

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**  
**ESCOLA DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Bárbara Vicente de Souza**

**AVALIAÇÃO DO PEPTÍDEO C EM GESTANTES DIABÉTICAS E**  
**ASSOCIAÇÃO COM O RESULTADO PERINATAL**

**CURITIBA**  
**Abril / 2014**

**BÁRBARA VICENTE DE SOUZA**

**AVALIAÇÃO DO PEPTÍDEO C EM GESTANTES DIABÉTICAS E  
ASSOCIAÇÃO COM O RESULTADO PERINATAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito à obtenção do título de Mestre.

**Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mayora Aita**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Jean Carl Silva**

CURITIBA  
ABRIL/2014

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus primeiramente, ao meu orientador e co-orientador pelos conhecimentos transmitidos, pelo incentivo e por estarem sempre disponíveis; ao laboratório Gimenes pela doação das dosagens de peptídeo C, aos acadêmicos Izabela Wilemann e Francisco Pabbis e a fisioterapeuta Jociane Colon pela ajuda na coleta de dados. Também agradeço a professora Marcia Olandowski.

## RESUMO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma patologia da segunda metade da gestação caracterizada por uma insulinoresistência que está intimamente relacionada ao resultado perinatal desfavorável. O peptídeo C é um polipeptídeo que representa a produção real de insulina. Relacionar os valores do peptídeo C com os desfechos do DMG pode resultar em novas perspectivas no tratamento destas gestantes. Objetivo: avaliar a associação entre peptídeo C materno e peso fetal do recém nascido grande para idade gestacional (RNGIG). Materiais e Métodos: foi realizado um estudo de coorte prospectivo no período de outubro/2011 a agosto/2012 com 81 gestantes com DMG que aceitaram participar do estudo. As gestantes foram tratadas inicialmente com dieta e quando o alvo glicêmico não foi alcançado associou-se metformina; quando o controle glicêmico adequado não foi atingido com o hipoglicemiante oral foi iniciada insulina. Foi dosado peptídeo C em jejum das gestantes antes de ser iniciado o tratamento do DMG e correlacionado com macrossomia fetal e RNGIG. As variáveis maternas estudadas foram: idade, idade gestacional de chegada ao serviço, ganho de peso durante a gestação, glicemia de jejum e 2h no teste de tolerância a glicose (TOTG75g 2h), índice de massa corporal, hemoglobina glicada (HbA1C), peptídeo C, média das glicemias capilares de jejum e pós prandiais. As variáveis do recém nascido foram: prevalência de recém nascidos grandes para idade gestacional e macrossomia fetal. Na análise estatística, valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. Resultados: Na análise de regressão logística multinomial não houve diferença significativamente estatística no valor do peptídeo C em pacientes com RNs GIG em relação a pacientes com RNs adequados para idade gestacional (AIG). Não foi encontrado um ponto de corte na curva ROC associado à classificação AIG/GIG. Ao analisar o percentil 90 dos valores do peptídeo C, o ponto de corte encontrado (2,2ng/ml) não foi preditivo para o nascimento de RNs GIG nem AIG (OR 1,97, IC 95%: 0,33-11,68,  $p=0,45$ ). Houve significância estatística entre o peptídeo C e o valor da glicemia no TOTG 75g 2h ( $p=0,023$ ). Conclusão: Neste estudo não foi encontrada uma associação entre peptídeo C e RN GIG e macrossomia fetal.

Palavras chave: Diabetes Mellitus Gestacional, Peptídeo C, peso fetal.

## ABSTRACT

The gestational diabetes mellitus (GDM) is a pathology of the second half of pregnancy characterized by insulin resistance which is closely related to adverse perinatal outcome. Studies have related markers of resistance and adverse outcomes. The C-peptide is a polypeptide that represents the actual production of insulin. Relating the values of C-peptide with outcomes of GDM may result in new perspectives in the treatment of these pregnant women. Objective: Evaluate the association between maternal C-peptide and fetal weight and large for gestational age newborn (LGANB). Materials and Methods: A prospective cohort study was conducted from October/2011 to August/2012 with 81 pregnant women with GDM who agreed to participate in the study. Patients were initially treated with diet and when the glycemic target was not achieved metformin was associated; when glycemic control was not achieved with oral hypoglycemic, insulin was started. C-peptide was measured in fasting pregnant GDM women before starting treatment and correlated with DMG and fetal macrosomia and LGA NB. Maternal variables studied were: age, gestational age of arrival in the service, weight gain during pregnancy, fasting and 2h in oral test glucose (OTG), body mass index, glyated hemoglobin (HbA1c), C-peptide, fasting capillary glucose average and postprandial. The variables of the newborn were: prevalence of fetal macrosomia and LGA NB. In the statistical analysis, p values <0.05 were considered significant. Results: In the multinomial logistic regression analysis there was no significant statistical difference in the value of c peptide in patients with large for gestational age (LGA) newborns compared to patients with adequate for gestational age (AGA). There was no clear cut-off point in the ROC curve classification AGA/ LGA. When analyzing the 90 percentile values of C-peptide, the cutoff point found (2.2 ng/ml) was not predictive for the birth of NBs LGA or AGA (OR 1,97, IC 95%: 0,33-11,68, p=0,45). There was statistical significance between the C-peptide value of 2h glucose in OGT (p = 0.023). Conclusion: In this study a positive correlation between C peptide and LGA NB and macrosomia was not found.

Key words: Gestational Diabetes Mellitus, C peptide, fetal weight.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMG = Diabetes Mellitus Gestacional

SUS= Sistema Único de Saúde

ISOGTT= índices de sensibilidade a insulina derivados de teste oral de tolerância à glicose

HOMA-IR= Modelo homeostático de resistência insulínica

ISQUICKI= Índices quantitativos de sensibilidade a insulina

IADPSG= International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

ADA= American Diabetes Association

SBD= Sociedade Brasileira de Diabetes

TOTG 75g= Teste oral de tolerância à glicose com 75g

HbA1c= Hemoglobina glicada

IMC= Índice de massa corporal

RN= Recém nascido

GIG= Grande para idade gestacional

HAPO= Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

IDF= International Diabetes Federation

NICE= National Institutes for Health and Clinical Excellence

CDA= Canadian Diabetes Association

ACOG= American College of Obstetricians and Gynecologists

MHG= Moderada hiperglicemia gestacional

AIG= Adequado para idade gestacional

PIG= Pequeno para idade gestacional

## SUMÁRIO

1. Introdução e Revisão da Literatura .....	1
2. Objetivos.....	12
3. Desenvolvimento.....	13
3.1 Casuística .....	13
3.1 Acompanhamento das pacientes .....	14
3.3 Interrupção da Gestação .....	15
3.4 Tratamentos utilizados.....	15
3.5 Métodos laboratoriais .....	15
3.6 Variáveis maternas avaliadas.....	16
3.7 Variáveis do recém nascidos avaliadas.....	16
3.8 Desfechos primários avaliados.....	17
3.9 Descontinuações.....	17
3.10 Procedimentos em caso de emergência.....	17
3.11 Análise estatística.....	17
4. Resultados.....	18
5. Discussão.....	24
6 Conclusão.....	27
Referências Bibliográficas.....	28
Anexos.....	34
Anexo 1.....	34
Anexo 2.....	35

# 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 Introdução

A gestação é caracterizada, em parte, pela resistência à insulina e hiperinsulinemia, portanto, isso pode predispor algumas mulheres a desenvolver diabetes. A resistência decorre da secreção de hormônios diabetogênicos pela placenta incluindo hormônio do crescimento, cortisol, hormônio lactogênico placentário e progesterona, bem como, aumento da deposição do tecido adiposo materno, diminuição do exercício e aumento da ingesta calórica. Estas e outras mudanças endocrinológicas e metabólicas asseguram que o feto tenha uma ampla oferta de combustível e de nutrientes em todos os momentos. O diabetes gestacional (DMG) ocorre quando a função do pâncreas não é suficiente para superar a resistência à insulina criada por alterações nos hormônios diabetogênicos durante a gravidez<sup>1</sup>.

Diabetes é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeito na secreção de insulina, na ação da insulina ou ambas. A hiperglicemia crônica do diabetes é associada a danos a longo prazo, disfunção e falência de diferentes órgãos. A classificação etiológica do diabetes mellitus recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes é a seguinte<sup>2</sup>: diabetes tipo 1 (destruição da célula  $\beta$ , geralmente levando a deficiência absoluta de insulina); diabetes tipo 2 (pode variar de resistência a insulina predominante com relativa deficiência insulínica a um defeito predominantemente secretório com insulino resistência); outros tipos específicos de diabetes (defeitos genéticos da função da célula beta, defeitos genéticos da ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, induzido por drogas ou substâncias químicas, infecções, formas incomuns de diabetes imunomediadas, outras síndromes genéticas algumas vezes com diabetes) e diabetes mellitus gestacional<sup>3</sup>. A classificação encontra-se na tabela abaixo.



