

PRISCILA DE OLIVEIRA

**PERFIL GLICÊMICO DE GESTANTES OBESAS COM TESTE ORAL
DE TOLERÂNCIA À GLICOSE NORMAL**

Dissertação apresentada à Universidade
de Caxias do Sul, para obtenção do Título
de Mestre em Ciências da Saúde.

Caxias do Sul

2019

PRISCILA DE OLIVEIRA

**PERFIL GLICÊMICO DE GESTANTES OBESAS COM TESTE ORAL
DE TOLERÂNCIA À GLICOSE NORMAL**

Dissertação apresentada à Universidade
de Caxias do Sul, para obtenção do Título
de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Rosa Maria Rahmi
Garcia

Coorientador: Dr. José Mauro Madi

Caxias do Sul

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade de Caxias do Sul
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

O48p Oliveira, Priscila de
Perfil glicêmico de gestantes obesas com teste oral de tolerância à glicose normal / Priscila de Oliveira. – 2019.
48 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.
Orientação: Rosa Maria Rahmi Garcia.
Coorientação: José Mauro Madi.

1. Obesidade. 2. Gravidez - Complicações e sequelas. 3. Glicose - Testes. I. Garcia, Rosa Maria Rahmi, orient. II. Madi, José Mauro, coorient. III. Título.

CDU 2. ed.: 618.3-053.2

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)
Ana Guimarães Pereira - CRB 10/1460

**PERFIL GLICÊMICO DE GESTANTES OBESAS COM TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À
GLICOSE NORMAL**

Priscila de Oliveira

Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa: Saúde Materno Infantil

Caxias do Sul, 16 de agosto de 2019.

Banca Examinadora:

Dr. Sérgio Hofmeister Martins Costa
UFRGS

Dra. Regina Helena Medeiros
UCS

Dr. Emerson Rodrigues da Silva
UCS

Dra. Rosa Maria Rahmi Garcia
UCS
Orientadora

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

PROF. DR. ASDRUBAL FALAVIGNA

PRISCILA DE OLIVEIRA

**PERFIL GLICÊMICO DE GESTANTES OBESAS COM TESTE ORAL DE
TOLERÂNCIA À GLICOSE NORMAL**

Presidente da banca: Prof^a. Dr^a. Rosa Maria Rahmi Garcia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Emerson Rodrigues da Silva
Universidade de Caxias do Sul - UCS

Prof^a. Dr^a. Regina Helena de Medeiros
Universidade de Caxias do Sul - UCS

Prof. Dr. Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIC – *Akaike Information Criterion*
AGAR – Ambulatório de Gestação de Alto Risco
AIG – Adequado para Idade Gestacional
AMGC – Automonitoramento da Glicemia Capilar
AUC – *Area Under the Curve*
CEP – Comitê de  tica em Pesquisa
COEDI – Conselho Científico e Editorial
DCV – Doença Cardiovascular
DM – Diabetes Melitus
DM1 – Diabetes Melitus tipo 1
DM2 – Diabetes Melitus tipo 2
DMG – Diabetes Melitus Gestacional
EUA – Estados Unidos da América
GC – Grupo Controle
GO – Grupo Obesas
HAPO - Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HAS – Hipertensão Arterial Sist mica
HGCS – Hospital Geral de Caxias do Sul
IG – Idade Gestacional
IMC –  ndice de Massa Corporal
MS – Ministério da Saúde
RI – Resistência Insulínica
RN – Recém-nascido
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTOG – Teste de Tolerância Oral   Glicose
UCS – Universidade de Caxias do Sul

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, em especial aos meus pais, pois nunca mediram esforços para que eu realizasse minha formação profissional, sempre incentivando meu aperfeiçoamento. Entendo que fazem isso com muito amor. Gratidão eterna!

AGRADECIMENTOS

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”
(Chico Xavier)

Agradeço a Deus, a minha fé e todas as bênçãos que me foram dadas.

À Universidade de Caxias do Sul pelo programa de mestrado oferecido.

Ao Hospital Geral de Caxias do Sul, por acreditar no meu profissionalismo, auxiliando-me com os recursos financeiros e por ceder o espaço para realizar a minha pesquisa.

Aos professores do Programa de Mestrado em Ciências da Saúde pelos conhecimentos divididos e pelo exemplo de profissionalismo. Em especial, meus agradecimentos à orientadora Prof. Dra. Rosa Maria Rahmi Garcia e ao co-orientador Prof. Dr. José Mauro Madi.

Às colegas desse programa pelos momentos compartilhados. Em especial à Mariana, Paula, Patrícia e Sandie que se tornaram minhas amigas, dividindo as angústias e alegrias durante todo o processo.

À Gabriela Pezzella, bolsista do Programa, menina doce, com muito conhecimento, que se tornou meu braço direito em todos os momentos, aprendi muito com ela e sinto maior o orgulho de ter ela comigo nesta caminhada.

Agradeço a minha família, especialmente aos meus pais Jaques e Devina, ao meu namorado Lucas e minha pequena Sophie, por estarem sempre presentes em todos os momentos durante esta trajetória, principalmente pelos abraços, conselhos e pela compreensão.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	v
DEDICATÓRIA	vi
AGRADECIMENTOS.....	vii
1 INTRODUÇÃO.....	11
1.2 OBESIDADE E DESFECHOS MATERNO-FETAIS.....	12
1.3 OBESIDADE MATERNA E RISCO PARA HIPERGLICEMIA	13
1.4 OBESIDADE EM GESTANTES SEM DMG E SEUS DESFECHOS.....	13
2 REFERÊNCIAS	16
3 ARTIGO.....	20
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	44
APÊNDICE B - FICHA DE INSTRUÇÕES	47
APÊNDICE C - MONITORAMENTO DA GLICEMIA CAPILAR: DIÁRIO ALIMENTAR.....	48

