadas as glicoses capilares antes do café da manhã, 2 horas após o café, antes do almoço, 2 horas após o almoço, antes do jantar e 2 horas após o jantar. São utilizados os pontos de corte de 95 mg/dL, para a glicemia pré-prandial e de 120 mg/dL pós-prandial para ajustes do tratamento, incluindo a decisão sobre terapia farmacológica adjuvante, conforme recomendação do *The Fourth International Workshop on Gestational Diabetes*. Os PG são realizados a intervalos definidos a partir de seus resultados e condicionam a necessidade de modificações no tratamento(14).

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do controle glicêmico de mulheres com diabetes gestacional sobre alguns desfechos da gestação. O desfecho principal foi o peso de nascimento, ajustado por idade gestacional. Desfechos secundários foram: ganho ponderal materno, desenvolvimento de qualquer distúrbio hipertensivo da gestação (pré-eclampsia, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia sobreposta à hipertensão arterial crônica), via do parto, frequência (ou prevalência) de cesariana e presença de complicações perinatais e neonatais.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégia para localizar e selecionar as informações

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no PUBMED, MEDLINE, EMBASE, LILACS, The Cochrane Library. Foram incluídos artigos em inglês publicados com as seguintes palavras-chave:

1) *Glycemic control in gestational diabetes*; 2) *Newborn weight x gestational diabetes*; 3) *Neonatal complications in gestational diabetes*

Em relação ao termo “ *Glycemic control in gestational diabetes* “ foram encontrados 3751 artigos, 1431 encontrados com “ *Newborn weight x gestational diabetes* “; “ *Neonatal complications in gestational diabetes* “ 721.

A Figura 1 mostra o fluxograma da revisão bibliográfica que norteou o presente trabalho.

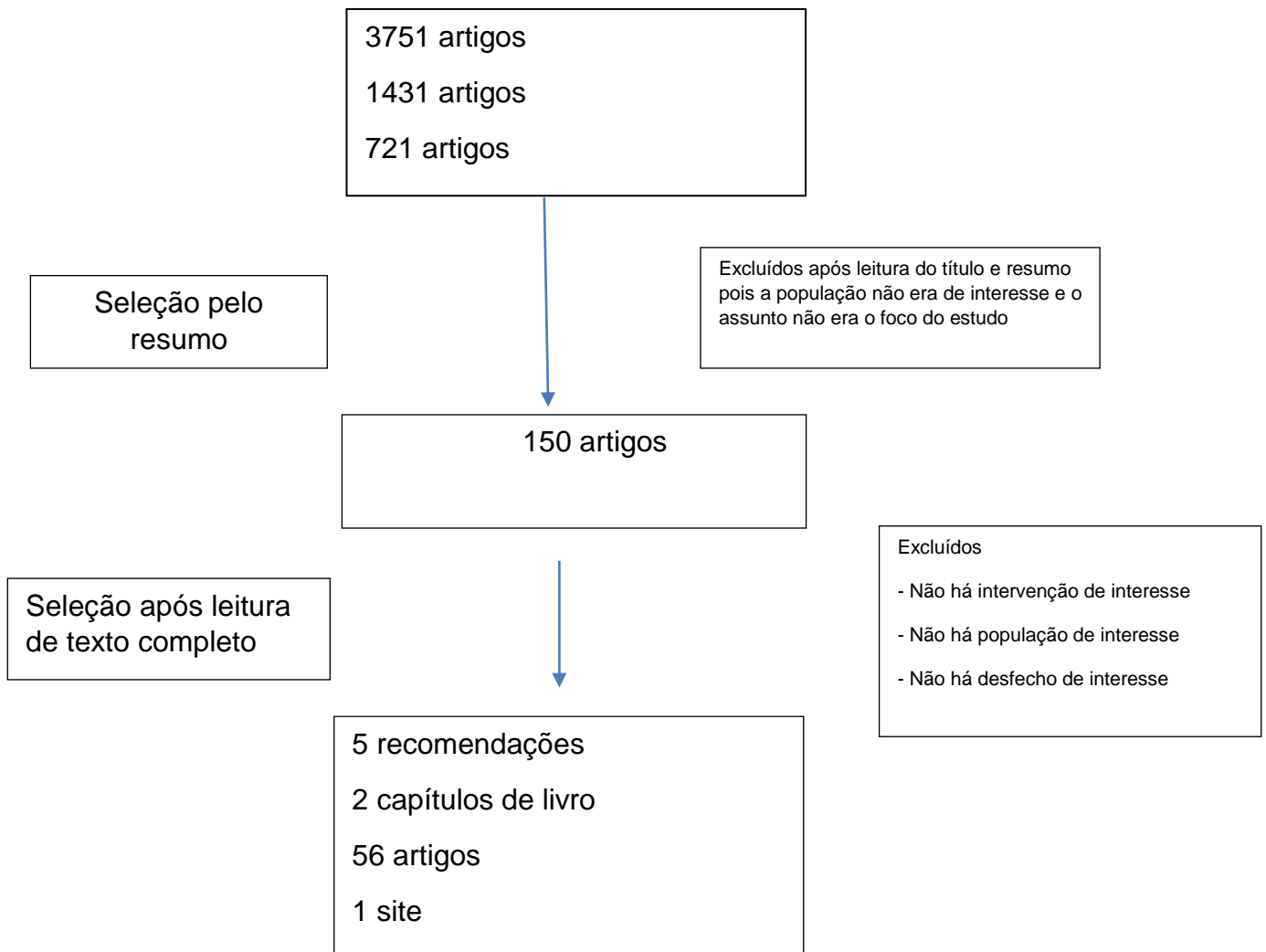


Figura 1. Fluxograma da revisão bibliográfica

2. Marco Conceitual esquemático

Ao ser diagnosticada a gestação, a mulher inicia cuidados periódicos de pré-natal. Um dos exames de rastreamento de primeiro e segundo trimestres é a avaliação da glicose materna, no primeiro trimestre através da glicemia de jejum e segundo trimestre com o teste de tolerância a glicose. Se os testes indicarem a presença do diabetes gestacional, inicia-se o tratamento com dieta e, caso as metas de controle não sejam alcançadas, medicação poderá ser indicada. O controle do DG é feito com o perfil glicêmico, realizado com a medida seriada de glicemias capilares e também com ecografia fetal seriada para estimar o crescimento fetal.

Esse controle glicêmico torna-se muito importante para o manejo do diabetes na gestação, tornando interessante o seu estudo e a associação com os desfechos maternos e fetais, como ilustrado na Figura 2.

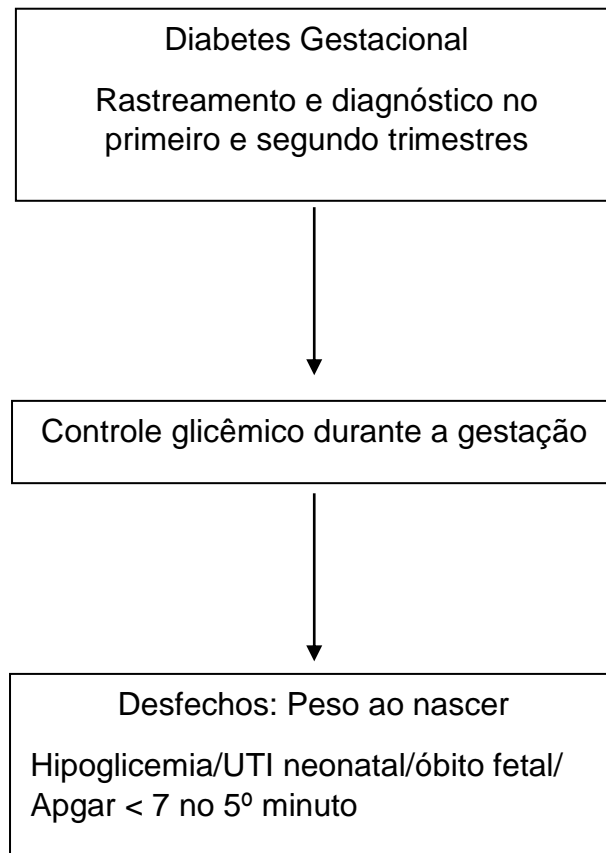


Figura 2. Modelo conceitual para desfechos neonatais em gestantes diabéticas.

3. Importância do diabetes gestacional

A definição tradicional do diabetes gestacional, empregada por muitos anos, era a de qualquer grau de intolerância à glicose reconhecida pela primeira vez durante a gestação, independente da condição anteceder a gestação ou persistir após o parto (15).

A imprecisão contida nessa definição tornou-se mais evidente com o aumento global da obesidade e diabetes tipo 2 em mulheres de idade reprodutiva, que engravidavam com diabetes tipo 2 não diagnosticado. A atual definição de diabetes gestacional exclui essa população de mulheres ao diagnosticar diabetes no primeiro trimestre, classificando-as como diabetes pré-gestacional (tipo 2 ou mais raramente, tipo 1).

Diabetes gestacional é entendido, atualmente, como a hiperglicemia detectada pela primeira vez na gestação, que não atinge critério de diagnóstico para diabetes fora da gestação e, em geral, é diagnosticada no segundo ou terceiro trimestre(10). É a complicação mais frequente na gestação, com prevalência mundial, estimada pela *International Diabetes Federation*, de 3 a 25%, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos empregados(1). A prevalência de diabetes na gravidez vem aumentando mundialmente. A maioria dos casos é representada pelo diabetes gestacional; o restante, diabetes prévio, tipo 1 e 2. Em estudo publicado por *Jovanovic*, foram avaliadas 839 792 gestações nos Estados Unidos; dessas, 66 041 (7,86%) estavam associadas ao diabetes *mellitus*: 0,13% em mulheres com diabetes tipo 1; 1,21% em mulheres com diabetes tipo 2; e a maior parte, 6,29% eram casos de diabetes

gestacional(16). O aumento do DG e do diabetes pré-gestacional tipo 2 em paralelo com a obesidade é de grande preocupação mundial(17).

Adaptações no metabolismo glicídico durante a gestação são fisiológicas. A gravidez normal é caracterizada por alteração na secreção e na sensibilidade periférica à insulina, resultando em aumento da glicose plasmática pós-prandial e resposta tardia à insulina. No primeiro trimestre e início do segundo, o aumento na secreção de insulina é decorrente, principalmente, da ação estrogênica. Ao final do segundo e do terceiro trimestre, há redução de até 80% na sensibilidade à insulina, possivelmente por ação de hormônios placentários - lactogênio-placentário, prolactina e cortisol. A redução da sensibilidade à insulina é compensada por aumento na secreção de insulina pelas células β do pâncreas. A gravidez normal, portanto, é caracterizada como um estado de hiperinsulinemia e de resistência aumentada à insulina(18). Quando a compensação não ocorre ou é deficiente, em decorrência de incapacidade relativa ou completa do organismo em responder às mudanças induzidas pela gravidez na secreção e na utilização da insulina, o diabetes gestacional é desencadeado. Essas alterações podem ser agravadas pela presença de sobrepeso ou de obesidade materna(19).