**Tabela 1. Classificação etiológica do diabetes mellitus**

I. Diabetes tipo 1 (destruição da célula $\beta$ , usualmente levando a deficiência absoluta de insulina)
A. Imuno mediado
B. Idiopático
II. Diabetes tipo 2 (pode variar de resistência a insulina predominante com relativa deficiência insulínica a um defeito predominantemente secretório com insulino resistência)
III. Outros tipos específicos
A. Defeitos genéticos da função da célula $\beta$
B. Defeitos genéticos na ação da insulina
C. Doenças do pâncreas exócrino
D. Endocrinopatias
E. Induzido por drogas ou substâncias químicas
F. Infecções
G. Formas incomuns de diabetes imuno mediadas
H. Outras síndromes genéticas algumas vezes associadas com diabetes
IV. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014.

## 1.2 Definição de Diabetes Mellitus Gestacional e Epidemiologia

O termo diabetes gestacional tem sido utilizado para definir mulheres com início ou primeiro reconhecimento de intolerância à glicose durante a gravidez<sup>4</sup>. A prevalência do DMG varia muito nos grupos estudados. No Brasil, a prevalência do DMG em mulheres com mais de 25 anos, atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS), é de 7,6%<sup>5</sup>.

As mulheres de baixo risco para desenvolver DMG são aquelas que pertencem a um grupo étnico de baixa prevalência para DMG; não possuem parentes de primeiro grau com diabetes mellitus; tem idade inferior a 25 anos; peso normal antes da gestação; peso normal ao nascimento; não tem história de

complicação obstétrica e intolerância a glicose. As pacientes de alto risco são as que apresentam: obesidade severa; forte história familiar de diabetes tipo 2; história prévia de: DMG, intolerância a glicose ou glicosúria<sup>6</sup>.

## 1.2 Métodos de avaliar a resistência insulínica no DMG

Tem sido sugerido que a insulinoresistência tem dois componentes: resistência a insulina precedendo a gestação, a qual é parcialmente herdada e parcialmente adquirida; e um aumento fisiológico da insulinoresistência que ocorre em todas as mulheres durante a segunda metade da gestação<sup>7</sup>. De acordo com este conceito, alguns estudos têm demonstrado que mulheres com DMG são mais insulinoresistentes que gestantes não diabéticas<sup>8,9</sup>. Apenas a insulinoresistência, entretanto, não é suficiente para causar diabetes. Portanto, pacientes com DMG são suscetíveis de terem defeitos tanto na secreção quanto na ação da insulina. A insulinoresistência está intimamente relacionada ao resultado perinatal adverso.

DeFronzo et al., em 1979, desenvolveram a técnica do *clamp* de glicose com suas duas principais variações<sup>10</sup>. A primeira diz respeito ao *clamp* hiperglicêmico, que permite examinar a resposta secretória de insulina à glicose e quantificar o consumo do organismo como um todo, sob condições constantes de hiperglicemia. A segunda variação é o *clamp* euglicêmico, que permite a mensuração da captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa. A determinação da sensibilidade à insulina pelo *clamp* é baseada no conceito de que, em condições constantes nos níveis de glicemia e hiperinsulinemia, a quantidade de glicose consumida pelos tecidos seria igual à quantidade de glicose infundida durante um teste no qual a glicemia é mantida dentro de limites constantes e normais. O teste pressupõe a completa supressão da produção hepática de glicose, que também pode ser quantificada independentemente pela infusão concomitante de glicose marcada radiativamente. A variante euglicêmica-hiperinsulinêmica constitui o padrão ouro para a avaliação da ação da insulina. As principais deficiências dos outros métodos são: (a) falência em prover uma medida quantitativa do metabolismo de glicose mediado pela insulina, (b) inabilidade em definir os sítios de resistência à insulina (fígado, músculo) e (c) inabilidade em separar a contribuição da glicemia *per se* em induzir a sua utilização tecidual e suprimir a produção hepática de glicose. O

*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico consegue superar todas essas possíveis fontes de erros de interpretação dos dados obtidos.

Vários investigadores têm validado índices de sensibilidade à insulina derivados de teste de tolerância oral a glicose (ISOGTT)<sup>10</sup> ou glicemia de jejum e níveis de insulina (modelo homeostático de resistência insulínica [HOMA-IR] e índices quantitativo de sensibilidade a insulina [ISQUICKI])<sup>11,12</sup>. Na maioria desses estudos foram avaliados apenas adultos não gestantes.

O estudo de Kirwan e cols mostrou que durante a gestação o ISOGTT foi o índice que melhor correlacionou-se com a sensibilidade a insulina quando comparado ao *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico<sup>13</sup>. Essa correlação com o *clamp* foi altamente significativa tanto para mulheres com tolerância normal à glicose quanto em mulheres com DMG. Um dos pontos fortes do ISOGTT é que ele incorpora a medida da sensibilidade a insulina tanto basal quanto hepática bem como a sensibilidade pós absorptiva ou periférica. Como Matsuda e DeFronzo mencionaram<sup>10</sup>, o ISOGTT promove uma medida mais robusta da sensibilidade a insulina em indivíduos normoglicêmicos comparados com indivíduos com diabetes tipo 2. Isso pode estar relacionado à maior capacidade secretória de insulina em indivíduos com tolerância normal.

A avaliação do HOMA-IR e ISQUICKI são os índices simples mais utilizados para avaliar a resistência à insulina na prática clínica. Ambos os índices são baseados nas medidas da glicose e insulina em jejum. O HOMA-IR é freqüentemente usado para estimar a sensibilidade a insulina em indivíduos não gestantes.

### **1.3 Critérios Diagnósticos**

Um dos critérios usados para o diagnóstico de DMG no Brasil é o do Ministério da Saúde. Na primeira consulta de pré natal é realizada uma glicemia de jejum aplicando-se os critérios gerais de diagnóstico. O rastreamento de DMG é realizado entre 24 e 28 semanas de gravidez. O teste padronizado de tolerância à glicose é realizado com medidas de glicemia nos tempos 0 e 120 minutos após a ingestão de 75 gramas de glicose anidra. Os critérios compreendem glicemia de jejum  $\geq 110$ mg/dl e ou glicemia 2 horas após administração de glicose  $\geq 140$ mg/dl<sup>5</sup>.

Em 2010, a International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), um grupo de consenso internacional, com representantes de

várias organizações obstétricas e de diabetes, incluindo a American Diabetes Association (ADA), recomendou uma alteração a esta terminologia<sup>14</sup>. Neste sistema, o diabetes diagnosticado durante a gravidez é classificado como gestacional. Foram propostos então, novos pontos de corte para as glicemias de jejum e de uma e duas horas após sobrecarga de glicose, que são iguais ou superiores a 92 mg/dl, a 180 mg/dl e a 153 mg/dl, respectivamente. Segundo esses novos critérios, um valor anormal já leva ao diagnóstico de DMG. Em 2011, a ADA e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) passaram a adotar tais critérios<sup>14</sup>. Com a adoção desses novos critérios aproximadamente 18% das mulheres serão diagnosticadas com diabetes na gestação.

**Tabela 2. Critérios diagnósticos do DMG**

TOTG 75g	ADA, SBD, IADPSG	OMS	MS
Glicemia de jejum	≥92mg/dl	≥126mg/dl	≥110mg/dl
Após 1 hora	≥180mg/dl	----	---
Após 2 horas	≥153mg/dl	≥140mg/dl	≥140mg/dl

TOTG 75g: teste de tolerância a glicose 75g; ADA: American Diabetes Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; OMS: Organização Mundial de Saúde; MS: Ministério da Saúde.

#### **1.4 Consequências para a mãe e o feto**

Vários eventos adversos têm sido associados a alteração da glicemia durante a gestação, dentre eles, pré eclampsia, polihidrânio, macrossomia fetal, caracterizada por uma criança grande demais com peso de nascimento acima do percentil 90 para idade gestacional e sexo ou peso fetal acima de 4.000-4.500g ao nascimento, dependendo de diferentes definições, parto cesáreo, mortalidade perinatal, trauma no nascimento, complicações metabólicas neonatais, tais como, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, eritrocitose<sup>15</sup>.

A prevalência das morbidades depende da idade gestacional do parto bem como dos fatores metabólicos associados. O DMG com diagnóstico no meio ou no final da gestação não está associado a aumento na prevalência de malformações congênitas. Entretanto, o DMG diagnosticado com níveis elevados de glicemia de jejum (>120 mg/dl, >6.7 mmol/l) ou hemoglobina glicada (HbA1C) ≥7.0%, especialmente quando detectado no início da gestação, possivelmente representa

diabetes mellitus tipo 2 e está associado a taxas de anomalias que são mais elevadas que as encontradas na população obstétrica geral além de morte fetal<sup>6</sup>.