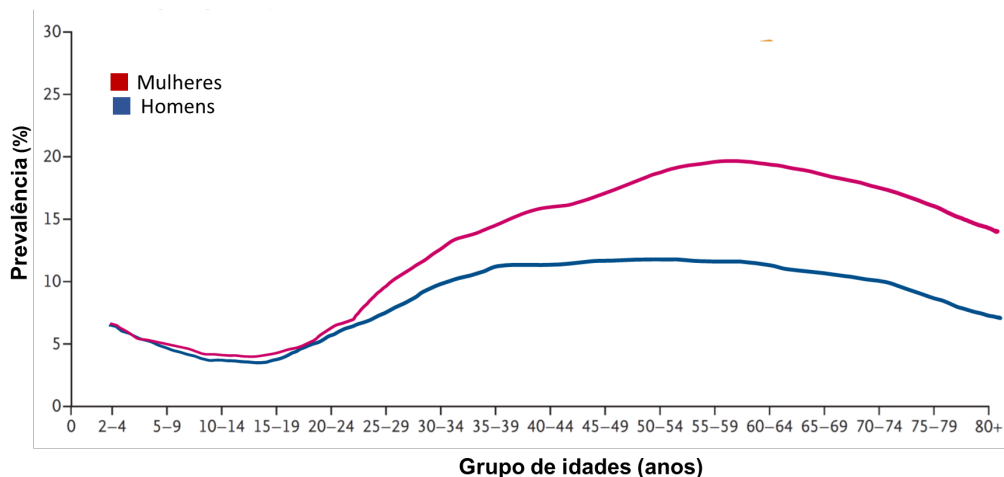
Esta dissertação de Mestrado Acadêmico *Stricto Sensu* é apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul. A mesma é constituída da secção de “Introdução com referências bibliográficas”, da inclusão do artigo original submetido/publicado em periódico *Qualis A* na classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal em Nível Superior (CAPES), e as “Considerações Finais e Perspectivas”.

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DE OBESIDADE EM MULHERES

A prevalência de obesidade triplicou nas últimas três décadas e, em 2015, atingiu cerca de 603,7 milhões de indivíduos. Considerando os adultos, a prevalência foi maior entre as mulheres, se comparadas aos homens, em todas as faixas de idade^{1,2}.

Gráfico 1 – Prevalência global de obesidade por grupo de idade, em 2015.



Fonte: Adaptado de The GBD 2015 Obesity Collaborators Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years ¹.

Tal cenário epidêmico abrange mulheres em idade reprodutiva e constitui o principal fator de risco para complicações gestacionais e perinatais.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência de obesidade, não se modificou significativamente entre 2003 e 2004 e 2011 e 2012. No entanto, 7,5% das mulheres, nessa faixa etária, apresentavam obesidade classe III ou Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 40³. No Brasil, dados do Ministério da Saúde (MS) de 2016, mostraram que o percentual de mulheres adultas com obesidade (IMC \geq 30 kg/m²) era de 8,3% na faixa etária de entre 18 a 24 anos; de 18,8% entre as de 25 e 34 anos; e de 22,0% entre as que tinham 35 e 44 anos^{3,4}. Observa-se a alta prevalência de obesidade entre brasileiras em faixas etárias reprodutivas, o que sinaliza um importante problema à saúde da mulher no período gestacional^{4,5}.

O crescente aumento dos índices de sobrepeso e obesidade presente em mulheres em idade reprodutiva tem se constituído não só como um problema de saúde pública à comunidade internacional, como também um grande desafio aos obstetras na assistência às gestantes obesas⁵⁻⁸. Esse cenário sugere que a equipe de assistência obstétrica está lidando, cada vez mais, com mulheres com sobrepeso e obesidade, o que aumenta o risco de desfechos materno-fetais desfavoráveis^{5,6}.

1.2 OBESIDADE E DESFECHOS MATERNO-FETAIS

Durante a gravidez, o estado do peso é reconhecido utilizando o IMC pré-gestacional. Quando o IMC for maior ou igual a 30kg/m² é considerado obesidade, a qual é classificada em obesidade grau I, (IMC entre 30-34,9); grau II (entre 35-39,9); e grau III (se $\geq 40,0$)².

A obesidade materna tem sido, frequentemente, associada a maus desfechos perinatais e a complicações em curto e longo prazos, afetando a saúde materna⁶⁻⁹. O risco para a maioria das complicações tende a crescer com o aumento do grau de obesidade^{8,9}. As atuais evidências apoiam a associação entre a obesidade e o risco aumentado para Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e pré-eclâmpsia^{10,11}. Isso se deve ao fato de que ambas as condições decorrem de um estado de resistência insulínica, inflamação crônica e disfunção endotelial, desencadeados pelo IMC elevado e idade avançada^{15,16}. Além disso, essa condição crônica tem sido associada ao desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares em fases tardias da vida^{14,17,18}.

Estudos demonstram que, além do risco de desenvolver pré-eclâmpsia e DMG, o sobrepeso e a obesidade pré-gestacional e gestacional facilitam o desenvolvimento de infecções do trato urinário, indução ao parto prematuro, sangramento intenso e infecção puerperal, além de maior risco de morte materna durante a gestação e no período pós-parto^{5,8,9,11}.

Em relação aos desfechos fetais e neonatais, há uma importante relação com o aumento dos índices de natimortalidade, neomortalidade e mortalidade infantil, assim como maior chance de parto cesáreo^{5,9,13}, distocia de ombro no parto por via baixa, peso aumentado ao nascimento para a Idade Gestacional (IG) e baixo escore de Apgar¹⁴. Outros problemas perinatais identificados em Recém-Nascidos (RNs) de

gestantes obesas incluem anormalidades congênitas, asfixia perinatal e hipoglicemia neonatal^{9,14}.