O efeito adverso mais conhecido do DG é o nascimento de um bebê a termo macrossômico ($\geq 4.000\text{g}$) ou grande para a idade gestacional ($>$ percentil 90 para a semana gestacional), o que frequentemente se associa à risco de parto traumático, distocia de ombro e cesariana, além da hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatais, decorrentes do hiperinsulinismo fetal. As mulheres com DG também têm risco aumentado de distúrbios hipertensivos da gestação – hipertensão gestacional e pré-eclampsia. Os efeitos da hiperglicemia materna sobre a mãe e feto na gestação estão evidenciados na meta-análise de Wendland onde 8 estudos incluindo 44829 mulheres

diabéticas gestacionais mostram o aumento do risco de macrossomia, recém-nascido grande para idade gestacional (GIG), mortalidade perinatal, pré-eclâmpsia e cesariana, esses com forte associação de acordo com os critérios da WHO 2013 (20). Na meta-análise de Hartling, onde foram incluídos 38 estudos, houve risco significativo para macrossomia e cesariana na maioria dos estudos(21). Já a recente meta-análise de Farrar associa hiperglicemia materna no DG com recém-nascido GIG, aumento na adiposidade fetal e cesariana(22).

Nem todos os efeitos adversos têm a mesma importância clínica, o estudo multinacional *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO)(23) que seguiu a gestação de mais de 25.000 mulheres submetidas a TTG 75g 2h entre 24 e 28 semanas mostrou que o risco de desfechos adversos maternos, fetais e neonatais aumentaram continuamente, em paralelo, à glicemia materna, mesmo dentro de valores glicêmicos considerados previamente normais para a gestação. Para a maioria das complicações não foi possível identificar valores de glicemia discriminatórios de risco.

A recorrência do DG em gestações futuras é estimada em 30 a 84% e a probabilidade de diabetes gestacional numa nova gravidez é de 75% após uma gestação tratada com insulina(17).

O diabetes gestacional traz, ainda, consequências de longo prazo para mulher e seu recém-nascido: risco sete vezes maior da mulher desenvolver diabetes tipo 2 no futuro(24), e risco de diabetes, obesidade e doença cardiovascular na vida adulta do recém-nascido 25) .

Em decorrências da frequência aumentada de obesidade em mulheres em idade reprodutiva e dos riscos associados ao diabetes gestacional, é recomendada a busca ativa de hiperglicemia durante a gestação.

4. Diagnóstico do Diabetes Gestacional

Existem muitos protocolos de rastreamento e diagnóstico do DG. A escolha do método mais adequado depende principalmente da prevalência de obesidade e diabetes tipo 2 na população, da avaliação da importância dos desfechos nessa população e dos recursos de saúde disponíveis(10).

A busca ativa poder ser universal (WHO, FIGO, ADA) (10, 26-28) ou seletiva, baseada em fatores de risco (NICE, ACOG)(29-31).

Os fatores de risco tradicionais são obesidade prévia à gestação, idade materna \geq 25 anos, história familiar de diabetes, antecedentes maternos de diabetes gestacional, recém-nascido macrossômico, ganho de peso na transição para idade adulta. O emprego dos fatores de risco tradicionais para identificar DG deixa de diagnosticar aproximadamente metade das mulheres com a condição(32).

Os fatores de risco elencados pela *American Diabetes Association* (ADA) incluem idade superior a 25 anos, sobrepeso ou obesidade ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), familiares de primeiro grau com diabetes, antecedentes de alteração no metabolismo da glicose, antecedentes de: perdas gestacionais de repetição, diabetes gestacional, polidrâmnio, óbito fetal ou neonatal de causa indeterminada, malformação fetal, hipoglicemia neonatal, e síndrome do desconforto respiratório. Também têm sido considerados como fatores de risco o ganho excessivo de peso durante a gestação, o uso de drogas hiperglicemiantes, a presença das síndrome dos ovários policísticos e da síndrome metabólica, além de macrossomia fetal e polidrâmnio detectadas na gestação atual. (17)

O Quadro 1 apresenta os protocolos recomendados por diferentes entidades mundiais para o diagnóstico do DG com o teste oral de tolerância à glicose.

Quadro 1. Critérios diagnósticos de acordo com o teste de tolerância à glicose

Recomendação	Sobrecarga (g)	Pontos de corte (mg/dL) (mmol/l)				Número de pontos para o diagnóstico
		Jejum	1 h	2 h	3 h	
IADPSG/ADA	75	92 (5,1)	180 (10,0)	153 (8,5)		≥ 1
WHO/FIGO	75	92 (5,1)	180 (10,0)	153 (8,5)		≥ 1
ADIPS	75	92 (5,1)	180 (10,0)	153 (8,5)		≥ 1
NIH/ACOG*, ADA**	100	95 (5,3)	180 (10,0)	155 (8,6)	140 (7,8)	≥ 2
CDA***	75	95 (5,3)	191 (10,6)	160 (9,0)		≥ 1
ALAD	75	100 (5,6)		140 (7,8)		≥ 1
NICE	75	100 (5,6)		140 (7,8)		≥ 1
USPSTF	Triagem em uma ou duas etapas após 24 semanas					

IADPSG: *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*; ADA: *American Diabetes Association*; WHO: *World Health Organization*; FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; ADIPS: *Australasian Diabetes in Pregnancy Society*; NIH: *National Institutes of Health*; ACOG: *American College of Obstetrics and Gynecology*; CDA: *Canadian Diabetes Association*; ALAD: *Asociación Latinoamericana de Diabetes*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; USPSTF: *United States Preventive Services Task Force*. * Rastreamento em 1 h com 50 g de glicose: valor crítico de 135 ou 140 mg/dL, seguido de um TTG 3 h com 100 g de glicose, diagnóstico: dois pontos, ≥ limites, critérios de Carpenter & Coustan: jejum 95 mg/dL; 1 h 180 mg/dL; 2 h 155 mg/dL; 3 h 140 mg/dL ou critérios do NDDG (*National Diabetes Data Group*): jejum 105 mg/dL; 1 h 190 mg/dL; 2 h 165 mg/dL; 3 h 145 mg/dL. ** Desde 2014, a ADA endossa os procedimentos do IADPSG (uma etapa) ou do NIH (duas etapas). *** Primeira abordagem: Rastreamento em 1 h com 50 g de glicose (140 mg/dL) seguido de um TTG de 2 h com 75 g de glicose: jejum 95 mg/dL, 1 h 191 mg/dL; 2 h 160 mg/dL; Abordagem alternativa: TTG 2 h com 75 g de glicose e critérios da IADPSG.

Adaptado de [http://www.ufrgs.br/napead/repositorio/objetos/diabetes-gestacional\(33\)](http://www.ufrgs.br/napead/repositorio/objetos/diabetes-gestacional(33))

No HCPA, até 2010, o critério diagnóstico era o recomendado pela Segunda Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes Gestacional onde era avaliada a presença de fatores de risco, mas uma glicemia de jejum no início do pré-natal era medida em todas as gestantes. Glicemia em jejum entre 85 mg/dL e 110 mg/dL indicava a realização do teste diagnóstico com 75 g de glicose em 2 horas, tendo como pontos de corte 110 mg/dL para o jejum e 140 mg/dL para o valor da 2ª hora(34).

Em 2008, foram divulgados os resultados do estudo HAPO, um marco internacional: incluiu mais de 25 mil mulheres, de nove países e treze centros diferentes e o resultado principal evidenciou um risco contínuo e progressivo de eventos adversos maternos, fetais e neonatais associado aos níveis crescentes da glicemia materna, mesmo dentro de limites até então considerados normais. Esses resultados mostraram forte associação entre o aumento das glicemias maternas de jejum, 1 hora e 2 horas após a sobrecarga de glicose, com os desfechos primários investigados como peso ao nascimento e nível sérico de peptídeo-C no cordão umbilical, e ocorrência de cesariana primária e de hipoglicemia neonatal(35). (Figura 3). Em 2011, com base nesses resultados, um grupo de especialistas, a *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG), reforçou a importância de se reconsiderar valores para definir a hiperglicemia materna, não levando em conta os critérios diagnósticos clássicos de DG. Eles recomendaram iniciar o tratamento das gestantes a partir de apenas um valor alterado no teste de tolerância a glicose(35). Além disso, a IADPSG sugeriu identificar-se primeiramente o diabetes pré-existente, mas não diagnosticado previamente, considerado quando glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, HBA1C $\geq 6,5\%$ ou glicemia de 2 horas ≥ 200 mg/dL no TTG 75 g . Descartado o diabetes prévio, todas as gestantes devem realizar o TTG 75 g entre 24 e 28 semanas de gestação para a busca

do DG. Os pontos de corte são 92 mg/dL em jejum, 180 mg/dL em 1 hora e 153 mg/dL em 2 horas e o diagnóstico será firmado estando apenas um valor alterado(35).

De acordo com diversas entidades(10, 36, 37) os novos critérios tendem a aumentar significativamente a prevalência de DG, mas a intenção é beneficiar as gestantes a partir de um controle mais estrito da hiperglicemia, melhorando o prognóstico destas gestações e prevenindo complicações futuras para as mães e para os recém-nascidos(35).

5. Efeitos do tratamento sobre os desfechos da gestação

O DG é caracterizado por aumento do risco de macrossomia, complicações intraparto e maior risco de diabetes materno após a gravidez. Os riscos aumentam com a hiperglicemia progressiva. O tratamento do DG mostrou-se eficaz em reduzir esses desfechos, conforme está mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Efeitos do tratamento do diabetes gestacional na redução de desfechos adversos maternos e da prole.

Meta-análise	Efeito do tratamento (n de estudos); RR (IC95%)
Horvath, K (2) 5 ensaios clínicos randomizados, n=2999	- Distócia de ombro (2); 0,40 (0,21-0,75) - GIG (4); 0,48 (0,38-0,62) - Macrossomia fetal (4); 0,38 (0,30-0,49)
Hartling, L (4) 5 ensaios clínicos randomizados n=2613 6 estudos de coorte, n= 3110	- Pré – eclampsia (3 randomizados) 0,62 (0,43-0,89) <i>Coorte não foi observada diferença</i> - Distocia de Ombro (3 randomizados) 0,42 (0,23-0,77) (4 coortes) 0,38 (0,19 – 0,78) - Macrossomia (5) 0,50 (0,35-0,71)

Meta-análise	Efeito do tratamento (n de estudos); RR (IC95%)
	<i>Estudos de coorte heterogêneos</i>
Falavigna, M (3) 7 ensaios clínicos randomizados n= 3157	Macrossomia (6); 0,47 (0,34-0,65) GIG (4); 0,57 (0,47-0,71) Pré-eclâmpsia (2); 0,61 (0,46-0,81) Hipertensão gestacional (3); 0,64 (0,51-0,81) Distócia de ombro (2); 0,41 (0,22-0,76)
Poolsup, N (38) 10 estudos clínicos randomizados n=3881	Macrossomia (8); 0,47 (0,38-0,57) GIG (6); 0,55 (0,45-0,67) Distócia de Ombro (3); 0,42 (IC 95% ,0,23-0,77) Hipertensão Gestacional (3); 0.68 (IC 95% ,0,53-0,87)

6. Tratamento no Diabetes Gestacional

O tratamento inicial do DG é feito com a prescrição de cuidados alimentares e prática de exercícios físicos. Ao longo da gestação e com base no controle glicêmico obtido, o uso de medicamentos poderá ser indicado(5).