A hemoglobina glicada (HbA1c) é formada através de uma reação irreversível entre a glicose sangüínea e a hemoglobina, como resultado do processo de glicação, cujo terminal valina da cadeia beta da hemoglobina está ligado à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível. Este é o mesmo processo de glicação envolvido no desenvolvimento das complicações crônicas. A quantidade de glicose ligada à hemoglobina é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue. Uma vez que os eritrócitos têm um tempo de vida de aproximadamente 120 dias, a medida da quantidade de glicose ligada à hemoglobina pode fornecer uma avaliação do controle glicêmico médio no período de 60 a 90 dias antes do exame<sup>16</sup>.

Para os filhos de mães diabéticas há conseqüências potenciais a longo prazo, como obesidade e diabetes na infância, comprometimento da atenção motora, e altas taxas de inatenção e/ou hiperatividade<sup>17,18</sup>. Para a mãe com DMG há um risco de 10 por cento ao ano de desenvolver diabetes, além de um risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular<sup>19</sup>.

### **1.5 Macrossomia: a principal consequência adversa do diabetes na gestação**

O diabetes materno é caracterizado pelo aumento de transporte de glicose e outros nutrientes da mãe para o feto resultando em macrossomia. Esse excesso de nutrientes decorrente do inadequado controle do diabetes materno causa crescimento fetal excessivo particularmente nos tecidos sensíveis a insulina (fígado, músculo cardíaco, músculo e gordura subcutânea) resultando em macrossomia, definida como peso de nascimento  $\geq 4.000\text{g}$  ou acima do percentil 90 para idade gestacional. Caso a resposta pancreática materna à insulina seja inadequada ocorre hiperglicemia materna e então hiperglicemia fetal. Isso se manifesta tipicamente como episódios recorrentes de hiperglicemias pós prandiais. Esses episódios de hiperglicemias pós prandiais são a principal fonte do crescimento fetal exagerado. Os níveis de hiperglicemia materna e fetal são acompanhados de hiperinsulinemia fetal episódica. A hiperinsulinemia fetal também estimula o estoque de gliconeogênese no fígado, aumento da atividade das enzimas hepáticas envolvidas

na síntese de lipídios, e acúmulo de gordura no tecido adiposo. Esses efeitos metabólicos podem contribuir para complicações metabólicas a longo prazo no recém nascido<sup>20</sup>.

Quanto aos desfechos fetais desfavoráveis, a macrosomia é o principal marcador de mau resultado, está associada ao risco aumentado de partos cesáreos e resultados desfavoráveis neonatais, como distócia de ombro, lesão do plexo braquial e fratura clavicular, bem como aumenta as complicações futuras. O principal preditor de macrosomia é o ultrassom e a intervenção pode prevenir essa complicação. A circunferência abdominal fetal é o parâmetro mais comum e confiável usado para avaliar o risco de macrosomia<sup>21</sup>. Ela é medida em um plano definido incorporando o fígado, pois anormalidades do crescimento são muitas vezes refletidas por mudanças no tamanho do fígado. Os limiares mais comumente usados para a previsão de macrosomia são circunferências abdominais de 35-38 cm<sup>22</sup>. A sensibilidade da medição da circunferência abdominal depende do ponto de corte escolhido, da definição de macrosomia, e idade gestacional do momento do exame. Estudos mostram que uma circunferência abdominal fetal  $\geq 75\%$  para idade gestacional mensurada entre 29 e 33 semanas de gestação, está correlacionada a um risco aumentado de feto grande para idade gestacional. Caso essas mães forem tratadas com insulina a incidência de fetos grandes para idade gestacional é similar às crianças que a circunferência abdominal é  $<75\%$  para idade gestacional<sup>23</sup>.

Identificar a gestante em risco para macrosomia é o objetivo de vários estudos, e os fatores associados a este resultado. Alguns autores identificaram o ganho de peso materno, o índice de massa corporal (IMC) e o controle glicêmico como fatores de risco para recém nascido (RN) macrossômico,<sup>24,25</sup>. Já Silva e cols estudaram a presença de recém nascido grande para idade gestacional (RN GIG), ou peso do RN acima do percentil 90 em curvas de crescimento, e os fatores mais freqüentemente relacionados a RN GIG foram o início tardio do tratamento, um menor número de consultas no serviço especializado e os valores maiores nas glicemias de duas horas no TOTG 75g, sendo este último o fator de maior preponderância<sup>26</sup>. O estudo clínico Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) mostrou que uma glicemia de jejum maior que 105 mg/dL [5.8 mmol/L] associou-se a um risco de macrosomia cinco vezes maior que um valor de glicemia de jejum inferior a 75 mg/dL [4.2 mmol/L]<sup>27</sup>.

## 1.6 Tratamento

O tratamento do diabetes durante a gestação visa a um controle glicêmico adequado. Quando esse controle não é alcançado com dieta, associada ou não a exercícios físicos está indicada a insulino-terapia ou antidiabético oral. Estudos demonstram que o tratamento do DMG reduz a taxa de complicações perinatais<sup>28,29</sup>. Os hipoglicemiantes mais frequentemente relatados pelos estudos foram a glibenclamida e metformina. A glibenclamida é uma sulfoniluréia de segunda geração cuja ação anti-hiperglicemiante se deve ao aumento da liberação de insulina pelo pâncreas<sup>30</sup>. A metformina reduz primariamente a produção hepática de glicose e combate a resistência à insulina<sup>31</sup>.

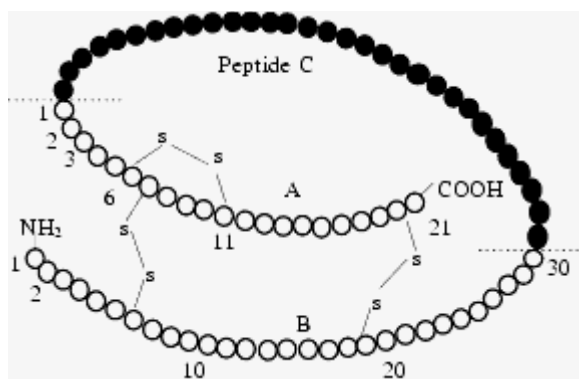
Estudos têm geralmente encontrado que o uso materno da glibenclamida não foi associado ao excesso de hipoglicemia neonatal ou anomalias congênitas e que foi efetivo no tratamento do DMG, particularmente em mulheres com moderadas taxas de hiperglicemia<sup>28,32</sup>. Existem evidências que a glibenclamida pode não ser tão eficaz em pacientes obesas ou naquelas com hiperglicemia acentuada no início da gestação. Outro estudo mostrou que as gestantes com diagnóstico tardio e menor ganho de peso tiveram mais chance de obter sucesso no tratamento do DMG com a glibenclamida<sup>33</sup>.

Uma meta-análise dos desfechos na gestação após uso de metformina no primeiro trimestre não encontrou aumento no risco de malformações<sup>34</sup>. No maior estudo clínico com o uso de metformina em 751 mulheres australianas no segundo trimestre de gestação mostrou que a droga foi eficiente e não alterou resultado perinatal. Entretanto, quase metade das mulheres que usaram metformina necessitaram de insulina suplementar para atingir o controle glicêmico. Essas mulheres tinham índice de massa corporal mais elevado e índices de glicose basais maiores. Em estudos independentes comparando glibenclamida e metformina à insulina, pacientes usando metformina foram mais suscetíveis a necessidade de insulina suplementar do que o grupo usando glibenclamida<sup>28</sup>.

Com relação aos fatores preditivos do uso de insulina na gestação, Silva e cols demonstraram que as gestantes com idade elevada, maior número de gestações anteriores e com chegada mais precoce ao serviço são as que mais necessitaram insulina para controle glicêmico<sup>35</sup>.

De acordo com o International Diabetes Federation (IDF) com relação ao uso de antidiabético oral devem ser avaliadas as vantagens e desvantagens e continuar com a medicação se for de interesse para a gestante e o feto. Tanto o National Institutes for Health and Clinical Excellence (NICE) e a Canadian Diabetes Association (CDA) incluíram a metformina como opção de tratamento do DMG, e o NICE também incluiu a metformina como tratamento do diabetes tipo 2 na gestação<sup>36</sup>. De acordo com a ADA e SBD não há informações suficientes para permitir o uso de antidiabético oral na gestação, já conforme a ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) há suporte para terapia com antidiabético oral<sup>37</sup>.

### 1.7 Dosagem do peptídeo C



Fonte: lookfordiagnosis.com

A avaliação do peptídeo C pode fornecer informações adicionais sobre o metabolismo materno. O nível do peptídeo C plasmático pode refletir a produção real de insulina. O peptídeo C é um polipéptido composto por 31 resíduos de aminoácidos com peso molecular de 3018 Da, parte da molécula de pró-insulina. Nas células beta pancreáticas, a pró-insulina é enzimaticamente quebrada em insulina (cadeia A e cadeia B) e molécula do peptídeo C. Ambas são secretadas simultaneamente em concentrações equimolares na corrente sanguínea. A insulina tem uma meia vida curta, de aproximadamente 5 minutos, enquanto a meia vida do peptídeo C é de aproximadamente 30 minutos. A insulina é degradada por alguns órgãos: principalmente o fígado, mas também os rins, pulmões, músculos e placenta. O principal sítio de degradação do peptídeo C são os rins. Portanto, a



avaliação da concentração do peptídeo C plasmático seria acometido menos pelas mudanças metabólicas maternas, representando a produção real de insulina<sup>38</sup>.