1.3 OBESIDADE MATERNA E RISCO PARA HIPERGLICEMIA

Sabe-se que a gestação é caracterizada como sendo um período de adaptação metabólica, fisiológica e dinâmica, que visa a atender às necessidades nutricionais maternas, o crescimento fetal¹¹ e que evolui com Resistência Insulínica (RI). O aumento da RI observado no fígado, nos músculos e no tecido adiposo, mais evidente a partir do 2º trimestre, é de grande importância para favorecer a transferência de glicose e outros nutrientes ao feto^{11,12}. Isso ocorre, principalmente, devido à secreção de hormônios placentários antagônicos à insulina, tais como: o lactogênio placentário humano, o hormônio de crescimento placentário, a prolactina, o cortisol e a progesterona, que colaboram para um crescente estado de RI^{17,18}.

Paralelamente a essa condição, o pâncreas é estimulado a secretar mais insulina e, portanto, ocorre hiperinsulinemia compensatória. Existe uma parcela de gestantes que apresenta disfunção das células β -pancreáticas, não sendo capaz de manter a homeostase glicêmica materna e, portanto, originando, o DMG. Esse quadro clínico é caracterizado por episódios de hiperglicemia leve que normaliza logo após o parto, com a expulsão da placenta^{11,15,18}.

1.4 OBESIDADE EM GESTANTES SEM DMG E SEUS DESFECHOS

A obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de RI, o qual se configura como um importante determinante de DM2^{16,17}. Assim, gestantes obesas apresentam risco adicional para hiperglicemias, sobretudo, no período gestacional de maior demanda metabólica¹⁸. Uma meta-análise conduzida por Chu *et al.* 2007¹⁹, mostrou que o risco estimado para desenvolver DMG foi quatro vezes maior em mulheres com obesidade grau I e II e nove vezes maior naquelas com obesidade grave (grau III), se comparadas a grávidas com peso adequado¹⁹. Esses resultados foram similares aos descritos por outros autores^{20,21} que sustentam a indicação de risco independente para DMG.

O DMG é definido por hiperglicemia leve com início e primeiro reconhecimento durante a gravidez. Os resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO)²² indicaram associação contínua entre glicemia materna e desfechos adversos, observados em uma gama de glicemias abaixo dos valores para diagnóstico de diabetes. Esse importante estudo multicêntrico, multicultural e com diversas etnias avaliou 23.316 mulheres submetidas ao Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG) com 75g de glicose no 3º trimestre gestacional. Seus dados identificaram hiperglicemia materna, com valores mais baixos do que aqueles utilizados para definir o diabetes, estando associados a desfechos perinatais importantes como peso do RN acima do percentil 90 e peptídeo C aumentado no cordão umbilical durante a gravidez²².

Tais dados foram utilizados para os novos limiares de glicemia recomendados para o diagnóstico do DMG²³⁻²⁶. Atualmente, o MS do Brasil utiliza os critérios recomendados pela *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group*²³ e pela *American Diabetes Association (ADA)*²⁴⁻²⁶, que recomenda TTOG com 75g de glicose entre a 24ª e a 28ª semanas gestacionais e, considera diagnóstico de DMG quando qualquer um dos seguintes valores de glicose plasmática é atingido ou excedido:

- Jejum: 92 mg/dL (5,1mmol/L);
- Primeira hora pós-sobrecarga: 180mg/dL (10,0mmol/L); e
- Segunda hora pós-sobrecarga: 153mg/dL (8,5mmol/L).

O diagnóstico de DMG requer cuidados multidisciplinares e controle glicêmico diário, com o propósito de manter as glicemias pré e pós-prandiais dentro de metas recomendadas: jejum – 95mg/dL, 1h pós-prandial – 140mg/dL, 2h pós-prandial – 120mg/dL e minimizar os riscos de desfechos fetais²⁵.

Sabe-se que o bom controle de qualquer nível de hiperglicemia na gravidez requer um alvo glicêmico mais estreito e rigoroso do que aqueles sugeridos à parte da gestação. Nesse cenário, os seguintes alvos glicêmicos são utilizados no DMG²⁶:

- a) glicemia em jejum e pré-prandial: <95mg/dL (5,3mmol/L);
- b) glicemia uma hora pós-prandial: <140mg/dL (7,8mmol/L); e
- c) glicemia duas horas pós-prandial: <120mg/dL (6,7mmol/L).

O MS recomenda que haja um acompanhamento do pré-natal em serviço especializado multidisciplinar (assistências secundária e terciária) para portadoras de DMG²⁷. Nesse contexto, as gestantes recebem prescrições de dieta e atividade física e são orientadas para manter o automonitoramento domiciliar das glicemias capilares (jejum e pós-prandiais). A insulino terapia é prescrita se as metas glicêmicas não forem alcançadas com essa terapêutica²⁷.

Apesar do reconhecimento de que a obesidade é um risco independente para diabetes na gravidez e que a hiperglicemia é o principal fundamento para complicações perinatais, observa-se que gestantes obesas, sem diagnóstico de hiperglicemia pelos rastreios conhecidos na atualidade²⁴, exibem desfechos perinatais adversos semelhantes aos observados em portadoras de DMG⁶. Harmon *et al.*²⁸ monitoraram, prospectivamente, a glicemia de gestantes *com* e *sem* obesidade e sem diagnóstico de DMG. Seus resultados mostraram que o perfil glicêmico do grupo com obesidade foi mais elevado do que o de controle, a despeito da dieta controlada. Neste estudo, o diagnóstico de DMG foi excluído, utilizando-se TTOG com 50g de glicose, ofertado antes da 16^a semana de gestação²⁸.