Uma grande variedade de protocolos nutricionais foram aplicados no tratamento do DG, meta-análise de estudos randomizados sobre os efeitos de diferentes dietas em desfechos selecionados mostrou que as dietas de baixo índice glicêmico foram as únicas capazes de alterar positivamente dois desfechos: peso de nascimento e necessidade de uso de insulina para controle da hiperglicemia. Dietas de baixo valor energético (restritivas), com restrição de carboidratos e dietas 'étnicas' tiveram resultados similares às dietas convencionais em relação aos desfechos de peso de nascimento, cesarianas e tratamento antidiabético na gestação(39).

Tratamento farmacológico é recomendado quando o controle glicêmico não é adequado. O balizador do tratamento na gestação complicada por qualquer tipo de diabetes é o controle glicêmico, medido, em geral, por glicemias capilares(5).

Glicemias em jejum > 140 mg/dL exigem tratamento farmacológico imediato. A insulina é tratamento padrão do diabetes na gestação, as medicações antidiabéticas orais são atualmente opções no tratamento do DG.

A glibenclamida, uma sulfoniluréia, foi o primeiro antidiabético oral testado em estudo randomizado no tratamento do DG com resultados semelhantes ao da insulina (40). Atualmente, a glibenclamida tem sido menos usada por conta dos seus efeitos de hipoglicemia materna e neonatal e de macrossomia fetal, observados nos estudos posteriores.

A metformina, uma biguanida, com longo histórico de uso no tratamento da infertilidade em mulheres com ovários policísticos, foi testada contra a insulina no tratamento do DG(41) mostrando segurança e eficácia semelhantes à da insulina. Entretanto aproximadamente 46% das gestantes em uso de metformina necessitaram associar a insulina para alcançar os alvos glicêmicos. A metformina não provoca hipoglicemia e pode reduzir o ganho de peso materno. Foi observada redução da idade gestacional de nascimento no grupo da metformina, em torno das 37 semanas, sem impacto clínico associado. Estudo de seguimento não mostrou diferença na evolução dos grupos de crianças com metformina e insulina, exceto que as crianças do grupo da metformina tinham mais gordura subcutânea que as crianças do grupo da insulina, apesar do mesmo conteúdo geral de gordura corporal(42).

O uso da insulina exige educação da gestante e familiares para os riscos associados de hipoglicemia e sobre os cuidados necessários na aplicação e

armazenamento da medicação. O acompanhamento multidisciplinar por obstetra, endocrinologista, nutricionista, enfermeira e assistente social fazem o ambiente ideal de tratamento do diabetes na gestação(17).

7. Acompanhamento Metabólico

O estudo HAPO mostrou a associação contínua entre os níveis de glicemia materna, mesmo os considerados normais, e os desfechos de interesse – peso de nascimento acima do percentil 90, cesarianas, hipoglicemia neonatal e nível de peptídeo C no cordão umbilical(23).

A associação entre hiperglicemia materna, malformação fetal, abortamento e mortalidade perinatal nas mulheres com diabetes pré-gestacional está suficientemente estabelecida(29).

O método de controle glicêmico mais empregado na gestação é a automonitorização da glicemia capilar, realizado com tiras reagentes e glicosímetro, repetidas antes e após as refeições. Mais recentemente, a monitorização contínua da glicose tem sido testada em gestantes com diabetes.

Diferentes pontos do dia são propostos para o controle glicêmico intermitente por glicemia capilar: jejum, pré-prandial e 1 ou 2 horas após as refeições(18).

Ao contrário da controvérsia existente sobre os critérios diagnósticos para o DG, os alvos glicêmicos recomendados na gestação com diabetes são muito semelhantes entre as instituições normativas mundiais e não variam entre o tipo de diabetes materno, pré-gestacional ou gestacional (Tabela 2- Alvos glicêmicos para o diabetes na gestação).

Tabela 2. Alvos glicêmicos para o diabetes na gestação

Instituição	Jejum	Pré-prandial	1 hora pós-prandial	2 horas pós-prandial
ADA 2016 (28)	95 mg/dL (5,3 mmol/L)	-	140mg/dL (7,8mmol/L)	120mg/dL (6,7mmol/L)
ACOG 2013 (31)	90 mg/dL	105 mg/dL	130-140mg/dL	120mg/dL
NICE 2015 (29)	5,3 mmol/L	-	7,8 mmol/L	6,4 mmol/L
FIGO 2015 (10)	95mg/dL (5,3 mmol/L)	-	140mg/dL (7,8mmol/L)	120mg/dL (6,7mmol/L)

A hemoglobina glicada (HbA1c) está validada como diagnóstico e como parâmetro de controle glicêmico no diabetes fora da gestação, e também como alvo de controle glicêmico peri-concepcional em mulheres com diabetes prévio, principalmente para avaliação do risco associado de malformação fetal(28, 29).

Entretanto para avaliar o controle glicêmico durante a gestação, a HbA1c apresenta uma série de dificuldades, primeiro por ser influenciada não só pela glicose sanguínea, mas também por condições que afetam a sobrevivência dos eritrócitos. O nível de HbA1c eleva-se em pacientes com anemia por deficiência de ferro(43).

As recomendações dos alvos glicêmicos não foram baseadas em desfechos clínicos de estudos associando níveis específicos de glicemia capilar a complicações da gestação, nem testadas em estudos clínicos randomizados. Estudos observacionais em gestantes sem diabetes e sem obesidade foram compilados (12 estudos; 255 gestantes), sem ajuste pelo peso materno (excluída obesidade) pré-gestacional e pelo

ganho de peso na gestação, idade gestacional e dieta e atividade física – as médias ponderadas das glicemias foram: jejum 71mg/dL, 109 e 99mg/dL, respectivamente me 1 e 2 horas pós-prandial(44), muito inferiores às recomendadas atualmente pelo ADA(28, 29).

A necessidade de estruturar o tratamento do diabetes na gravidez requer definição de algumas questões (1) métodos para medida da glicemia; (2) níveis de glicemia que otimizam os resultados maternos e fetais; (3) frequência dos testes e da variabilidade da glicose em determinados tratamentos; (4) determinação do limiar glicêmico para as mulheres obesas / não obesas / grávidas com diabetes; e (5) ajustar para efeitos confundidores como aumento de peso, idade gestacional no início do tratamento, e tipo de tratamento em uso(45)

No DG, foi avaliada a possibilidade de estabelecer limites para cada complicação para coordenar o tratamento da glicemia e otimizar resultados perinatais usando o conceito de normalidade correlacionados (resultado desejado / indesejável) em vários estudos.

7.1. Controle glicêmico e os desfechos neonatais

Existem alguns estudos com diferentes metodologias evidenciando que um mau controle glicêmico aumenta os desfechos adversos maternos e fetais.

Estudo prospectivo na Índia foi realizado no DG com 94 pacientes usando qualquer tipo de tratamento e acompanhamento metabólico mensal. Uma pontuação foi calculada com base no número de valores médios de glicose no sangue variando de 0 (nenhum valor controlado) a 4 (todos os valores de glicose no sangue controlados)(46). Estudo demonstra que a realização consistente de três alvos glicêmicos dentro do perfil

da glicose parece ser suficiente para garantir resultados fetais favoráveis, evitando a hipoglicemia materna, diminuindo macrossomia (figura 4) e anomalias congênitas(46).

Outro estudo randomizado com 460 mulheres estimou a associação entre glicemia de jejum e de 2 horas pós-prandial aos desfechos neonatais em mulheres tratadas para diabetes gestacional leve(47). Quanto maior o valor de glicemia de jejum médio nas primeiras 2 semanas após o início da dieta maior aumento da massa gorda neonatal e nível de peptídeo C do cordão elevado. Para médias de glicoses pré-prandiais 2 semanas antes do parto, foi evidenciado aumento do peptídeo C e GIG 47). Associação encontrada entre o aumento da massa gorda neonatal com índice de glicose pós-prandial no almoço e jantar durante as primeiras 2 semanas e nas últimas 2 semanas antes do parto. Evidenciada ligação entre glicemia 2 horas pós-prandial no jantar imediatamente antes do parto e GIG, macrossomia, aumento do peso de nascimento, massa gorda e hipoglicemia(47). A glicemia de jejum pode ser melhor correlacionada com risco aumentado de adiposidade fetal 47).

Já estudo publicado com 3218 mulheres com DG comparou grupos com bom controle glicêmico e com controle glicêmico inadequado com os desfechos maternos e neonatais. As pacientes que apresentavam controle glicêmico inadequado no sangue apresentavam maior IMC e peso pré-gestacional, bem como maior HbA1c no diagnóstico de DG do que aqueles que alcançaram uma boa glicemia. Mulheres com glicemia controlada eram mais jovens, tiveram menos filhos microscômicos, menos hipoglicemia neonatal, menor índice de cesariana e menos recém nascidos necessitando de cuidados intensivos neonatais(48).

Em meta-análise de 26 estudos com pacientes com DG que avaliou 9433, relacionou glicemias de jejum, 1 hora pós-prandial, 2 horas pós-prandial com desfechos

neonatais. Das análises dos perfis destas pacientes a glicemia de jejum menor que 90 mg/dL se destacou por diminuir as taxas de macrossomia, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia e pré-eclampsia. Os alvos de glicose pré e pós prandiais não foram claramente associados com diminuição do risco materno-fetal(49).

Outros estudos estão citados no quadro 2.