A relação positiva entre níveis elevados do peptídeo C e aumento da deposição fetal de gordura foi previamente estabelecida<sup>39</sup>. A produção de insulina fetal, estimada pela concentração do peptídeo C do líquido amniótico, influencia o crescimento fetal principalmente pelo aumento da deposição de gordura fetal em vez da massa magra corporal. Whitelaw e cols demonstraram que a glicemia de jejum materna se correlacionou mais fortemente com as dobras cutâneas dos neonatos do que com o peso de nascimento<sup>40</sup>. A produção fetal de insulina é uma resposta direta da alteração do metabolismo da glicose presente na mãe e um poderoso fator de crescimento para o feto. Este processo leva a um crescimento fetal excessivo e aumento da gordura fetal mais significativo. A massa de gordura fetal pode ser um marcador mais sensível de crescimento fetal excessivo relacionado a gestação diabética. Catalano e cols<sup>41</sup> mostraram que neonatos nascidos de mulheres com diabetes gestacional apresentam aumento de dobras cutâneas e maior massa de gordura apesar do peso normal de nascimento. Esses achados também estão presentes em recém nascidos grandes para idade gestacional nascidos de mães diabéticas.

O estudo de Weijers e cols avaliou a associação entre glicemia de jejum e peptídeo C entre um grupo controle, mulheres com moderada hiperglicemia gestacional (MHG) e DMG<sup>42</sup>. Foi encontrada uma correlação positiva ( $p < 0,001$ ) entre glicemia de jejum e peptídeo C em mulheres do grupo controle ( $r = 0,39$  [95% CI 0,31–0,46]) e com moderada hiperglicemia gestacional ( $r = 0,38$  [0,23–0,52]), enquanto essa correlação foi praticamente perdida em gestantes com DMG (0,14 [-0,09 a 0,36]). A razão peptídeo C em jejum/glicose foi reduzida em 60% em pacientes com DMG. Esses dados sugerem um elevado nível de insulinoresistência em DMG comparado a MHG e são compatíveis com o conceito que a intolerância a glicose no DMG é parcialmente devido a uma diminuição da capacidade das células beta em aumentar a secreção de insulina em resposta a glicose<sup>42</sup>.

O estudo HAPO relacionou alguns marcadores de resistência e desfechos adversos. Foram demonstradas associações entre o aumento dos níveis de glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas obtidas no teste oral de tolerância a glicose e peso de nascimento e níveis de peptídeo C do cordão umbilical acima do percentil 90<sup>27</sup>. Valesise e cols mostraram que o peptídeo C e a insulina podem ser usados como

indicadores do risco do desenvolvimento de complicações tardiamente na gestação: macrossomia fetal e desenvolvimento de hipertensão gestacional respectivamente<sup>43</sup>.

Considerando-se os trabalhos na literatura pode-se considerar que o peptídeo C pode ser um bom marcador para o desfecho fetal. Não foram encontrados outros estudos na literatura com essa abordagem por isso o interesse em relacionar os valores do peptídeo C com os desfechos do DMG.

## **2 OBJETIVOS**

Relacionar os valores do peptídeo C e peso fetal e presença de recém nascidos grandes para idade gestacional.

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Casuística

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo. Foram sujeitos deste estudo 81 gestantes com diagnóstico de DMG com idade gestacional no momento do diagnóstico entre 11 e 33 semanas e com gestação única.

O local do estudo foi a Maternidade Darcy Vargas na cidade de Joinville, Santa Catarina, uma maternidade pública responsável pelo atendimento no norte catarinense, que possui um serviço multidisciplinar de atendimento a gestantes portadoras de diabetes, contando com nutricionista, fisioterapeuta, psicóloga, enfermeira e obstetra. São atendidas em média 350 gestantes diabéticas no Serviço durante o ano e nascem 5.000 recém nascidos anualmente na Maternidade Darcy Vargas. O período do estudo foi de 15 de outubro de 2011 a 30 de agosto de 2012. A pesquisa foi conduzida de acordo com as regulamentações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos e foi realizada após autorização da Comissão de Ética e Pesquisa da Maternidade Darcy Vargas, parecer número 023/11 liberado dia 05 de outubro de 2011.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

a) Pacientes com diagnóstico de DMG, com pontos de corte estabelecido nas seguintes situações: o jejum e duas horas, que são iguais ou superiores a 110 mg/dl e/ou 140 mg/dl, respectivamente. Conforme esses critérios do Ministério da Saúde, um valor anormal leva ao diagnóstico de DMG<sup>44</sup>. A Prefeitura de Joinville ainda não adotou os novos critérios diagnósticos de DMG.

b) Idade gestacional no momento do diagnóstico entre 12 e 33 semanas.

c) Pacientes que aceitaram participar, após a leitura do consentimento informado (Anexo1).

Critérios de Exclusão

a) Idade inferior a 18 anos.

b) Pacientes com diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 1 e 2.

c) Perda de seguimento.

d) Doenças que poderiam interferir nos resultados perinatais e na terapêutica hipoglicêmica, tais como, doença hipertensiva específica da gestação, hipertensão arterial crônica.

A dosagem do peptídeo C foi realizada pelo laboratório Gimenes que localiza-se dentro da Maternidade. A dosagem da hemoglobina glicada faz parte da rotina do Serviço. A insulina e a metformina foram fornecidas pela rede pública.

Para a coleta de dados maternos e dos recém nascidos foram utilizados os prontuários de pré natal. A ficha criada para a coleta de dados está no Anexo 2.

### **3.2 Acompanhamento das pacientes**

Dieta: é rotina do Serviço de Gestação de Alto Risco que as pacientes com diagnóstico de DMG sejam acompanhadas por nutricionista, sendo este profissional incumbido de estabelecer uma dieta para diabetes individualizada para cada paciente.

As pacientes receberam um glicosímetro para monitorar a glicemia, os quais são distribuídos gratuitamente nas Unidades de Saúde de Joinville para gestantes diabéticas.

Perfil glicêmico: Após três a sete dias realizando dieta, as pacientes retornaram com as medidas da glicemia capilar em jejum, 1 hora após o café, almoço e jantar. Os valores aceitáveis de glicemia foram, respectivamente, 90 mg/dl para o jejum e 120 mg/dl para o pós-prandial<sup>17</sup>. Caso o perfil glicêmico estivesse normal, as pacientes foram acompanhadas em ambulatório. Estando apenas um dos pontos elevado, repetiu-se o perfil em uma semana. Caso permanecesse um ponto alterado, a paciente recebeu metformina na dose inicial de 500 mg na refeição na qual o perfil esteve alterado. Caso dois pontos estivessem alterados em horários diferentes a gestante recebeu metformina 500 mg em duas refeições.

As pacientes foram acompanhadas conforme uma rotina estabelecida, em ambulatório especializado, tendo acesso aos exames necessários para o controle, além de uma UTI neonatal para acompanhamento dos recém-nascidos, caso necessário.

Para o monitoramento glicêmico as pacientes foram orientadas a realizar dosagens de hemoglobina glicada e frutossamina trimensalmente pelo laboratório

responsável pelos exames do ambulatório do Serviço de Gestação de Alto Risco da Maternidade Darcy Vargas. O restante dos exames seguiu a rotina de pré-natal normal.

### **3.3 Interrupção da gestação**

Nesta instituição adotou-se a interrupção da gestação com 39 semanas para pacientes que necessitaram de tratamento complementar a dieta. Os partos eram induzidos para que a idade gestacional não passasse de 40 semanas, já que não se permite o pós-datismo em DMG<sup>45</sup>. Realizou-se controle glicêmico durante o trabalho de parto com insulina regular conforme os testes de glicemia capilar, visando manter a glicemia em valores inferiores a 120 mg/dl.

### **3.4 Tratamentos utilizados**

As pacientes foram tratadas inicialmente com dieta. Após uma semana retornaram com um diário com registro de glicemias capilares e caso apresentassem 2 pontos alterados ou mais em jejum e/ou 1 hora após uma das refeições (café, almoço ou jantar) foi iniciado metformina 500 mg na refeição na qual o perfil estava alterado. Caso dois pontos estivessem alterados em horários diferentes receberam metformina 500 mg em duas refeições. Foi aumentada de 15 em 15 dias na dose necessária até o controle glicêmico adequado ou atingir a dose máxima de 2.500 mg. Quando o controle glicêmico não foi atingido com a dose máxima ou o ultrassom evidenciou circunferência abdominal fetal acima do percentil 90 a terapêutica foi substituída pela insulinoterapia na dose de 0,7 UI/kg dividida em 4 aplicações: um terço de insulina regular antes do café, um quarto de insulina regular antes do almoço e jantar e um sexto de NPH ao deitar<sup>46</sup>.