O estudo de Gomes *et al.*²⁹ sugeriu que a prole de gestantes obesas com DMG e que foram tratadas adequadamente apresentaram melhor IMC na infância do que a prole de mães obesas sem critérios para DMG. Assim, os autores alertaram à possibilidade de disglucemia em fase mais tardia da gravidez e após o período preconizado para o diagnóstico de DMG²⁹.

Nesse contexto, verifica-se o aumento da prevalência de macrosomia (peso ao nascimento $\geq 4.000\text{g}$) entre mulheres com diagnóstico evidente apenas de obesidade, a despeito dos inúmeros resultados que mostram maior ocorrência entre gestantes com hiperglicemia não tratada³⁰⁻³³. Outros fatores, não totalmente elucidados, podem estar envolvidos na conexão entre obesidade sem hiperglicemia e resultados adversos perinatais^{34,35}. Além disso, mantém-se controvérsias sobre a associação entre graus de hiperglicemia e desfechos perinatais³⁶⁻³⁷.

Com base em dados descritos na literatura científica, considera-se a hipótese das gestantes obesas, sem diagnóstico de DMG, apresentarem hiperglicemias ocultas.

2 REFERÊNCIAS

1. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
2. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet. World Health Organization. 2017 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
3. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7.
4. BRASIL. Vigitel Brasil 2016 Saúde Suplementar : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [1:[157]]. Available from: https://www.ans.gov.br/images/Vigitel_Saude_Suplementar.pdf.
5. Madi SRC, Garcia RMR, de Souza VC, Rombaldi RL, de Araújo BF, Madi JM. Effect of obesity on gestational and perinatal outcomes. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics.* 2017;39(07):330-6.
6. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:j1.
7. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Wadsworth J, Joffe M, Beard R, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes (Lond).* 2001;25(8):1175-82.
8. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2):305-12.
9. Dodd JM, Grivell RM, Nguyen AM, Chan A, Robinson JS. Maternal and perinatal health outcomes by body mass index category. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(2):136-40.
10. Wendland EM, Duncan BB, Belizán JM, Vigo A, Schmidt MI. Gestational diabetes and pre-eclampsia: common antecedents? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(6):975-84.
11. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(2):66-71.
12. Dolin CD, Kominiarek MA. Pregnancy in women with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(2):217-32.

13. Blomberg MI, Källén B. Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(1):35-40.
14. Vinturache AE, McDonald S, Slater D, Tough S. Perinatal outcomes of maternal overweight and obesity in term infants: a population-based cohort study in Canada. *Sci Rep.* 2015;5:9334.
15. Pantham P, Aye ILH, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2015;36(7):709-15.
16. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2009;32(suppl 2):S157-S63.
17. Barazzoni R, Cappellari GG, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord. Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity.* 2018;23(2):149-57.
18. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342.
19. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2007;30(8):2070-6.
20. Torloni M, Betran A, Horta B, Nakamura M, Atallah A, Moron A, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity reviews.* 2009;10(2):194-203.
21. Bautista-Castaño I, Henriquez-Sanchez P, Alemán-Pérez N, Garcia-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, García-Hernández JA, et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PloS one.* 2013;8(11):e80410.
22. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Sheridan B, Hod M, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes.* 2009;58(2):453-9.
23. Metzger BE. 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.
24. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Supplement 1):S13-S28.
25. Association AD. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Supplement 1):S61-S70.

26. ADA. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):137-43.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) Brasília Ministério da Saúde; 2012* [Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf.
28. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, Kealey EH, Hernandez TL, Reece MS, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes care*. 2011;34(10):2198-204.
29. Gomes D, von Kries R, Delius M, Mansmann U, Nast M, Stubert M, et al. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother–child cohort study. *PLoS medicine*. 2018;15(10):e1002681.
30. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-23.
31. Mitanchez D, Jacqueminet S, Nizard J, Tanguy M-L, Ciangura C, Lacorte J-M, et al. Effect of maternal obesity on birthweight and neonatal fat mass: a prospective clinical trial. *PloS one*. 2017;12(7):e0181307.
32. Dai R-x, He X-J, Hu C-L. Maternal pre-pregnancy obesity and the risk of macrosomia: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):139-45.
33. Mitanchez D, Chavatte-Palmer P. Review shows that maternal obesity induces serious adverse neonatal effects and is associated with childhood obesity in their offspring. *Acta Paediatr*. 2018;107(7):1156-65.
34. Kerényi Z, Tamás G, Kivimäki M, Péterfalvi A, Madarász E, Bosnyák Z, et al. Maternal glycemia and risk of large-for-gestational-age babies in a population-based screening. *Diabetes care*. 2009;32(12):2200-5.
35. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(201):218.
36. Stuebe AM, Landon MB, Lai Y, Klebanoff M, Ramin SM, Wapner RJ, et al. Is there a threshold oral glucose tolerance test value for predicting adverse pregnancy outcome? *Am J Perinatol*. 2015;32(09):833-8.

37. Shinohara S, Uchida Y, Hirai M, Hirata S, Suzuki K. Relationship between maternal hypoglycaemia and small-for-gestational-age infants according to maternal weight status: a retrospective cohort study in two hospitals. *BMJ open*. 2016;6(12):e013749.