Quadro 2. Perfis glicêmicos e desfechos na gestação

Estudo	Ano	N	Critério diagnóstico	Pontos de corte do PG	Resultado principal	Desfecho materno e fetal
Sivan, E (50)	2001	68 e dieta e se necessário insulina	Carpenter & Coustan	Jejum < 95 mg/dL 1 h < 140 mg/dL 2 h < 120mg/dL	1 h pós café melhor do que 2 h 2 h pós-jantar melhor do que 1 h pós-jantar	Não avaliou
Veciana, M (51)	1995	66 e insulina	NDDG >105 mg/dL, 1hr >190 md/dl, 2hrs>165 mg/dL e 3hrs>145 mg/dL	Pré-prandial ≤ 60-105 mg/dL Pós-prandial de 1 hr < 140 mg/dL.	Resultados pós-prandiais melhoram o controle glicêmico e os desfechos neonatais	Bom controle pós-prandial diminui incidência de GIG, hipoglicemia neonatal e parto cesariana
Gilmer, M (52)	1975	31 e insulina	TTG 3hrs após glicose		Efeitos da glicose anormal da mãe no feto 2hrs após nascimento	Maior hipoglicemia fetal em mães com maior intolerância a glicose
Langer, O (53)	1989	334	Não informado	baixa, ≤ 86 mg / dl, média, 87 a 104 mg / dl e alta, ≥ a 105 mg / dl).	Maior incidência de fetos GIG nas mulheres com glicemia media alta.	Baixa: maior incidência de PIG Alta: 2x mais GIG
Naha, K (46)	2015	94 de dieta ou tratamento farmacológico	TTG 100g glicose com 95 mg/dL, 180 mg/dL, 155 mg/dL, e 140	Jejum < 95mg/dL e 2 horas pós-prandial 120mg/dL	Três alvos glicêmicos dentro do perfil da glicose parece ser suficiente para garantir resultados fetais	Menos de 3 alvos glicêmicos aumentam macrosomia e malformação

Estudo	Ano	N	Critério diagnóstico	Pontos de corte do PG	Resultado principal	Desfecho materno e fetal
			mg/dL,		favoráveis	
Quintero, VH (48)	2007	3218	Não informado	< 95mg/dL jejum < 140mg/dL 1 hr pós-prandial e < 120mg/dL 2 hrs pós-prandial	O controle glicêmico sub ótimo em mulheres diabéticas acarreta piores desfechos neonatais	Controle glicêmico subótimo aumenta macrosomia, GIG, cesariana, admissão UTI, hipoglicemia neonatal
Prutsky, G (49)	2013	9433	Meta-análise		Alvo glicêmico de jejum menor que 90mg/dl diminui efeitos adversos maternos e fetais.	Glicemia de jejum menor que 90mg/dL diminui macrosomia, hipoglicemia neonatal hiperbilirrubinemia e pré-eclampsia
Durnwald, C (47)	2011	460 dieta ou insulina	TTG 100g glicose com 95 mg/dL, 180 mg/dL, 155 mg/dL, e 140 mg/dL,	Jejum < 95mg/dL e 2 horas pós-prandial < 120mg/dL	Maior glicemia de jejum no início da dieta aumenta peptídeo C e massa gorda neonatal e 2 semanas antes do parto aumenta macrosomia, peptídeo C e GIG.	Descontrole glicêmico aumentando risco de GIG, massa gorda, macrosomia, peptídeo C e hipoglicemia neonatal

Em locais com recursos limitados, muitas vezes é impraticável aplicar controle glicêmico rigoroso automonitorização intensiva da glicose no sangue (*Continuous Glucose Monitoring in Gestational Diabetes Mellitus*), que tem sido comprovada como melhor controle glicêmico em pacientes com diabetes, muitas vezes não é economicamente viável(54).

São utilizados então os critérios de glicemia pré-prandial maior que 95 mg/dL e pós-prandial de 120 mg/dL para iniciar ou não terapia farmacológica adjuvante conforme recomendação do *The Fourth International Workshop on Gestational Diabetes*. Mulheres obesas tendem a se beneficiar mais de terapia farmacológica(14). É impraticável medir a sensibilidade à insulina e secreção da mesma em cada paciente. É necessário identificar os limiares de glicose que necessitam de terapia farmacológica em adição à dieta. Estudo de Tam e cols (2012) usou estado hiperinsulinêmico-euglicêmico em modelo de resistência à insulina, que incluiu glicemia de jejum, insulina, idade, sexo, índice de massa corporal. Os resultados demonstraram apenas a glicemia de jejum > 190mg dL determinante para ser resistente à insulina. Este nível de insulina elevada foi associado com a glicose no plasma em jejum > 97 mg/dL. Por isso o conceito de GJ> 95 mg / dL como um limite para o início da terapia adjuvante(55). O tempo para o médico decidir manter a dieta ou adicionar tratamento farmacológico é curto, de no máximo 2 semanas pois é a oportunidade de eliminar os efeitos negativos da glicose sobre o feto. Foi demonstrado que uma dieta terapêutica prolongada por mais de 2 semanas não traz benefício(56).

O intervalo entre os perfis glicêmicos é estabelecido de acordo com o controle obtido; a cada duas semanas com controle adequado ou semanalmente se ajustes forem necessários. Quando um ou mais valores de glicemia capilar estiverem além dos

alvos terapêuticos após duas semanas de tratamento não farmacológico(57) ou quando a avaliação ultrassonográfica mostrar sinais de crescimento fetal excessivo 12), deve-se iniciar o tratamento farmacológico.

O crescimento fetal avaliado nas ecografias obstétricas a partir da 26 – 28 semanas de gestação ajuda a avaliar necessidade de tratamento, especialmente a medida da circunferência abdominal do feto igual ou acima do percentil 75 pode demonstrar descontrole metabólico materno e hiperinsulinismo fetal. A modulação do tratamento materno de acordo com crescimento fetal se mostrou eficaz em reduzir os desfechos adversos perinatais (18, 58).

7.2. Método de monitorização continua

Alguns estudos têm comparado automonitorização da glicose e sistema de monitoramento contínuo, cada um com suas vantagens e desvantagens. A auto monitorização como um método mais simples e acessível porém onde o médico precisa confiar plenamente nos resultados apresentados pela paciente e nos horários realizados por ela que devem ser feitos em tempos fixos no jejum e pós-prandiais em 1 e 2 horas; e a monitorização contínua evidenciando com maior precisão os valores de hiperglicemia pós-prandiais e eventuais hipoglicemias, principalmente durante a madrugada.

As barreiras ao uso de monitorização contínua de glicose são a falta de aprovação da FDA (Food and drug Administration); inclusive para dosagem de glicemia; alto custo; necessidade de calibrações; substituição periódica de sensores; variabilidade diária nos padrões glicêmicos, o que pode limitar a previsibilidade dos achados com base em uso "profissional" retrospectivo; tempo, custos e inconvenientes para o carregamento de dados para análise retrospectiva; falta de reembolso justo e

razoável pelo tempo do médico; inexperiência e falta de treinamento de médicos e outros profissionais de saúde em relação à interpretação dos resultados da CGM; falta de padronização de métodos de software para análise de dados CGM e necessidade de organizações médicas para desenvolver e disseminar diretrizes adicionais de prática clínica sobre o CGM(59-64).

Evidencia-se então a importância do controle glicêmico para o bom manejo do diabetes na gestação buscando melhores desfechos para mãe e para o feto.

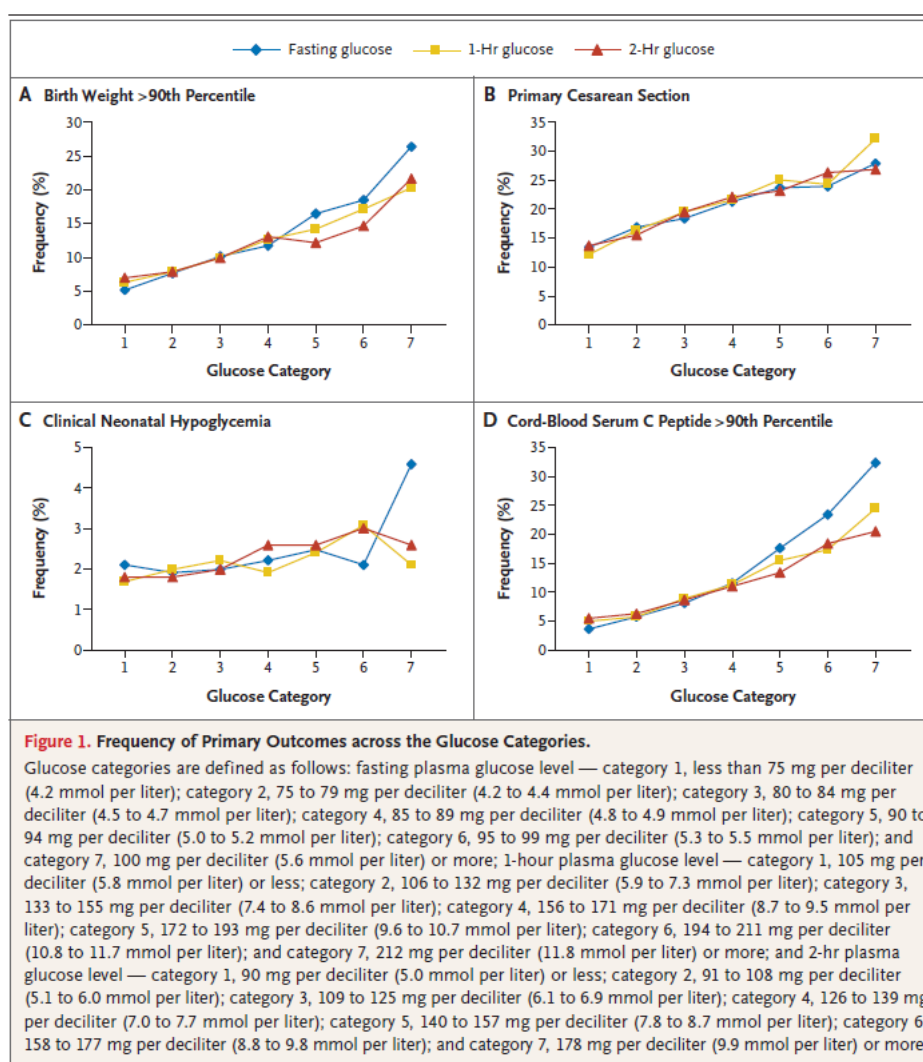


Figura 3. Estudo HAPO

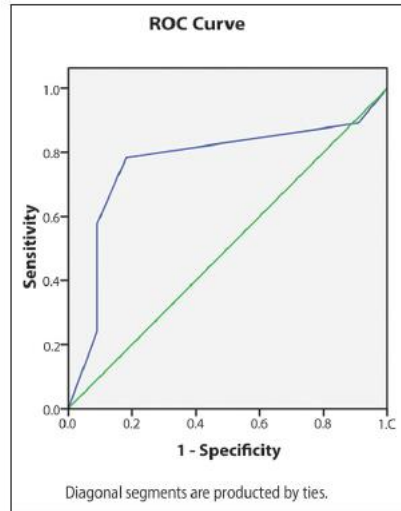


Figure 1: Receiver operating curve (ROC) demonstrating 78.3% sensitivity and 81.8% specificity for fetal macrosomia with a glycemic score of 2 or less [area under curve (AUC) 0.768; odds ratio (OR), 11.17; 95% Confidence Interval (CI), 2.58-48.35; $p < 0.001$].