### **3.5 Métodos Laboratoriais**

As glicemias capilares foram obtidas através do glicosímetro ACCU-CheK Active®, usado como rotina no Serviço de Gestação de Alto Risco da Maternidade Darcy Vargas.

Quando foi necessário a dosagem de glicemia plasmática, estas foram realizadas através de método enzimático automatizado.

As amostras para a dosagem do peptídeo C foram obtidas no período entre o diagnóstico de DMG e antes do início do tratamento. Para a dosagem do peptídeo C as amostras de sangue foram coletadas em jejum e separadas para obtenção de soro, o qual foi mantido congelado a -20 graus celsius até o momento que foi feita análise laboratorial. A análise laboratorial foi realizada no laboratório Gimenes por técnica de quimioluminescência em equipamento automatizado. Para dosagem do peptídeo C foi utilizado o kit Immulite, no equipamento Immulite 2000 (Siemens Diagnostics), que apresenta valores de detecção na faixa de 0,05 ng/ml-15 ng/ml.

### **3.6 Variáveis maternas avaliadas**

Idade, paridade, idade gestacional no momento da inclusão no estudo (calculada pela primeira ultrassonografia realizada pela paciente), valor da glicemia de jejum e 2 horas após teste de sobrecarga de glicose para diagnóstico de DMG, hemoglobina glicada, peptídeo C, tipo de tratamento (dieta apenas ou dieta associada a metformina ou insulina), necessidade de troca de terapêutica para controle glicêmico (para insulinoterapia), idade gestacional de término da gravidez que foi calculada pelo primeiro ultrassom, via de parto, além de outras intercorrências.

### **3.7 Variáveis do recém-nascido avaliadas**

Peso ao nascer, macrossomia (peso > 4.000 g), recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG) (peso acima do percentil 90 em curvas de crescimento), presença de hipoglicemia fetal. Glicemias capilares foram obtidas em todos os recém-nascidos na primeira hora pós-nascimento, hipoglicemia foi considerada quando a glicemia capilar esteve menor que 40 mg/dl, nas gestações a termo. Outras intercorrências fetais avaliadas: necessidade de UTI neonatal e óbito.

### **3.8 Desfechos primários avaliados**

Peso do recém-nascido avaliado conforme a curva de crescimento. No Brasil tem se utilizado, para avaliar o peso do recém nascido, curvas de peso ao nascer por idade gestacional, construídas em países desenvolvidos. A mais utilizada em nosso meio é a curva de Battaglia e Lubchenco, 1967<sup>47</sup>. De acordo com essa curva, os recém nascidos são classificados em: PIG (pequenos para idade gestacional), peso abaixo do percentil 10; AIG (adequados para idade gestacional), peso entre o percentil 10 e o percentil 90; GIG (grandes para idade gestacional), peso acima do percentil 90.

### **3.9 Descontinuações**

A descontinuação do estudo foi feita na situação de interesse da paciente.

### **3.10 Procedimentos em caso de emergência**

O tratamento das emergências ficou a cargo do obstetra de plantão. Quanto ao recém-nascido, o atendimento ficou a cargo do plantonista da UTI neonatal.

### **3.11 Análise Estatística**

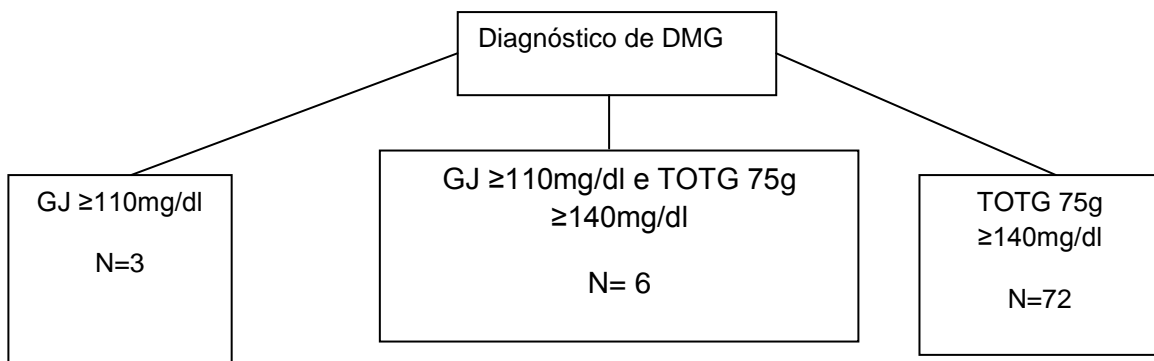
Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrão e de variáveis qualitativas por frequências e percentuais. Para avaliação da associação entre variáveis categóricas foram ajustados modelos de Regressão Logística binomial e multinomial. O teste de Wald foi considerado para avaliar a significância das variáveis. A investigação sobre um ponto de corte para peptídeo C associado à classificação do RN como sendo AIG/PIG/GIG foi feita ajustando-se uma curva ROC. Em todos os testes estatísticos valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional SPSS v.20.



## 4 RESULTADOS

Durante o período do estudo foram selecionadas 85 gestantes que aceitaram participar do estudo. Foram excluídas 4 gestantes, 3 tiveram doença hipertensiva específica da gestação e uma teve aborto. As principais características da população foram: idade materna (n=81) de 31,3 anos (DP: 6,06), idade gestacional de chegada ao Serviço (n=80) de 25,8 semanas (DP:7,24), número de gestações anteriores (n=80) de 2,5 (DP:1,75), índice de massa corporal (n=81) de 27,6 kg/m<sup>2</sup> (DP: 5,5).

Com relação ao diagnóstico de DMG a glicemia média coletada em jejum antes do teste oral de sobrecarga com 75 gramas de glicose (n=81) foi de 93,2 mg/dl (DP: 18,9) e 2 horas após a sobrecarga de glicose(n=77) de 158,5 mg/dl (DP:20,4). O fluxograma de quantas pacientes foram incluídas pela glicemia de jejum alterada e /ou teste oral de sobrecarga com 75 gramas de glicose (TOTG 75g) encontra-se abaixo.



O controle glicêmico foi obtido em todas as gestantes durante as consultas do pré natal com glicemia média coletada em jejum (n=80) de 87,8 mg/dl (DP:11,8) e 1 hora pós prandial (n=80) de 116,6mg/dl (DP:16,6). O valor médio da hemoglobina glicada (n=67) foi de 5,3% (DP:0,4), dados observados na Tabela 1.

**Tabela 1. Características gerais das gestantes**

Variável	n	Média ±DP
Idade	81	31,3 ±6,06
IG	80	25,8 ±7,24
Gesta	80	2,5 ±1,75
IMC	81	27,6 ±5,5
GJ diagnóstico	78	94,6 ±20,7
TOTG 75g 2h	73	158,5 ±20,4
Glicemia Jejum média	80	87,8 ±11,8
Glicemia PP média	80	116,6 ±16,6
IG do parto	79	38,6 ±1,5
Peso do RN	81	3363,5 ±444,81
Peptídeo C	81	1,14 ±0,76
HbA1C	67	5,3 ±0,4
APGAR 1º minuto	81	8 ±1,5
APGAR 5º minuto	81	9 ±,2

DP=desvio padrão; IG=idade gestacional de chegada no Serviço; Gesta=número de gestações; IMC= índice de massa corporal; Glicemia PP média= glicemia 1h pós prandial média; IG do parto=idade gestacional do parto; Peso do RN= peso do recém nascido; HbA1C= hemoglobina glicada; APGAR 1º minuto=valor do APGAR no primeiro minuto após o nascimento do recém nascido; APGAR 5º minuto=valor do APGAR no quinto minuto após o nascimento do recém nascido.

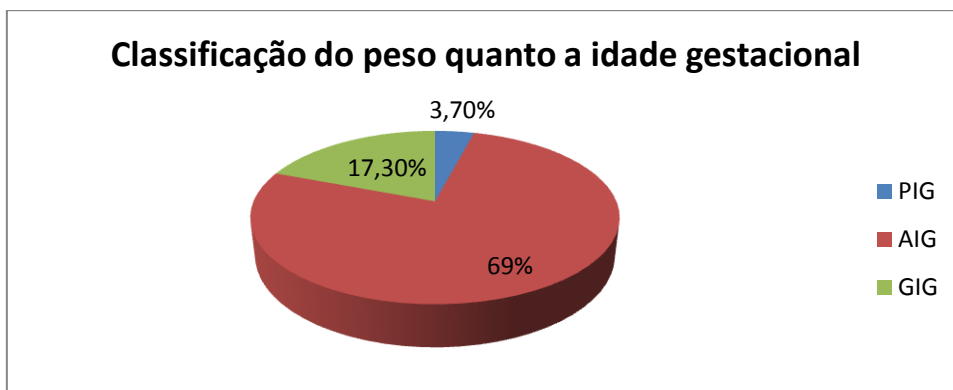
Com relação ao tipo de tratamento utilizado, das 81 gestantes, 55,6% (n=45) mantiveram apenas dieta até o fim da gestação, 35,8% (n=29) utilizaram metformina e 9,9% (n=8) utilizaram insulina.