3 ARTIGO

PERFIL GLICÊMICO DE GESTANTES OBESAS COM TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE NORMAL

GLYCEMIC PROFILE OF OBESE PREGNANT WOMEN WITH NORMAL GLUCOSE TOLERANCE ORAL TEST

Priscila de Oliveira – Universidade de Caxias do Sul;

Rosa Maria Rahmi Garcia – Universidade de Caxias do Sul;

José Mauro Madi – Universidade de Caxias do Sul;

Gabriela Neuvald Pezzella – Universidade de Caxias do Sul;

RESUMO

A obesidade materna constitui fator de risco independente para Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). A hiperglicemia leve e transitória, característica dessa condição, está associada a graves complicações maternas e fetais em curto e longo prazos. Entretanto, uma parcela de gestantes obesas, sem critérios para hiperglicemia na gravidez, apresenta desfechos adversos similares, sugerindo a presença de hiperglicemias ocultas. *Objetivo:* O estudo se propõe analisar o perfil diário de glicemia em gestantes obesas e eutróficas sem diagnóstico de hiperglicemia. *Método:* Estudo de caráter observacional-transversal, que analisa, prospectivamente, o acompanhamento glicêmico durante 72 horas, utilizando o sistema de monitoramento contínuo, em 20 gestantes que realizaram Teste Oral de Tolerância à Glicose (TTOG) com 75g de glicose e obtiveram resultado normal. As participantes foram alocadas em dois grupos com 10 gestantes em cada um, pareados por idade e Idade Gestacional (IG): grupo obeso (GO) e grupo-controle (GC). *Resultados:* Foram observadas diferenças significantes ($p < 0,01$) entre as médias de glicemias do GO vs GC, no período diurno ($93,08 \pm 18,30$ vs $87,58 \pm 15,40$, respectivamente) e período noturno ($84,73 \pm 16,31$ vs $79,35 \pm 15,76$, respectivamente). Além disso, na área sob a curva nas 24 horas, períodos diurno e noturno foram maiores no GO se comparado ao GC ($p < 0,01$). *Conclusão:* O perfil de glicemia no período de 24 horas comportou-se com

valores mais elevados em gestantes obesas sem diagnóstico de hiperglicemia gestacional, comparado a gestantes com peso adequado.

Palavras-chave: Obesidade, Gravidez de alto risco, Hiperglicemia

ABSTRACT

Maternal obesity is recognized as an independent risk factor for Gestational Diabetes Mellitus. The mild and transitory hyperglycemia observed in this clinical condition is associated with fetal and maternal adverse outcomes in short- and long-term. However, obese pregnant women without hyperglycemia have showed similar adverse outcomes that suggest the presence of occult hyperglycemia. *Objective:* To analyze the glycemic profile of obese pregnant women without hyperglycemia diagnosis. *Methods:* Observational and crossover study that prospectively analyzed monitoring during 72 hours, using a continuous monitoring system in 20 pregnant women who underwent Oral Glucose Tolerance Test (TTOG) with 75g of glucose and obtained a normal result. The participants were allocated in 2 groups with 10 pregnant women in each one, paired by maternal age and gestational age: obese group (GO) and (GC). *Results:* The mean blood glucose levels of the GO vs GC, in the daytime ($93,08 \pm 18,30$ vs $87,58 \pm 15,40$, respectively) and night time period ($84,73 \pm 16,31$ vs $79,35 \pm 15,76$, respectively) were statistically significant ($p < 0,01$). In addition, the area under the curve in the 24 hours, day and night periods were higher in GO compared with GC ($p < 0,01$). *Conclusion:* The glycemic profile in obese pregnant women without diagnosis of gestational hyperglycemia with higher values in all period of 24 hours, compared to normal weight pregnant.

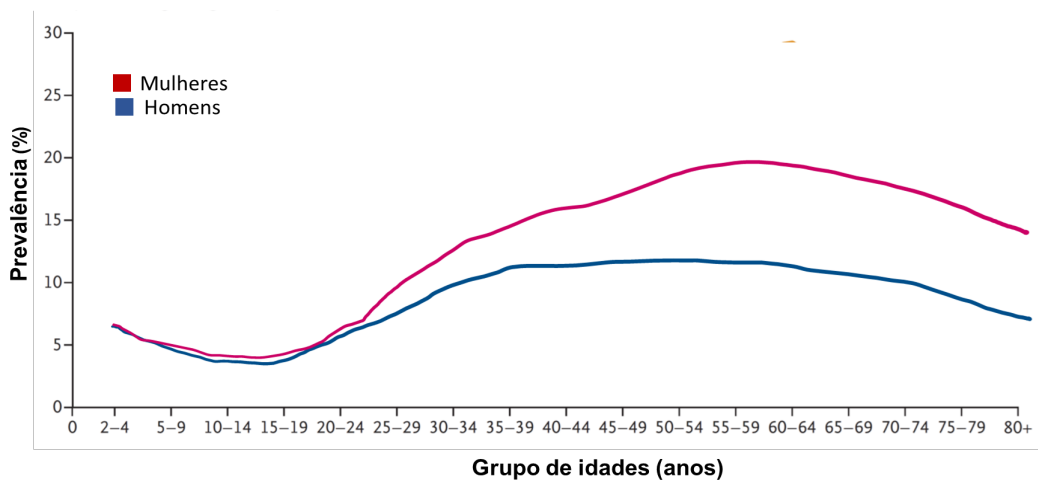
Keywords: Obesity; Pregnancy high-risk; Hyperglycemia

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE EM MULHERES

A prevalência de obesidade triplicou nas últimas três décadas e, em 2015, atingiu cerca de 603,7 milhões de indivíduos. Entre os adultos, a prevalência foi maior entre as mulheres, comparadas aos homens, em todas as faixas de idade^{1,2}.

Gráfico 1 – Prevalência global de obesidade por grupo de idade, em 2015.



Fonte: Adaptado de The GBD 2015 Obesity Collaborators Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years¹.