Figura 4. Curva ROC – Macrossomia Fetal

JUSTIFICATIVA

O tratamento do DG, mesmo nas suas formas leves, pode reduzir os desfechos adversos da gestação, sem aumento significativo no número de intervenções ou no desenvolvimento de complicações inesperadas.

Os métodos e parâmetros empregados para definir um bom controle glicêmico não foram testados contra desfechos específicos. Na nossa população de mulheres com DG, os desfechos clínicos associados a níveis específicos de glicemia materna durante o tratamento não foram estudados com qualquer dos últimos critérios de diagnóstico, o da Segunda Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez(65) ou o critério atual(26).

O estudo da associação dos valores do perfil glicêmico aos desfechos da gestação é importante para determinar quais ajustes no controle metabólico terão impacto (positivo ou negativo) nos desfechos clínicos e seu papel objetivo na esfera assistencial, principalmente com o aumento substancial na prevalência do DG.

Meta-análise Cochrane sobre a intensidade do controle glicêmico no DG encontrou somente um estudo randomizado não publicado, apresentado como resumo em uma conferência, com 180 mulheres, e potencial de viés não estabelecido, concluindo por insuficiência de informação para guiar a conduta clínica em relação aos alvos glicêmicos no DG(13).

A identificação de eventuais pontos do perfil glicêmico com maior efeito na determinação do peso fetal de nascimento, ajustado pela idade gestacional e sexo fetal, pode reduzir o número de aferições da glicemia capilar necessárias no perfil

glicêmico. Também eventual identificação de momento da gestação com maior impacto no desenvolvimento dos desfechos principal e secundários pode ajudar a focar mais intensamente no período crítico de tratamento.

HIPÓTESES

Nula: O controle glicêmico materno, medido pelo perfil glicêmico, está associado a maior risco de recém-nascido grande para a idade gestacional ou macrossômico, e a complicações maternas e neonatais, em mulheres com diabetes *mellitus* gestacional.

Alternativa: O perfil glicêmico não prediz os efeitos adversos nas mulheres com gestação complicada pelo diabetes gestacional.

OBJETIVOS

Geral

Estudar a associação entre o controle metabólico, medido pelos perfis glicêmicos realizados durante o tratamento do Diabetes *Mellitus* Gestacional, a desfechos selecionados, maternos e neonatais.

Específicos

Analisar as associações das glicemias capilares ao peso de nascimento, categorizado de acordo com a idade gestacional, a complicações perinatais e maternas.

Secundários

Avaliar a influência do índice de massa corporal pré-gestacional e do ganho de peso gestacional materno no desenvolvimento de desfechos adversos dentro de cada categoria de peso de nascimento.

REFERÊNCIAS

1. Linnenkamp U, Guariguata L, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):186-96.
2. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2010;340:c1395.
3. Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR, et al. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(3):396-405.
4. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):123-9.
5. Weinert LS, Silveiro SP, Oppermann ML, Salazar CC, Simionato BM, Siebeneichler A, et al. [Gestational diabetes management: a multidisciplinary treatment algorithm]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(7):435-45.
6. Weinert LS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care.* 33. United States 2010. p. e97; author reply e8.

7. Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, de Lima L, Duncan BB. Prevalence of gestational diabetes mellitus--do the new WHO criteria make a difference? Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabet Med.* 2000;17(5):376-80.
8. Trujillo J, Vigo A, Duncan BB, Falavigna M, Wendland EM, Campos MA, et al. Impact of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108(2):288-95.
9. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377-96.
10. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 3:S173-211.
11. Duran A, Saenz S, Torrejon MJ, Bordiu E, Del Valle L, Galindo M, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2014;37(9):2442-50.
12. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S251-60.

13. Martis R, Brown J, Alsweiler J, Crawford TJ, Crowther CA. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:Cd011624.
14. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Canadian Diabetes Association. Cmaj*. 1998;159 Suppl 8:S1-29.
15. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
16. Jovanovic L, Liang Y, Weng W, Hamilton M, Chen L, Wintfeld N. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(7):707-16.
17. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S94-8.
18. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S180-7.
19. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1768-76.
20. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:23.

21. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Diagnostic thresholds for gestational diabetes and their impact on pregnancy outcomes: a systematic review. *Diabet Med.* 2014;31(3):319-31.
22. Farrar D, Simmonds M, Griffin S, Duarte A, Lawlor DA, Sculpher M, et al. The identification and treatment of women with hyperglycaemia in pregnancy: an analysis of individual participant data, systematic reviews, meta-analyses and an economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(86):1-348.
23. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *Bjog.* 2010;117(5):575-84.
24. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773-9.
25. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj.* 1995;311(6998):171-4.
26. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2013.; 2013.
27. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2016;34(1):3-21.
28. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S114-s9.
29. National Collaborating Centre for Women's and Children's H. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal

Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) 2015 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2015.

30. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):525-38.

31. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):406-16.

32. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 1989;73(4):557-61.

33. <http://www.ufrgs.br/napead/repositorio/objetos/diabetes-gestacional>.

34. Reichelt AJ OM, Schmidt MI. Recomendações da 2a. Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. . *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:574-81.

35. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.

36. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 1:S13-22.

37. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):341-63.

38. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e92485.

39. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3345-55.
40. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1134-8.
41. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-15.
42. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woudes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2279-84.
43. Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women. *Diabet Med*. 2007;24(8):843-7.
44. 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(7):1660-8.
45. Langer O. Glycemic targets for the optimal treatment of GDM. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(4):788-802.
46. Naha K, Naha S, Pandit VR, Seshadri S. A simple score to predict fetal outcomes in gestational diabetes mellitus. *Biomed J*. 2015;38(2):131-5.

47. Durnwald CP, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Varner MW, Rouse DJ, et al. Glycemic characteristics and neonatal outcomes of women treated for mild gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):819-27.
48. González-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Rodriguez LI, Cotter A, Carter J, et al. The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(3):467-70.
49. Prutsky GJ, Domecq JP, Wang Z, Carranza Leon BG, Elraiyah T, Nabhan M, et al. Glucose targets in pregnant women with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4319-24.
50. Sivan E, Weisz B, Homko CJ, Reece EA, Schiff E. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(3):604-7.
51. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1237-41.
52. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Part II. Relation between maternal glucose tolerance and glucose metabolism in the newborn. *Br Med J.* 1975;3(5980):402-4.
53. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, 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.

54. Jiang YF, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2071-80.
55. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1605-10.
56. McFarland MB, Langer O, Conway DL, Berkus MD. Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough? *Obstet Gynecol.* 1999;93(6):978-82.
57. Reader DM. Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S188-93.
58. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab.* 2004;30(3):237-44.
59. Mazze RS, Lucido D, Langer O, Hartmann K, Rodbard D. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. *Diabetes Care.* 1987;10(1):111-7.
60. Chitayat L, Zisser H, Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11 Suppl 1:S105-11.
61. Chen R, Yogev Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;14(4):256-60.
62. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18 Suppl 2:S23-213.

63. Carreiro MP, Lauria MW, Naves GN, Miranda PA, Leite RB, Rajao KM, et al. Seventy two-hour glucose monitoring profiles in mild gestational diabetes mellitus: differences from healthy pregnancies and influence of diet counseling. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(3):201-9.
64. Alfadhli E, Osman E, Basri T. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:48.
65. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;44(1):21-6.

ARTIGO

Gestational Diabetes Mellitus – glycemic profiles and pregnancy outcomes

Abstract

Background and objective – a priority target in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM) is attaining maternal glucose levels as close as possible to euglycemia, in order to decrease the adverse outcomes linked to hyperglycemia. Self-performed capillary glucose (glycemic profile) is the most widely used method for metabolic monitoring in pregnancy complicated by diabetes. We intended to analyze the associations of maternal glycemic profile to main pregnancy outcomes in a population of GDM women treated in a specialized prenatal clinic at a university hospital in South Brazil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Research design and methodology – we conducted a prospective cohort study of pregnant women, referred from public primary health care for treatment of GDM at HCPA between 2008 and 2015. We searched associations of glycemic profiles to birth weight, large for gestational age newborn and adverse neonatal outcomes.

Results – we followed 440 GDM women from diagnosis to delivery. Mean pre-pregnancy body mass index (BMI) was 33.3kg/m²; 351 babies (79.8%) had appropriate birth weight for gestational age. Mean glucose in pre-prandial and postprandial profiles increased with raising birth weight category. Three or more abnormal glycemic profiles showed the strongest association to a large baby (aOR 3.15 1.51-6.55) and to a composite of adverse neonatal outcomes (aOR 2.28 1.59-3.29). Gestational weight gain in the course of treatment was associated to large

babies, as pre-pregnancy BMI, the latter also a risk factor for adverse neonatal outcome.

Conclusion – abnormal maternal glycaemic profiles in more than two occasions were the stronger risk factor for delivering a large baby and for developing neonatal complications. A beneficial effect of GDM treatment, guided by glycaemic profiles, was that most of our newborns had birth weight appropriate for gestational age, although incidence of adverse neonatal outcomes had been no different across birth weight groups.

Key words - gestational diabetes mellitus pregnancy outcome blood glucose maternal weight gain, large for gestational age newborn, small for gestational age newborn

Introduction

Hyperglycemia is one of the most frequent medical conditions in pregnancy. The estimate from *International Diabetes Federation* (IDF) is that women with some form of hyperglycemia in pregnancy are responsible for one in every six births (16.8%), the great majority due to gestational diabetes (GDM). GDM prevalence in a population reflects the prevalence of impaired glucose tolerance, obesity and type 2 diabetes in this population. Obesity and type 2 diabetes are globally on the rise and at an earlier age, while gestation is progressively postponed – resulting in more women at risk for hyperglycemia during the childbearing age (1).

Glycemic control is the single most important factor for a successful gestation with diabetes. The relationship between maternal hyperglycemia and fetal macrosomia and other gestation complications was demonstrated in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes study (HAPO) – maternal glucose levels were continuously associated with the birth of large infants for gestational age, cesarean section rates, fetal hyperinsulinemia, and neonatal hypoglycemia (2).

The primary goal in treating pregnancy complicated by diabetes is to bring maternal glycemia as close to normal as possible. Several methods of glycemic monitoring have been employed but self-checking of capillary glycemia with reagent strips and glucometer is still the most frequent one. More recently, continuous monitoring of glycemia by an enzymatic sensor inserted in the subcutaneous tissue for automatic measurement of interstitial tissue glucose, calibrated to reflect plasma glycemia and connected to a transmitter, are being tested in GDM pregnancies (3).

Normative institutions such as the *American Diabetes Association (ADA)*, the *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, the *Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG)* in association with the *National Institute of Health and Excellence (NICE)* recommended glycemic control, measured at least in fasting and postprandial, in GDM women (4-6)

The present study aimed to evaluate pregnancy outcomes in a cohort of women with GDM – mainly newborns large for gestational age and perinatal complications – in relation to maternal glycemic control, measured by glycemic profiles, adjusted for factors associated with the outcomes of interest.