A idade gestacional média do parto foi de 38,7 semanas (DP: 1,4). O parto cesáreo foi realizado em 45,7% (n=37) das pacientes e 54,3% (n=44) tiveram parto normal.

Quanto ao resultado perinatal, o peso médio dos recém nascidos (n=81) foi de 3.363,5 gramas (DP: 444,81);17,3% (n=14) foram classificados como grandes para idade gestacional (GIG), 79% (n=64) como adequados para idade gestacional (AIG) e 3,7%(n=3) pequenos para idade gestacional (PIG). Em relação ao valor do APGAR dos recém nascidos, o valor médio no primeiro minuto após o nascimento foi 8 (DP:1,5) e no quinto minuto foi 9 (DP: 2) Esses dados encontram-se na Figura 1. Apenas 1 (1,2%) recém nascido teve macrossomia fetal, 81,5% (n=66) nasceram a termo (idade gestacional ≥37 semanas) e 6,2% (n=5) apresentaram hipoglicemia após o parto. Destes 5 recém nascidos que tiveram hipoglicemia após o parto, duas

mães foram tratadas com metformina e três com insulina. Apenas 1 recém nascido necessitou de internação em unidade de terapia intensiva e a causa foi hipoglicemia. A mãe desse recém nascido foi tratada com insulina. Nenhuma alteração morfológica foi apresentada pelos recém nascidos. Não houve óbito materno ou fetal.

**Figura 1. Classificação do peso quanto à idade gestacional**



No momento da coleta de amostras para dosagem do peptídeo C a média da idade gestacional das pacientes foi 25,8 semanas (mínimo de 13 semanas e máximo de 33 semanas).

### **Avaliação da associação de peptídeo C x classificação AIG/GIG**

Para esta análise foram considerados dois grupos de recém nascidos definidos pela classificação AIG/GIG. Na tabela 2 são apresentadas estatísticas descritivas e o valor de p do teste estatístico.

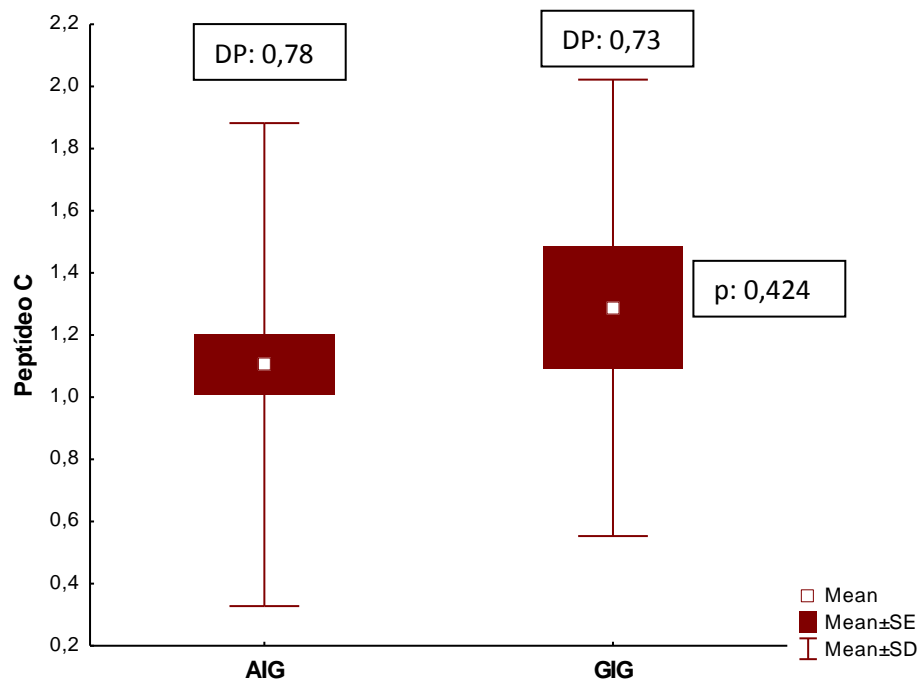
Conforme a tabela 2 e a figura 2 não houve diferença significativa no valor do peptídeo C em pacientes com RNs GIG em relação a pacientes com RNs AIG.

**Tabela 2. Classificação dos recém nascidos e valor do peptídeo C**

Grupo de RN	Peptídeo C					*p
	n	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	
AIG	64	1,11	0,10	3,24	0,78	0,424
GIG	14	1,29	0,14	2,52	0,73	

\*Teste t de Student para amostras independentes,  $p < 0,05$

**Figura 2. Valor do peptídeo C e classificação dos recém nascidos quanto ao peso de nascimento**



Ao analisar o percentil 90 dos valores do peptídeo C foi encontrado um ponto de corte de 2,2 ng/ml. Esses dados e a classificação dos recém nascidos quanto ao peso encontram-se na tabela 3.

**Tabela 3. Peptídeo C (percentil 90 = 2,2ng/ml) x classificação do peso**

Peptídeo C	Peptídeo C ≤ 2,2	Peptídeo C > 2,2
AIG	59 83,10%	5 71,43%
GIG	12 16,90%	2 28,57%
Total	71	7

Preditor	Grupos comparados	OR	IC 95%	Valor de p
Peptídeo C	AIG x GIG	1,97	0,33 – 11,68	0,45

Modelo de Regressão Logística Binomial e teste de Wald

A análise do poder estatístico foi de 16,2%. O número de casos no grupo de pacientes com peptídeo C ≤ 2,2ng/ml para detectar diferença significativa seria de 497 pacientes e no grupo com peptídeo C > 2,2ng/ml seria de 49 pacientes.

Na análise de regressão logística este ponto de corte não foi preditivo para o nascimento de RNs GIG (OR 1,97, IC 95%: 0,33-1,62,  $p=0,45$ ).

### Curva ROC

Para a determinação de um ponto de corte para peptídeo C que esteja associado à classificação AIG/GIG, ajustou-se uma curva ROC. A área abaixo da curva foi igual a 0,58 sem significância estatística ( $p=0,322$ ).

### Avaliação da associação entre Peptídeo C e variáveis quantitativas

Para cada uma das variáveis quantitativas, estimou-se o coeficiente de correlação de Spearman entre a variável e o peptídeo C. As variáveis analisadas foram: idade da paciente, IMC pré gravídico, ganho de peso total durante a gestação, glicemia de jejum de diagnóstico do DMG e glicemia 2 horas após TOTG 75 g glicose, percentil da circunferência abdominal fetal no ultrassom obstétrico, média das glicemias capilares de jejum e pós prandiais nas consultas ambulatoriais, hemoglobina glicosilada, idade gestacional do parto e peso do recém nascido. Os resultados são apresentados na tabela 4.

**Tabela 4. Avaliação da associação entre Peptídeo C e variáveis quantitativas**

Peptídeo C x variáveis analisadas	n	Coef de correl de Spearman	p
Idade	81	-0,03	0,816
IMC	81	-0,12	0,284
Ganho de peso total da gestante	71	-0,01	0,935
GJ diagnóstico	78	0,15	0,202
TOTG 75g 2h	73	0,30	<b>0,023</b>
CA fetal no US	80	0,11	0,345
GJ média	80	-0,02	0,839
GPP média	80	0,15	0,187
HBA1C	67	0,06	0,641
Idade gestacional do parto	79	-0,01	0,945
Peso do RN	81	-0,01	0,914

IMC= índice de massa corporal; GJ diagnóstico= glicemia de jejum no diagnóstico do DMG; TOTG 75 2h= valor da glicemia 2 horas após teste oral de tolerância a glicose com 75 gramas; CA fetal no US= circunferência abdominal fetal no ultrassom; GJ média=média das glicemias capilares de jejum; GPP média= médias das glicemias capilares pós prandiais; Hba1C= hemoglobina glicosilada; peso do RN= peso do recém nascido.

Houve significância estatística entre o peptídeo C e o valor da glicemia de 2h no TOTG 75 g glicose ( $p=0,023$ ).