Tal cenário epidêmico abrange mulheres em idade reprodutiva e constitui-se no principal fator de risco para complicações gestacionais e perinatais.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência de obesidade não se modificou significativamente entre 2003 e 2004 e 2011 e 2012². No entanto, 7,5% das mulheres nessa faixa etária, tinham obesidade classe III ou Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 40³. No Brasil, dados do Ministério da Saúde (MS) de 2016, mostraram que o percentual de mulheres adultas com obesidade (IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$) era de 8,3% na faixa etária de 18 a 24 anos; de 18,8% entre 25 e 34 anos; e de 22,0% entre 35 e 44 anos⁴. Observa-se a alta prevalência de obesidade entre brasileiras em faixas etárias reprodutivas, configurando-se em um importante problema para a saúde da mulher no período gestacional⁴.

O crescente aumento dos índices de sobrepeso e obesidade em mulheres em idade reprodutiva tem se constituído não só em um problema de saúde pública à

comunidade internacional, como também um grande desafio aos obstetras na assistência a gestantes obesas⁴⁻⁶. Esse cenário sugere que a equipe de assistência obstétrica está lidando, cada vez mais, com mulheres com sobrepeso e obesidade, o que aumenta o risco de desfechos materno-fetais desfavoráveis⁵.

1.2 OBESIDADE E DESFECHOS MATERNO-FETAIS

Durante a gravidez, o estado do peso é reconhecido utilizando o IMC pré-gestacional. Quando o IMC for maior ou igual a 30kg/m² é considerado obesidade, a qual é classificada em obesidade grau I, (IMC entre 30-34,9); grau II (entre 35-39,9); e grau III (se $\geq 40,0$)⁴.

A obesidade materna tem sido frequentemente associada a maus desfechos perinatais e a complicações em curto e longo prazos à saúde materna⁶⁻⁸. O risco para a maioria das complicações tende a crescer com o aumento do grau de obesidade^{4,5,8}. As atuais evidências apoiam a associação entre obesidade e risco aumentado para Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e pré-eclâmpsia^{9,10}. Isso se deve ao fato de que ambas as condições decorrem de estados de Resistência Insulínica (RI), inflamação crônica e disfunção endotelial, desencadeados pelo IMC elevado e idade avançada¹⁰. Além disso, essa condição crônica tem sido associada ao desenvolvimento de diabetes e Doença Cardiovascular (DCV) em fases tardias da vida¹¹.

Estudos demonstram que, além do risco de desenvolver pré-eclâmpsia e DMG, o sobrepeso e a obesidade pré-gestacional e gestacional facilitam o desenvolvimento de infecções do trato urinário, desencadeiam o parto prematuro, sangramento intenso e infecção puerperal, além de maior risco de morte materna durante a gestação e no período pós-parto^{5,8,12}.

Em relação aos desfechos fetais e neonatais, há uma importante relação com o aumento dos índices de natimortalidade, neomortalidade e mortalidade infantil, assim como uma maior chance de parto cesáreo^{5,9}, distocias de ombro no parto por via baixa, peso aumentado ao nascimento para a IG e baixo escore de Apgar. Outros problemas perinatais identificados em Recém-Nascidos (RNs) de gestantes obesas incluem anormalidades congênitas, asfixia perinatal e hipoglicemia neonatal⁶⁻⁹.

1.3 OBESIDADE MATERNA E RISCO PARA HIPERGLICEMIA

Sabe-se que a gestação é caracterizada por um período de adaptação metabólica, fisiológica e dinâmica, que visa a atender às necessidades nutricionais maternas e ao crescimento fetal¹¹, e que evolui com RI. O aumento da RI observado no fígado, nos músculos e no tecido adiposo, mais evidente a partir do 2º trimestre, favorece a transferência de glicose e outros nutrientes para o feto. Isso ocorre, principalmente, devido à secreção de hormônios placentários antagônicos à insulina, tais como: o lactogênio placentário humano, o hormônio de crescimento placentário, a prolactina, o cortisol e a progesterona, que colaboram para um crescente estado de RI¹¹⁻¹³.

Paralelamente a essa condição, o pâncreas é estimulado a secretar mais insulina e, portanto, ocorre hiperinsulinemia compensatória. Existe uma parcela de gestantes que apresenta disfunção das células β -pancreáticas, não sendo capaz de manter a homeostase glicêmica materna, induzindo o aparecimento do DMG. Esse quadro clínico é caracterizado por episódios de hiperglicemia leve que normaliza logo após o parto, com a expulsão da placenta^{11,13,15}.

1.4 OBESIDADE EM GESTANTES SEM DMG E SEUS DESFECHOS

A obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de RI, o qual se configura como um importante determinante de DM2¹⁶. Assim, gestantes obesas apresentam risco adicional para hiperglicemias, sobretudo, no período gestacional de maior demanda metabólica^{15,16}. Uma meta-análise conduzida por Chu *et al.* 2007¹⁴, mostrou que o risco estimado para desenvolver DMG foi quatro vezes maior em mulheres com obesidade graus I e II e nove vezes maior naquelas com obesidade grave (grau III), se comparadas a grávidas com peso adequado. Esses resultados foram similares aos descritos por outros autores¹⁵⁻¹⁶ e sustentam a indicação de risco independente para DMG.

O DMG é definido por hiperglicemia leve com início e primeiro reconhecimento durante a gravidez. Os resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO)¹⁷ indicaram associação contínua entre glicemia materna e desfechos adversos, observados em uma gama de glicemias abaixo dos valores para

diagnóstico de diabetes. Esse importante estudo multicêntrico, multicultural e com diversas etnias avaliou 23.316 mulheres submetidas ao TTOG com 75g de glicose no 3º trimestre gestacional. Seus dados identificaram hiperglicemia materna com valores mais baixos do que aqueles utilizados para definir o diabetes, estando esses valores associados a desfechos perinatais importantes como peso do RN acima do percentil 90 e peptídeo C aumentado no cordão umbilical durante a gravidez¹⁷.