Methodology

We conducted a prospective cohort study of all pregnant women referred from municipal public health system for treatment of gestational diabetes in the multidisciplinary outpatient clinic of Diabetes and Pregnancy at a university hospital in South Brazil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) between 2008 and 2015. We employed the GDM diagnostic criteria recommended by the *Second Meeting of the Work Group on Diabetes and Pregnancy recommendations* (7) until 2010, when they were replaced by the IADPSG 2010 / WHO 2013 criteria (8, 9).

Women with previous diagnosis of diabetes, multiple pregnancies, those who attended less than 3 prenatal appointments, without glycemic profile or delivery in another institution were excluded. Women with more than one gestation followed up at the institution had only their first pregnancy included in the analysis.

All pregnant women from the public health system were assisted by a multidisciplinary team that includes obstetricians, endocrinologists, nutritionists and nurses specialized in diabetes education. At the first appointment height and weight were measured and information on pre-gestational weight is gathered. The energetic value of the diet was calculated based on the ideal weight for height and individual counselling on the composition of the diet was provided by a nutritionist, adapting the diet to the pregnant woman's peculiarities and customs.

In general, two weeks after the beginning of the nutritional intervention, glycemic control was measured by a glycemic profile, consisting of self-measurements of capillary glycemia in 6 moments of the day: before each meal

(breakfast, lunch and dinner) and 2 hours after each meal. It is an instrument to monitor glycemic control, signaling possible need for treatment adjustment. To overcome local difficulties in obtaining glucose meters, we offered the glycemic profiles at the institution, on a weekly basis, in a regime similar to that of a day hospital: pregnant women, previously scheduled, must fast before the appointment and receive meals according to the diet prescribed. Self-monitoring of capillary glycemia and its record on a specific sheet for this purpose was supervised by a nurse. Periodicity of glycemic profiles was determined by the obtained metabolic control, evaluated by the care team. Targets of capillary glycemia measurements were: fasting ≤ 95 mg/dL; pre-prandial ≤ 105 mg/dL and 2 hours postprandial ≤ 120 mg/dL (4). For analysis, we have defined as 'abnormal' the profiles in which any glycemia exceeded the pre-established targets and stratified them in numbers of profiles altered: 1, 2 or more than 2.

Glycated hemoglobin (HbA1c) was collected at the beginning of the specialized prenatal care and at the end of the third trimester. It was measured by the HPLC (High performance liquid chromatography) method (Variant II Turbo HbA1c, BioRad Laboratories, Hercules, CA, EUA), certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) and aligned to the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) and to the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) (10).

Smoking was classified as negative, active during gestation or suspended in gestation. Married women and those reporting a partner were considered a single group. Schooling was categorized in less than 8 years (incomplete elementary school) or more than 8 years.

Pre-gestational Body Mass Index (BMI) was calculated as the ratio between the informed pre-gestational weight (kg) and the squared body height (m). The initial weight gain was defined as the difference between the weight measured in the first appointment and the reported pre-gestational weight. Weight gain between the first appointment and delivery (during treatment) as the difference between the weight at delivery and that measured at the first appointment; and total gestational weight gain as the difference between the weight at admission for delivery and the reported pre-gestational weight.

Hypertensive disorders of pregnancy included gestational hypertension, with or without proteinuria, chronic hypertension complicated by preeclampsia, HELLP syndrome or eclampsia, as defined by International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) (11).

Preterm birth was that occurring before the 37th week of gestation was completed. Birth weight was categorized by the Alexander chart (12), used as reference at our Neonatal Unit: appropriate (between 10th and 90th percentiles-AGA), large (above the 90th percentile - LGA) and small (below 10th percentile-SGA) for gestational age.

Fetal death was a intrauterine demise after the 28th week of gestation (13) and neonatal death, that occurring after birth and during hospital admission for delivery. Information on late neonatal death was not systematically collected.

Neonatal hypoglycemia was defined as plasma glycemia < 40 mg/dL in asymptomatic newborn from mothers with diabetes during pregnancy(14).

Admission to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) was determined by the neonatologist present at delivery room or later by the neonatologist at the Obstetric and Joint Accommodation Unit.

The composite outcome of perinatal adverse events included neonatal hypoglycemia, NICU admission for any reason, Apgar score < 7 at 5th minute of life or fetal or neonatal death.

The information on capillary glycemia (glycemic profiles), maternal weight at prenatal appointments, energetic value of diet and anti-diabetic medication (oral and/or insulin), pregnancy complications, delivery, newborn and neonatal complications were retrieved from electronic medical records.

For descriptive statistical analyses, mean and standard deviation (SD) of the continuous variables were calculated, in addition to the median and interquartile range (IQR). Categorical variables were evaluated by frequency and percentage. Non-parametric Kruskal–Wallis test was used for continuous variables and the chi-square test with Bonferroni correction for categorical variables. Poisson regression with robust estimation was used for the univariate analyses and also for the construction of multivariate models. When deemed necessary, interaction tests were included in the analyses.

We constructed receiver operating characteristic (ROC) curves to identify any capillary glycemia value – fasting, pre-prandial or postprandial, means of pre-prandial or postprandial glycemia – as a potential predictor of a large for gestational age newborn and the Youden's index was applied to identify the glucose value with the better balance between sensitivity and specificity.

A two tailed alpha of 0.05 was established as significant. All analyses were performed using the statistical package SPSS 18. This study was submitted and approved by the HCPA Research Ethics Committee, under number 150305.

Results

A total of 440 women diagnosed with GDM had their gestation followed to delivery at the HCPA in the 2008-2015 period. Table 1 describes the study population's characteristics stratified by the newborns' weight classification. Values of maternal pre-gestational BMI and fasting plasma glucose in oral glucose tolerance test 75 g-2 h (OGTT) were higher (p 0.014 and < 0.001 , respectively) for women with large babies (LGA) than in the other groups. The initial HbA1c test after the diagnosis of GDM was lower (p 0.001) for women with SGA fetus than in the groups of women with AGA and LGA fetuses. Such difference persisted at the last HbA1c test before delivery (Table 2).

Table 1. Cohort demographic and clinical characteristics according to birth weight category

Characteristic [mean \pm SD]	AGA (351)	LGA (47)	SGA (42)	Total (440)
Age (years)	31.2 \pm 6.5	31.4 \pm 6.6	32.1 \pm 5.6	31.3 \pm 6.5
Pre-pregnancy BMI (kg/m²)	33.2 \pm 6.2 ^a	35.2 \pm 5.9 ^b	31.6 \pm 6.4 ^a	33.3 \pm 6.2
GWG to 1st appointment (kg)	8.3 \pm 7.0	9.12 \pm 9.2	6.3 \pm 4.9	8.2 \pm 7.2
GA at 1st glycemic profile (wk)	30.3 \pm 5	29.5 \pm 5	29.5 \pm 4.5	30.2 \pm 4.9
OGTT fasting (mg/dL)	95.2 \pm 12.8 ^a	105.4 \pm 27 ^b	92.9 \pm 15.9 ^a	96.0 \pm 15.5
OGTT 1h (mg/dL)	176.3 \pm 34.7	180.7 \pm 36.4	176.0 \pm 29.5	176.8 \pm 34.3
OGTT 2h	156.6 \pm 29.8	165.0 \pm 40.9	162.3 \pm 28.1	158.0 \pm 31

Characteristic [mean ± SD]	AGA (351)	LGA (47)	SGA (42)	Total (440)
(mg/dL)				
HbA1c 1st appointment (%)	5.5 ± 0.63 ^a	5.7 ± 0.68 ^a	5.2 ± 0.56 ^b	5.5 ± 0.64
SBP 1st appointment (mmHg)	115.9 ± 12.4	119.3 ± 9.8	117.5 ± 11.3	116.5 ± 12
DBP 1st appointment (mmHg)	72.5 ± 9.9	73.5 ± 9.9	74.7 ± 10.6	72.8 ± 10
Characteristic [N (%)]				
Smoking in pregnancy	33/345 (9.6)	2/46 (4.3)	4/41 (9.8)	39 (8.9)
Smoking cessation in pregnancy	24/345 (7.0)	3/46 (6.5)	1/41 (2.4)	28 (6.4)
Schooling (< 8y)	132/351 (37.6)	21/47 (44.7)	13/42 (31)	166 (37.7)
Married/partner	194/351 (55.3)	22/47 (46.8)	25/42 (59.5)	241 (54.8)

Values followed by different letters are statistically different across groups ($p < 0.05$) - Kruskal Wallis test

BMI – body mass index

GWG – gestational weight gain

GA – gestational age

OGTT – glucose at Oral Glucose Tolerance Test (75g-2h)

HbA1c – glycated hemoglobin

SBP – systolic blood pressure

DBP – diastolic blood pressure

Table 2 summarizes the metabolic and weight gain findings during pregnancy: the total weight gain was lower in the group of women with SGA fetuses than in the other groups. Maternal weight gain from the 1st specialized prenatal visit was different in each birth weight category, showing a maternal weight gain gradient proportional to the newborn weight category. Maternal weight gain in the course of treatment had a homogeneous distribution among the categories of pre-gestational maternal BMI ($p=0.415$ Kruskal-Wallis test).

Mean pre-prandial capillary glycemia at the first glycemic profile (first PP profile) showed a gradient increase with the raising category of birth weight, but only been different in the group of pregnant women with LGA compared to SGA group. Mean pre-prandial glycemia at the last profile (last PP profile) followed the same trend but it was only statistically lower in women with SGA fetuses.

Mean postprandial glycemia at the 1st profile (first PostP profile) and last profile (last PostP profile) showed the group of pregnant women with LGA fetuses with the highest mean of postprandial capillary glucose at both moments. This group also had the highest number of altered glycemic profiles and also the largest number of pregnant women requiring pharmacological treatment and cesarean sections.

The reduction in mean pre-prandial capillary glycemia between the first and last profile was of 5.2% in the AGA group, 6.4% in the SGA group and 12% in the LGA group. In the postprandial profiles it was, respectively, of 4.7%, 5.5% and 7%.

There were no differences between the three categories of birth weight in the incidence of hypertensive disorders of gestation or in the systolic or diastolic blood pressures. The distribution of preterm birth was also similar among the groups.

Shoulder dystocia, although more frequent in the LGA newborn group, as expected, did not reach significance in this cohort.

The SGA newborn group showed different behavior from the other groups in relation to maternal weight gain. Total gain in pregnancy was almost half that in the LGA group, while the weight gain after the start of treatment was less than half the gain obtained in the AGA group and less than 1/5 of the post-treatment weight gain in the LGA group. Pre-gestational BMI had a median of 30.2 kg/m² (IQR 26.8-35.7), not different from AGA group women.