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo o valor médio do peptídeo C de jejum foi 1,14 ng/ml (DP:0,76) (= 0,38 nmol/L), valor inferior ao de outros estudos<sup>7,42,43</sup>. A técnica empregada para dosagem do peptídeo C neste estudo foi quimioluminescência (Immulite-Siemens) com coeficiente de variação de 20%: 0,09 ng/ml. No estudo de Weijers e cols o método usado foi radioimunoensaio (Immulite C-Peptide; EURO/DPC, Llanberis, U.K; coeficientes globais de variação foram de 14 e 8% em 0,7 e 1,7 nmol/L, respectivamente)<sup>42</sup>. Valensise e cols utilizaram determinação radioimunológica (RIA-coat C-peptide, BYK-Sangtec Diagnostica GmbH and Co. KG). A sensibilidade deste teste é abaixo de 0,05 ng/ml. Reprodutibilidade foi reportada com coeficiente de variação de 2,7% para variação intra-ensaio, 4,1% para variação inter-ensaio<sup>43</sup>. Um dos estudos citados nas referências acima<sup>42</sup> foi realizado com um número maior de pacientes e o critério diagnóstico para DMG usado foi o do Comitê de Especialistas de Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus, 1998<sup>48</sup>. O estudo de Valensise e cols, 2002 foi realizado na população geral de gestantes e não em diabéticas somente. No estudo de Catalano e cols, 1998 o peptídeo C foi dosado durante o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico e o critério para diagnóstico de DMG foi o de Carpenter e Coustan<sup>49</sup>. Esse valor do peptídeo C inferior ao de outros estudos pode ser explicado pela diferença nos critérios diagnósticos de DMG utilizados e pelo menor número de pacientes estudadas.

As influências do metabolismo da glicose no crescimento fetal acelerado são bem estabelecidas. Nas gestações de mães diabéticas a macrossomia é considerada uma consequência do hiperinsulinismo fetal<sup>15</sup>. A incidência descrita de RN macrossômicos em gestantes com DMG varia de 5,9 a 25%<sup>50,51</sup>. No presente estudo tivemos apenas 1,2% de RNs macrossômicos e não foi encontrada associação entre os valores do peptídeo C materno e desenvolvimento de macrossomia fetal. Em outro estudo realizado na Itália em 2001 com 181 gestantes, das quais 26 desenvolveram DMG essa associação foi positiva<sup>43</sup>. Essa diferença de resultados pode ser devida a diferenças nos critérios diagnósticos usados para classificação em DMG, o estudo italiano usou os critérios diagnósticos de O'Sullivan JB, 1964<sup>52</sup>; além da média de idade das gestantes diabéticas italianas ser mais elevada (35 anos) do que as desse presente estudo (31,3 anos).

O estudo de Black M e cols, 2013 realizado com 1892 gestantes com DMG, conforme os critérios diagnósticos do IADPSG, encontrou uma prevalência de RN GIG de 13,6% em gestantes com IMC normal, 16,4% nas com sobrepeso e 22,3% em obesas<sup>53</sup>. Na população que estudamos cujos critérios diagnósticos de DMG usados foram os do Ministério da Saúde e o IMC médio foi 27,6kg/m<sup>2</sup>, que corresponde a sobrepeso, foi encontrada uma prevalência de RN GIG de 17,3%, resultado próximo ao do estudo citado.

Ao analisar o ponto de corte do percentil 90 dos valores do peptídeo C (2,2 ng/ml) na análise de regressão logística este ponto de corte não foi preditivo para o nascimento de RNs GIG nem AIG (OR 1,97, IC 95%: 0,33-11,68, p=0,45). O estudo de Valensise H e cols mostrou que ao escolher um ponto de corte de 2,9 ng/ml que corresponde ao percentil 90 dos valores do peptídeo C este valor foi preditivo para o nascimento de RNs GIG (OR  $\frac{1}{4}$  3:42, 95% CI  $\frac{1}{4}$  1:59–7.39) mas não PIG (OR  $\frac{1}{4}$  2:10, 95% CI  $\frac{1}{4}$  0:38–1.53)<sup>43</sup> para a população geral. Isso pode ser explicado pelo estudo de Valensise H et al, 2002 ter sido realizado com a população geral de gestantes e nosso estudo apenas com gestantes com DMG.

Foi encontrada associação positiva entre peptídeo C e glicemia 2 horas após o TOTG 75g 2h. No estudo HAPO houve associação entre peptídeo C do cordão umbilical acima do percentil 90 e aumento dos valores de glicemia 2 horas após TOTG<sup>27</sup>. Isso vai de acordo com trabalhos que demonstraram uma maior resistência insulínica no DMG<sup>54</sup>. Yang SJ e cols mostraram que o grupo de gestantes com DMG que apresentou valores anormais 1h após TOTG 75g glicose teve valores mais elevados no HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance)<sup>55</sup>. A resistência insulínica é um importante mecanismo patogênico que precede a ocorrência do DMG. A insulino resistência crônica ocupa o centro da disfunção da célula beta presente no DMG. Deve ser salientado que limitando o crescimento excessivo do tecido adiposo pode diminuir o efeito adverso das adipoquinas na secreção de insulina e reduzir a intensidade da insulinoresistência do músculo esquelético<sup>56</sup>.

No presente estudo não foi encontrada associação positiva entre peptídeo C e recém nascidos GIG e peso fetal em gestantes com DMG. Além disso não foi possível estabelecer um ponto de corte na curva roc que estivesse associado a uma das variáveis acima. Isso pode ser explicado pelo fato de as gestantes terem sido tratadas e a gestação ter sido interrompida antes de 40 semanas naquelas que



necessitaram de tratamento complementar a dieta. Em relação as variáveis maternas analisadas houve associação positiva entre valor do peptídeo C e glicemia 2h TOTG 75g, o que é compatível com o conceito de que a intolerância a glicose no DMG é devido a um aumento da insulinoresistência.

Esses dados encontrados não tem validade para a população em geral, mais estudos são necessários para avaliar se o peptídeo C pode ser um bom preditor de crescimento fetal elevado no tipo de população estudada.

## **6 CONCLUSÃO**

Na população estudada não foi encontrada associação positiva entre peptídeo C e recém nascidos GIG e macrosomia fetal em gestantes com DMG.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castorino K, Jovanovic L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. Clin Chem [Internet]. 2011 Feb [cited 2011 Feb 6];57(2):221–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148303>
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014 [Internet]. Vasa. Rio de Janeiro: AC Farmaceutica; 2013 [cited 2014 Apr 13]. Available from: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>
3. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2011 Jan 30 [cited 2011 May 2];34 Suppl 1(Supplement\_1):S62–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3006051&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. Diabetes Care. 1998 Aug;21 Suppl 2:B1–167.
5. Saúde M da, editor. Diabetes Gestacional. Manual de Hipertensão arterial e Diabetes mellitus. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. p. 24–6.
6. Metzger BE, Buchanan T a, 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 [Internet]. 2007 Jul [cited 2011 Apr 11];30 Suppl 2:S251–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596481>
7. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Longitudinal changes in pancreatic beta-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. Diabetes Care [Internet]. 1998 Mar [cited 2011 May 3];21(3):403–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9540023>
8. Ryan EA, O’Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. Diabetes [Internet]. 1985 Apr 1 [cited 2011 Jun 7];34(4):380–9. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/content/abstract/34/4/380>
9. Bowes SB HTUABJJNBMSPLC. Measurement of glucose metabolism and insulin secr... [Diabetologia. 1996] - PubMed result. Diabetologia. 1996;39(8):0976–83.
10. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care

- [Internet]. 1999 Sep [cited 2010 Dec 23];22(9):1462–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10480510>
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
  12. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2402–10.
  13. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2001 Sep;24(9):1602–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522706>
  14. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan T a, Catalano P a, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Mar [cited 2011 Apr 20];33(3):676–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2827530&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  15. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles M-A, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Sep [cited 2011 May 2];30(9):2287–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519427>
  16. Netto AP, Andriolo A, Filho FF, Tambascia M, Melo M, Sumita NM, et al. Atualização sobre hemoglobina glicada ( HbA 1C ) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes □: aspectos clínicos e laboratoriais. 2009;31–48.
  17. Silva JC, Dib AS, Taborda W, Hagemann CCF, Konz C. Real Targeted of 2h postprandial glucose levels in order to prevent GIG/macrosomic. *J Perinat Med*. 2005 Apr;33:298–298.
  18. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Jul [cited 2011 Apr 15];30 Suppl 2:S169–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596467>
  19. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA*. 2005 Dec 7;294(21):2751–7.

20. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2004 Jun [cited 2013 Sep 1];51(3):619–37, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157588>
21. De Reu PAOM, Smits LJM, Oosterbaan HP, Nijhuis JG. Value of a single early third trimester fetal biometry for the prediction of birth weight deviations in a low risk population. *J Perinat Med* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Aug 19];36(4):324–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18598122>
22. Gilby JR, Williams MC, Spellacy WN. Fetal abdominal circumference measurements of 35 and 38 cm as predictors of macrosomia. A risk factor for shoulder dystocia. *J Reprod Med* [Internet]. 2000 Nov [cited 2013 Sep 1];45(11):936–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127108>
23. Hicks P. Gestational Diabetes in Primary Care: Introduction [Internet]. *Medscape Women's Health eJournal*. 2000 [cited 2011 Jul 10]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/408910/>
24. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 Apr [cited 2011 Oct 2];162(4):1008–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183610>
25. Kerche LTRL. Fatores de risco para macrossomia fetal em gestações complicadas por diabetes e hiperglicemia diária. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 2004 [cited 2011 Jun 7];26(7):586–586. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032004000700017&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000700017&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
26. Silva JC, Bertini AM, Ribeiro TE, Carvalho LS De, Melo MM, Barreto Neto L. Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 May 24];31(1):5–9. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032009000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
27. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):1991–2002.
28. 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 Oct 19;343(16):1134–8.
29. 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 Jun 16;352(24):2477–86.