Tais dados foram utilizados para descrever os novos limiares de glicemia recomendados para o diagnóstico do DMG¹⁷⁻²⁰. Atualmente, o MS do Brasil utiliza os critérios recomendados pela *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group*¹⁸ e *American Diabetes Association (ADA)*^{19,20}, que recomenda TTOG com 75g de glicose entre a 24ª e a 28ª semanas gestacionais e considera diagnóstico de DMG quando qualquer um dos seguintes valores de glicose plasmática é atingidos ou excedidos:

- Jejum: 92mg/dL (5,1mmol/L);
- Primeira hora pós-sobrecarga: 180mg/dL (10,0mmol/L); e
- Segunda hora pós-sobrecarga: 153mg/dL (8,5mmol/L).

O diagnóstico de DMG requer cuidados multidisciplinares e controle glicêmico diário, com o propósito de manter as glicemias pré e pós-prandiais dentro de metas recomendadas: jejum – 95mg/dL, 1h pós-prandial – 140mg/dL, 2h pós-prandial – 120mg/dL e minimizar os riscos de desfechos fetais¹⁹.

Sabe-se que o bom controle de qualquer nível de hiperglicemia na gravidez requer alvo glicêmico mais estreito e rigoroso do que aqueles sugeridos à parte da gestação. Nesse cenário, os seguintes alvos glicêmicos são utilizados no DMG²⁰:

- a) glicemia em jejum e pré-prandial: <95mg/dL (5,3mmol/L);
- b) glicemia uma hora pós-prandial: <140mg/dL (7,8mmol/L); e
- c) glicemia duas horas pós-prandial: <120mg/dL (6,7mmol/L).

O MS recomenda acompanhamento do pré-natal em serviço especializado multidisciplinar (assistências secundária e terciária) para portadoras de DMG²¹. Nesse contexto, as gestantes recebem prescrições de dieta e atividade física e são orientadas para manter o auto monitoramento domiciliar das glicemias capilares (jejum

e pós-prandiais). A insulinoterapia é prescrita se as metas glicêmicas não forem alcançadas com essa terapêutica^{21,22}.

Apesar do reconhecimento de que a obesidade é risco independente para diabetes na gravidez, e de que a hiperglicemia é o principal fundamento para complicações perinatais, observa-se que gestantes obesas, sem diagnóstico de hiperglicemia pelos rastreios conhecidos na atualidade¹⁹, exibem desfechos perinatais adversos semelhantes aos observados em portadoras de DMG¹¹.

Harmon *et al.*²³ monitoraram, prospectivamente, a glicemia de gestantes *com* e *sem* obesidade e sem diagnóstico de DMG. Seus resultados mostraram que o perfil glicêmico do grupo com obesidade foi mais elevado que o de controle, a despeito da dieta controlada. Neste estudo, o diagnóstico de DMG foi excluído, utilizando TTOG com 50g de glicose, ofertado antes da 16ª semana de gestação²³.

O estudo de Gomes *et al.*²⁴ sugeriu que a prole de gestantes obesas com DMG e que foram tratadas adequadamente apresentaram melhor IMC na infância do que a prole de mães obesas sem critérios para DMG. Assim, os autores alertaram à possibilidade da disglucemia em fase mais tardias da gravidez e após o período preconizado para o diagnóstico de DMG^{23,24}.

Nesse contexto, verifica-se o aumento da prevalência de macrosomia (peso ao nascimento $\geq 4.000\text{g}$) entre mulheres com diagnóstico evidente apenas de obesidade, a despeito dos inúmeros resultados mostrando maior ocorrência entre gestantes com hiperglicemia não tratada²⁵⁻²⁹. Outros fatores, não totalmente elucidados, podem estar envolvidos na conexão entre obesidade sem hiperglicemia e resultados adversos perinatais³⁰. Além disso, persistem controvérsias sobre a associação entre grau de hiperglicemia e desfechos perinatais^{30,31}.

Com base em dados descritos na literatura científica, considera-se a hipótese de gestantes obesas, sem diagnóstico de DMG, apresentarem hiperglicemias ocultas.

2 OBJETIVO

Avaliar o perfil glicêmico de gestantes obesas e eutróficas, sem critérios diagnósticos para hiperglicemia.

3 METODOLOGIA

Estudo transversal e observacional, que analisou, prospectivamente gestantes do Ambulatório de Gestação de Alto Risco (AGAR) do Hospital Geral de Caxias do Sul (HGCS) e do ambulatório de assistência ao pré-natal de baixo risco da Universidade de Caxias do Sul (UCS). O HGCS é um hospital-escola terciário, referência para 49 Municípios da região Nordeste do Estado do Rio Grande do Sul e, que atende exclusivamente usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