Gestational age at the onset of specialized prenatal, on average 29-30 weeks, and that of delivery, around 38 weeks, did not differ among the newborn weight groups, nor did adverse perinatal outcomes, analyzed either alone or in combination (composite endpoint).

Table 2. Pregnancy evolution and outcomes across birth weight categories

Characteristic [mean ± SD]	AGA (351)	LGA (47)	SGA (42)	Kruskal Wallis test p
Total GWG (kg)	10.4 ± 7.4 ^a	13.8 ± 9.2 ^a	7.0 ± 5.4 ^b	0.001
GWG 1 st appoint. to delivery (kg)	2.07 ± 4.3 ^a	4.7 ± 5.2 ^b	0.74 ± 2.6 ^c	0.045 - 0.001
First PP profile (mg/dL)	91.2 ± 12 ^{a,b}	101.8 ± 23 ^b	87.2 ± 9.2 ^a	0.001
Last PP profile (mg/dL)	86.4 ± 9.8 ^a	89.7 ± 11.6 ^a	81.6 ± 9.6 ^b	0.002
First PostP profile (mg/dL)	105.1 ± 16.5 ^a	113.6 ± 24.6 ^b	101.2 ± 16 ^a	0.024
Last PostP profile (mg/dL)	100.2 ± 14.9 ^a	105.7 ± 16.9 ^b	95.6 ± 13.7 ^a	0.004
HbA1c at delivery (%)	5.6 ± 0.54 ^a	6.1 ± 1.1 ^a	5.3 ± 0.26 ^b	0.001
GA at delivery (weeks)	38 ± 1.6	38.2 ± 1.5	38.5 ± 1.1	0.242
Birth weight (g)	3214 ± 432 ^a	4149 ± 325 ^b	2417 ± 364 ^c	0.001
Characteristic [N (%)]				χ² test p
Abnormal Glycemic Profiles (>2)	26/338 (7.7) ^a	13/44 (29.5) ^b	3/39 (7.7) ^a	0.001
Pharmacological treatment	136/338 (40.2) ^a	32/45 (71.1) ^b	13/40 (32.5) ^a	0.001

Pregnancy hypertensive disorder	24/351 (6.8)	6/47 (12.8)	2/42 (4.8)	0.273
Preterm birth	50/351 (14.2)	5/47(10.6)	2/42 (4.8)	0.198
Shoulder dystocia	9/350 (2.6)	4/47 (8.5)	1/42 (2.4)	0.089
Cesarean delivery	182/351 (51.9) ^a	35/47 (74.5) ^b	19/42 (45.2) ^a	0.007
Apgar < 7 at 5 th min	5/351 (1.4)	1/47 (2.1)	2/42 (4.8)	0.306
Neonatal hypoglycemia	24/351 (6.8)	6/47 (12.8)	3/42 (7.1)	0.348
NICU admission	91/351 (25.9)	14/47 (29.8)	13/42 (30.9)	0.698
Fetal or neonatal death	5/351 (1.4)	1/47 (2.1)	2/42 (4.8)	0.133
Composite Perinatal Outcome	102/351 (29.1)	14/47 (29.8)	15/42 (35.7)	0.672

Values followed by different letters are statistically different ($p < 0.05$) - Kruskal Wallis test

χ^2 test – chi squared test with Bonferroni adjustment

GWG – gestational weight gain from first appointment to delivery

GA – gestational age

First PP profile– mean pre-prandial glucose at first glycemic profile

Last PP profile – mean pre-prandial glucose at last glycemic profile

First PostP profile – mean post-prandial glucose at first glycemic profile

Last PostP profile – mean post-prandial glucose at last glycemic profile

HbA1c – glycated hemoglobin

NICU – Neonatal Intensive Care Unit

Composite Perinatal Outcome - neonatal hypoglycemia or NICU admission for any reason or Apgar score <7 at 5th minute or fetal or neonatal death.

The multivariate model of perinatal outcomes best fitted to our cohort is presented in Table 3 – in general, the magnitude of risks for adverse perinatal

outcomes, although significant, is quite small, except for persistently abnormal glycemic profiles (> 2) and, as yet recognized, the fetal male sex.

Table 3. Risk factors for large for gestational age newborn

Risk factor	OR	CI 95%	p
Abnormal glycemic profile (>2)	3.15	1.51-6.55	0.002
Metformin treatment	1.83	1.01-3.34	0.047
GWG 1 st appoint. to delivery	1.13	1.07-1.19	0.001
Pre pregnancy BMI	1.05	1.01-1.1	0.027

OR – odds ratio CI 95% - confidence interval at 95%

GWG 1st appoint to delivery – gestational weight gain from 1st appointment to delivery

BMI – body mass index

The risk factors for the birth of an LGA baby in a multivariate Poisson regression model are shown in Table 4 – the abnormal glycemic profiles again appear as the risk factor of greater magnitude, followed by use of metformin. Maternal weight gain from the treatment onset, even when controlled by pre-gestational BMI, was an independent risk factor, despite its small magnitude of the risk.

Results of ROC curves for evaluation of capillary glycemia - fasting, pre-prandial or postprandial, mean of pre-prandial or postprandial levels – as predictors of LGA newborn, showed very modest area under the curve (AUC). Fasting glucose at first profile was the best predictor of LGA (AUC=0.688; CI 95% 0.60-0.78) (Figure 1). The value of fasting glucose with the better balance between sensitivity-specificity at Youden's test was 103.5 mg/dL (0.56 and 0.78 for sensitivity and specificity,

respectively), followed by 97.5 mg/dL (0.67 and 0.65 for sensitivity and specificity, respectively).

Table 4. Risk factors for perinatal adverse outcome

Risk factor	OR	CI 95%	p
Abnormal glycemic profile (>2)	2.28	1.59 – 3.29	0.001
Newborn male sex	1.50	1.10 – 1.98	0.012
Preterm delivery	1.41	0.99-2.01	0.051
Pre pregnancy BMI	1.03	1.01-1.05	0.013
Birth weight	0.99	0.99-1.00	0.001

OR – odds ratio CI 95% - confidence interval at 95%

BMI – body mass index

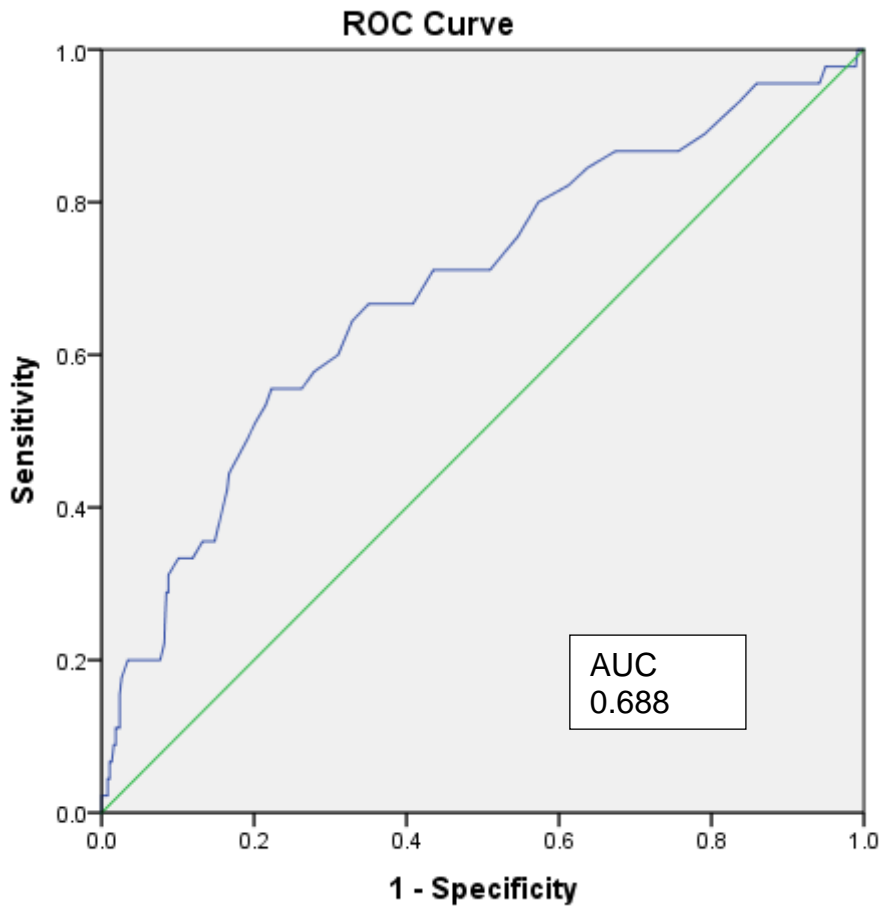


Figure 1. Fasting glucose at first profile as predictor of large for gestational age newborn

AUC – area under the curve

Discussion

Inadequate metabolic control, measured by number of abnormal glycemic profiles, was the highest risk factor for the two main study outcomes – large newborns for gestational age and development of neonatal complications.

Our population of women with gestational diabetes, referred from primary public health system, does not have guaranteed access to capillary glycemia meters (glucometer) and reagent strips. Occasionally does a pregnant woman acquire or borrow a glucometer and in this case, the cost of the reagent strips is usually the

obstacle for self-monitoring of capillary glycemia at home, as opposed to what is routine in developed countries. A partial solution for obtaining frequent glycemetic information was a weekly outpatient hospital program. The quality of these data, which guide the treatment, is, for the first time, being evaluated against pregnancy outcomes.

The complication most frequently associated with pregnancy and diabetes is fetal macrosomia or a newborn weighing above the 90th percentile for gestational age. A ground-breaking randomized study on the impact of GDM treatment upon pregnancy outcomes has shown that in the usual care group of women, the incidence of LGA babies was 22% (115/524), while in the therapeutic intervention group it was 13% (68/506) (15). Similar results were found by Landon in a randomized study on treatment of mild GDM (fasting OGTT < 95 mg/dL): 7.1% (34/477) and 14.5% (66/454), respectively in the groups with and without intervention (16). Our cohort of women with GDM, not selected by the severity of hyperglycemia (average fasting OGTT: 96 mg/dL) and all under treatment, at least with diet therapy, showed an index of 10.7% of LGA newborn, an intermediate index among those obtained in the treatment groups of studies cited above.

The pre-prandial and postprandial glycemia averages showed reduction between the first and the last glycemetic profiles in all three groups – certainly reflecting the treatment. The group of LGA women brought the mean pre-prandial glycemia at the last profile down to the level of AGA group. As for postprandial glycemia, although lower at the last glycemetic profile in relation to the first one, the LGA group still exceeded those of other groups, despite reaching the postprandial target established. Postprandial hyperglycemia has been more associated to fetal

adiposity than the pre-prandial levels (6) and our results also seem to corroborate it. The higher rate of cesarean section delivery in this group of women may be due to medical decision, after fetal weight estimation, and/or to poorer metabolic control obtained in this group (precise requests for cesarean sections have not yet been analyzed).