30. Pontes TDC. Hipoglicemiantes Orais No Tratamento De Diabetes Gestacional: Análise Metodológica Da Literatura. Rev Bras Ciências da Saúde [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2013 Jul 5];14(3):25–32. Available from: <http://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/viewFile/9595/5400>
31. PROPOSTA DE NOVO ALGORITMO DA SBD PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2. 2007;
32. Coetzee EJ, Jackson WP. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. Diabetologia. 1979 Apr;16(4):241–5.
33. Silva JC, Heinen A, Scheidt MB, Marcondes MA de O, Bertini AM. Tratamento do diabetes mellitus gestacional com glibenclamida: fatores de sucesso e resultados perinatais. Rev Bras Ginecol e Obs [Internet]. 2007 Nov [cited 2011 May 24];29(11):555–60. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032007001100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007001100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
34. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. Fertil Steril. 2006 Sep;86(3):658–63.
35. Silva, JC; Soccol HJ; Lacava, B; Ribeiro, TE; Bertini A. Fatores relacionados à insulinoterapia no diabete melito gestacional. ACM arq catarin med;37(1)49-53, jan-mar 2008 tab. 2008 Jun 29;Suppl(37(1)):49–53.
36. Guideline G. Global Guideline. Glob Guidel Pregnancy Diabetes. 2009;
37. Simmons D, McElduff A, McIntyre H. Gestational Diabetes Mellitus: NICE for the US? Diabetes Care [Internet]. 2010 [cited 2012 May 2];33(1). Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/1/34.short>
38. Bonora E, Manicardi V, Zavaroni I, Coscelli C, Butturini U. Relationships between insulin secretion, insulin metabolism and insulin resistance in mild glucose intolerance. Diabète & métabolisme. 1987 Apr;13(2):116–21.
39. Krew MA, Kehl RJ, Thomas A, Catalano PM. Relation of amniotic fluid C-peptide levels to neonatal body composition. Obstet Gynecol [Internet]. 1994 Jul [cited 2013 Sep 1];84(1):96–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8008331>
40. Whitelaw A. Subcutaneous fat in newborn infants of diabetic mothers: An indication of quality of diabetic control. Lancet [Internet]. 1977 Jan 1 [cited 2013 Sep 1];1(8001):15–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/63656>
41. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2003 Dec [cited 2013 Sep 1];189(6):1698–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710101>

42. Weijers RNM, Bekedam DJ, Smulders YM. Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Jan;25(1):72–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11772904>
43. Valensise H, Larciprete G, Vasapollo B, Novelli GP, Menghini S, di Pierro G, et al. C-peptide and insulin levels at 24-30 weeks' gestation: an increased risk of adverse pregnancy outcomes? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jul 10;103(2):130–5.
44. Schmidt M, Duncan B. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes ...* [Internet]. 2001 Jul [cited 2013 Feb 23];24(7):1151–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423494>
45. Manual de Gestação de Alto Risco. Febrasgo, 2011.
46. Silva J, Scheidt M, Heinen A. Diabete Melito Gestacional □: dose ideal de insulina utilizada durante o terceiro trimestre de gestação e resultados perinatais. *Arq Catarinenses* [Internet]. 2008 [cited 2012 May 2];37:76–80. Available from: <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/616.pdf>
47. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* [Internet]. 1967 Aug [cited 2013 Sep 6];71(2):159–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6029463>
48. Health TN, Survey NE. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Jan;26 Suppl 1(January):S5–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12502614>
49. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1982 Dec 1 [cited 2013 Jul 16];144(7):768–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7148898>
50. Jr RM. Evolução materno-fetal de gestantes diabéticas seguidas no HC-FMRP-USP no período de 1992-1999. ... *Endocrinol ...* [Internet]. 2001 Oct [cited 2013 Jun 3];45(5):163–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/299992>
51. 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* [Internet]. 2009 Oct 1;361(14):1339–48. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2804874&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
52. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* [Internet]. [cited 2013 Jul 18];13:278–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14166677>

53. Black MH, Sacks D a, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 May 27];36(1):56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22891256>
54. Clark CM, Qiu C, Amerman B, Porter B, Fineberg N, Aldasouqi S, et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* [Internet]. 1997 May;20(5):867–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135958>
55. Yang SJ, Kim TN, Baik SH, Kim TS, Lee KW, Nam M, et al. Insulin secretion and insulin resistance in Korean women with gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Korean J Intern Med*. 2013 May;28(3):306–13.
56. Sokup A, Ruszkowska-Ciastek B, Góralczyk K, Walentowicz MG, Szyma Ski M, Ro D. Insulin resistance as estimated by the homeostatic method at diagnosis of gestational diabetes: estimation of disease severity and therapeutic needs in a population-based study. *BMC Endocr Disord*. 2013 Jul 2;13(1):21.



## ANEXOS

### Anexo 1

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu,.....nacionalidade:.....  
 idade:.....anos;estado civil:.....profissão:.....residente na  
 rua.....RG:..... estou  
 sendo convidado a participar de um estudo denominado Avaliação do peptídeo C e  
 associação com a gravidade do Diabetes Mellitus Gestacional.

O Diabetes da gravidez é uma doença caracterizada pelo aumento do açúcar no sangue, e pode trazer complicações para a mãe e o bebê. Para a mãe pode aumentar o risco de ter uma doença que eleva a pressão entre outras complicações. Para o bebê o diabetes pode aumentar seu peso dificultando o parto normal, problemas de adaptação da respiração após o parto, obesidade na infância, diminuição da aprendizagem escolar, além do mais grave que é a morte do bebê ainda dentro do útero. Todas estas alterações ocorrem principalmente sem o tratamento. O diabetes gestacional e sua gravidade estão relacionados ao aumento da resistência a insulina (hormônio que coloca a glicose para dentro da célula) causado pelas alterações dos hormônios da gravidez. O peptídeo C é uma molécula que representa a produção real de insulina. Relacionar os valores do peptídeo C com a necessidade de tratamento complementar a dieta (metformina ou insulina) e bebês com peso muito elevado pode resultar em novas perspectivas no tratamento destas gestantes.

A minha participação no referido estudo será no sentido de permitir a coleta do peptídeo C através do exame de sangue. A pesquisa não oferecerá qualquer desconforto e risco para as pacientes. Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo. Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são Bárbara Vicente de Souza – Maternidade Darcy Vargas; Jean Carl Silva- Maternidade Darcy Vargas, Carlos Alberto Mayora Aita – Pontifícia Universidade Católica do Paraná e com eles poderei manter contato pelos telefones: Bárbara (047) 30283894.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

Enfim, tendo sido orientada quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Joinville, ... de ... de 2012.

Nome e assinatura do sujeito da pesquisa

Nome(s) e assinatura(s) do(s) pesquisador(es) responsável(responsáveis)

## Anexo 2

## Ficha de coleta

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

DUM; \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

IG/DUM: \_\_\_\_\_ inclusão

Gesta: \_\_\_\_\_

Peso pré-gest: \_\_\_ Estatura: \_\_\_ IMC pré-gest: \_\_\_ Peso final: \_\_\_ G peso total \_\_\_

FR para DHEG: ( ) DHEG prévia ( ) Hist familiar de DHEG

Diag DMG: GJ: \_\_\_ G2hs 75g \_\_\_ USG 1º Circunf Abd fetal \_\_\_

TTO utilizado: ( ) insulina dose \_\_\_ ( ) Metformina dose \_\_\_

( ) Troca/TTO p/ Insulina: \_\_\_\_\_

G média em jejum: \_\_\_ G média pós-prandial: \_\_\_ HBA 1C (3T) \_\_\_

peptídeo C \_\_\_\_\_

Síndrome hipertensiva ( ) (DHEG / hipert transit )

Patologias associadas e outras  
intercorrências \_\_\_\_\_

Parto Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Tipo: ( ) PN ( ) CS

IG \_\_\_s Peso: \_\_\_g ( ) AIG ( ) PIG ( ) GIG

APGAR 1º minuto ( ) APGAR 5º minuto ( )

Morfologia: ( ) Alterado: \_\_\_\_\_

( ) Hipoglicemia

( ) internação em UTI \_\_\_ dias causa \_\_\_\_\_

( ) Outras \_\_\_\_\_

EXCLUIDA ( ) motivo: \_\_\_\_\_ ( ) desejo da pcte