Periods of hyperglycemia not detected by intermittent self-monitoring of capillary glucose are currently the focus of studies on continuous glycemic monitoring in gestation with diabetes. However, so far, the outcomes were not different between the continuous and intermittent monitoring groups ³ (17).

The first therapeutic intervention in the specialized prenatal care is the establishment of a diet and its consequence in weight gain is, in general, reduction. Pre-gestational BMI is already recognized as a risk factor for birth of large infants. Our cohort showed a mean pre-gestational BMI of 33.3 kg/m² (median 32.5; IQR 28.4-36.7), qualified as obesity by World Health Organization (18). Consistently, obesity has been associated with complications in pregnancy – GDM, fetal macrosomia (even in women with normal glucose tolerance), hypertensive disorders and cesarean sections (19) (20) (21).

Risk evaluation for LGA newborn in our cohort (Table 4) has shown, however, that even adjusting by pre-gestational BMI and weight gain after treatment, maternal hyperglycemia persisted as the most important independent risk factor (OR 3.15; CI 95% 1.51-6.55). Treatment with metformin was associated with increased newborn LGA, possibly because its use as a first choice therapeutic for non-severe hyperglycemia (fasting < 140 mg/dL) in GDM, thus signaling pregnant women who have not satisfactorily responded to the management with diet.

The discussion on which factor is most determinant in excessive fetal growth – obesity or hyperglycemia – seems to point, in our analysis, that although both are independent risk factors, in a population of women with pre-gestational obesity, glycemic levels may have greater impact on fetal growth, since the interaction tests did not show any heterogeneity of effect ($p=0,204$ Poisson regression). Specific analysis of the impact of maternal BMI on the primary outcomes in HAPO study concluded that the increase in BMI was associated with fetal size, adiposity and hyperinsulinism, independent of maternal glycemia at diagnostic OGTT and other potential confounders (9).

Recent Cochrane meta-analysis found insufficient evidence, one unpublished trial presented as abstract in a meeting ($n=180$), to recommend targets for glycemic control for women with GDM to minimise adverse effects on maternal and fetal health (22).

Despite the gestational age of onset of specialized prenatal care and delivery were not different between the newborn weight groups, and maternal weight gain from inception to delivery had homogeneous distribution among the categories of pre-gestational maternal BMI, the maternal weight gain from the beginning of the treatment had a different behavior among the 3 categories of birth weight and, even adjusted for pre-gestational maternal BMI, it remained an independent risk factor for large babies.

The importance of maternal weight gain in gestational outcomes was re-evaluated in 2009 by the *Institute of Medicine* (IOM), which officially published recommendations related to weight gain in pregnancy according to the pre-gestational BMI classification, with very general guidelines regarding pre-gestational

obesity and with no specific reference to pregnancies complicated by diabetes(23). IOM's guidelines for weekly weight gain in the second and third trimesters in women with BMI ≥ 30 kg/m² is an average of 220 g (170 – 270 g) – which between 30 weeks (1st appointment) and 38 weeks (delivery) – would mean a gain of 1.8 kg (1.4 – 2.2 kg), similar to the observed weight gain in the group of women with AGA fetuses (2 kg), thus reaffirming the recommendation as appropriate to women with pre-gestational obesity and GDM in relation to the outcome of a birth weight adequate to gestational age.

In the group of women with SGA fetuses, the average pre-gestational BMI (31.6 kg/m²) was not different from ones in the AGA group, as in none of the characteristics analyzed at the first specialized appointment any difference is observed among birth weight groups, except for HbA1c, whose levels were significantly lower, both at the beginning of the follow-up as near delivery. Therefore, in our cohort the group of women who shall have SGA newborn could not be distinguished by the pre-gestational maternal body habit nor by the degree of hyperglycemia at diagnosis test. Only HbA1c was shown to be different in this group. The role of HbA1c in metabolic diagnosis and monitoring of non-gestational diabetes is well established in general consensus. Also in pregnancy with diabetes or previous hyperglycemia, periconceptual HbA1c shows a strong gradient-dependent relationship with the risk of congenital malformations and miscarriage (26). However, in the diagnosis of GDM and in the glycemic monitoring of pregnancy complicated by any form of diabetes, HbA1c has shown inconsistent results: a study evaluating the accuracy of HbA1c against OGTT for the diagnosis of GDM in populations referred to high risk prenatal care has shown that HbA1c $\geq 5.8\%$ could be diagnostic of GDM,

without OGTT , with an specificity of almost 95% (10), while the larger randomized HAPO study has concluded that the measurement of HbA1c was not a useful alternative to OGTT in pregnant women (27). In glycemic monitoring during pregnancy with diabetes there is no evidence to recommend the use of HbA1c.

Gestational age at birth, practically the same among the 3 groups, together with the absence of impact of birth weight (analyzed as a continuous or categorical variable) on neonatal outcomes seems to indicate that the treatment applied did not add risk to the group of SGA newborn.

Analyses incorporating ultrasound measurements performed during gestation to glycemic control in this cohort shall be the object of future publication.

Although treatment of GDM effectively reduces the incidence of complications in pregnancy, as evidenced in many published meta-analyses (28-30), there is no evidence that it has an impact on the prevention of future development of diseases in newborns.

In conclusion, analyses of maternal capillary glycemia in the glycemic profiles showed that, when abnormal (abnormal glycemic profiles), they were the most important risk factors in the primary outcomes studied and as beacon of treatment they showed their beneficial effect – most of the newborns (79.8%) had an adequate birth weight for gestational age, although the incidence of neonatal complications was not lower than that observed in the groups of small and large babies. Normalization of birth weight may, in theory, reflects a reduction or even prevention of intrauterine epigenetic changes associated with the later development of chronic adult diseases.

References:

1. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 3:S173-211.
2. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
3. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(7):1877-83.
4. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 1:S94-8.
5. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):406-16.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's H. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) 2015 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2015.
7. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Guidelines of the 2nd Meeting of The Diabetes and Pregnancy Task Force. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(5):574-81.
8. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2013.; 2013.
9. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-82.
10. Renz PB, Cavagnoli G, Weinert LS, Silveiro SP, Camargo JL. HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135989.
11. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):97-104.
12. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-8.
13. Freitas F, Costa SHM-, Ramos JGL, colaboradores JAME. Rotinas em Obstetrícia. *artmed: Porto Alegre;* 2011 6ª edição pag 560.
14. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011;127(3):575-9.
15. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-86.

16. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1339-48.
17. Alfadhli E, Osman E, Basri T. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:48.
18. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
19. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1091-7.
20. Anderson NH, McCowan LM, Fyfe EM, Chan EH, Taylor RS, Stewart AW, et al. The impact of maternal body mass index on the phenotype of pre-eclampsia: a prospective cohort study. *Bjog.* 2012;119(5):589-95.
21. Ramachenderan J, Bradford J, McLean M. Maternal obesity and pregnancy complications: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(3):228-35.
22. Martis R, Brown J, Alsweiler J, Crawford TJ, Crowther CA. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:Cd011624.
23. Institute

of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The

National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health.

Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences 2009.

24. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj.* 1995;311(6998):171-4.
25. Dobbing J. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341(8857):1421-2.
26. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2016.* *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S13-S22. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1653.
27. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(3):574-80.
28. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):123-9.
29. Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR, et al. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(3):396-405.

30. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;340:c1395.

PERSPECTIVAS

Estudar a relação entre os perfis glicêmicos e as medidas ultrassonográficas realizadas durante a gestação nessa coorte de mulheres com DG aos desfechos clínicos da gestação.

Criar protocolo de estudo randomizado para comparar protocolos diferentes de alvos glicêmicos, de acordo com determinadas características maternas e fetais (índice de massa corporal pré-gestacional, percentil de crescimento e sexo fetal).

ANEXOS

ANEXO 1 - Instrumento de Coleta de Dados

1. Dados Demográficos

Nome da Paciente:

Idade:

Prontuário:

Anos de estudo:

Nível de educação formal: 1() primeiro grau incompleto 2() primeiro grau completo
3() 2 grau incompleto 4() 2 grau completo 5() 3 grau incompleto

6() 3 grau completo

Cor da pele (auto indicada):

Paridade: G P C A

Tabagismo na gestação : 1() Sim 2() Não

Consumo álcool na gestação: 1() Sim 2() Não

Comorbidades : 1() HAS 2() HIV 3() doença reumatológica 4() asma

5() Tireoideopatia

Glicemia do Diagnóstico:

IG de diagnóstico em dias:

Primeira US obstétrica (data e medidas):

Altura (cm) medida:

Peso pré-gestacional (informado) em kg:

Peso medido na 1ª consulta em kg:

Perfis Glicêmicos: 1º (data e IG) :

2 (data/IG/tto):

3º (data/IG/tto):

Máximo tratamento realizado

Dieta (1)

Metformina (2)

Insulina (3)

2. Dados do parto

DATA PARTO:

Peso materno no parto:

IG no parto (dias) _____ dias

1 Bem datada (eco até 20 semanas)

2 DUM confiável

3 Datas não confiáveis

Condição na internação:

1 Trabalho de parto espontâneo

2 Indução

3 Indicação de interrupção via alta

Indicação indução especificar:

1 Mau controle metabólico

2 Pré-eclampsia

3 Rupreme

4 Termo

5 Outros

Via de parto:

1 Parto vaginal espontâneo com episio

2 Parto vaginal com fórceps ou vácuo

3 Parto vaginal sem episio

4 Cesariana eletiva

5 Cesariana urgência

Caso parto vaginal:

1 Sem laceração

2 Laceração de I grau

3 Laceração II grau

4 Laceração III grau

5 Laceração IV grau

Caso parto vaginal: 1 sem distócia 2 com distócia

Indicação cesariana

1 Condição fetal não tranquilizadora

2 DCP

3 DPP

4 Falha de Indução

5 Peso fetal estimado > 4500g

6 2 cesarianas prévias

7 1 cesariana prévia e negativa de Indução

8 Outros

3.Dados do Recém Nascido

Peso:

Sexo: 1F 2M

Apgar 1º minuto:

Apgar 5º minuto:

Apgar 10º minuto:

Capurro: _____semanas

1 PIG

2 AIG

3 GIG

Necessidade de reanimação: 1 Sim 2 Não

Internação em UTI 1 Sim 2 Não

HGT neonatal inicial:

Malformações 1 () não 2 () sim

Comprimento:

Perimetro cefálico:

Circunferência abdominal:

Tempo internação UTI neonatal (dias):

Complicações neonatais 1 () não 2 () sim

Quais? 1 () hipoglicemia 2 () disfunção respiratória 3 () sepse

4 () outras – especificar

Permanência hospitalar materna (dias):

Permanência RN (dias):