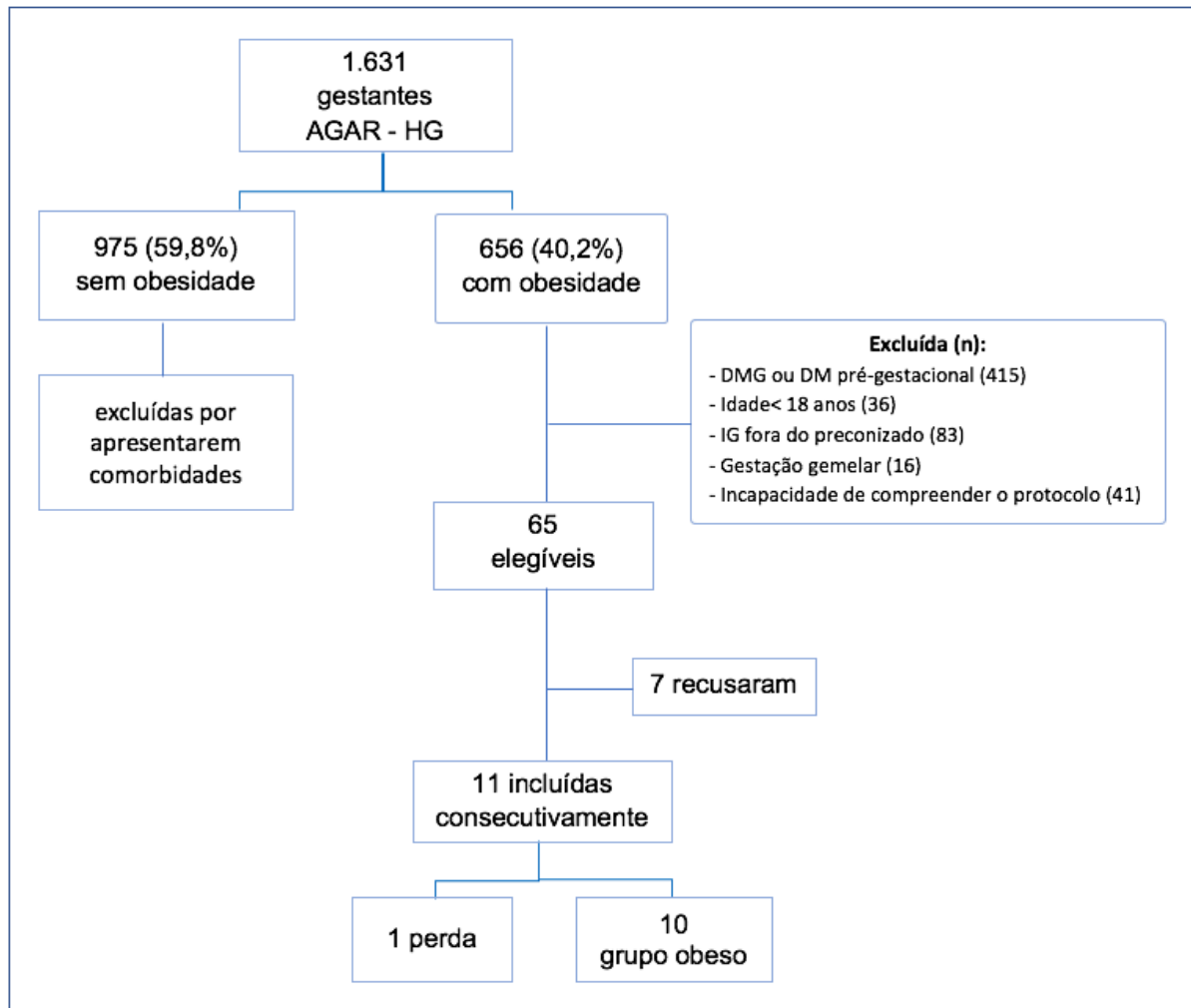
3.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

No período de setembro de 2017 a maio de 2019, 1.631 gestantes foram admitidas no AGAR. Dessas, 975 (59,77%) não eram obesas, e não foram consideradas para compor o grupo-controle (GC) por apresentarem múltiplas comorbidades. Do restante, 656 (40,22%) que apresentavam obesidade pré-gestacional, foram analisadas para compor o grupo obeso (GO), dessas foram excluídas conforme os critérios metodológicos, 415 (63%) gestantes por terem apresentado diagnóstico de DM pré-gestacional ou DMG; 36 (5,5%) por idade <18 anos; 83 (12,7%) com IG fora do preconizado; 16 (2,4%) por gestação gemelar; 41 (6,3%) não estavam aptas a realizar o protocolo.

Deste modo, 65 gestantes eram elegíveis para participar do estudo, destas, sete se recusaram a participar e uma interrompeu o monitoramento contínuo da glicemia, no segundo dia, portanto, foi considerada como perda. Sendo assim, conforme cálculo amostral, foram incluídas consecutivamente dez gestantes para compor o GO (Figura 1).

Para compor o GC, foram convidadas consecutivamente gestantes em pré-natal de baixo risco, com IMC entre 18,5 e 24,9kg/m², com tolerância à glicose normal. Os grupos foram pareados (1:1) por idade materna paridade e tempo de gestação.

Figura 1 – Fluxograma das gestantes com obesidade



AGAR: ambulatório de gestação de alto risco, DMG: diabetes mellitus gestacional, DM: diabetes mellitus, HG: Hospital Geral, IG: idade gestacional.

Todas as gestantes, em ambos os grupos, foram submetidas ao TTOG com 75g de glicose, entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação, para o rastreamento da hiperglicemia na gestação, conforme recomendação do MS do Brasil^{21,22}.

As participantes foram incluídas após preencherem os critérios de inclusão e exclusão e após assinarem o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE). (APÊNDICE A).

3.1.1 Critérios de inclusão

- Gestantes com IMC pré-gestacional $\geq 30\text{kg/m}^2$,

- independentemente do grau de obesidade, para compor o GO;
- Gestantes com IMC pré- gestacional $\geq 18,5$ e $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$, para compor o GC;
 - Idade ≥ 18 anos;
 - Ausência de qualquer grau de hiperglicemia pelo TTOG, 75g; e
 - Idade gestacional >24 semanas e ≤ 32 semanas.

3.1.2 Critérios de exclusão

- Diabetes pré-gestacional (DM1, DM2 e outros);
- Diabetes evidenciado na gestação (*overt* diabetes ou DMG);
- Idade gestacional >32 semanas;
- Gravidez gemelar;
- Uso de fármaco anti-hiperglicêmico, antes ou durante a gravidez;
- Uso de fármacos betabloqueadores ou corticoides;
- Recusa para assinar o TCLE; e
- Incapacidade de compreender ou realizar o protocolo do estudo.

As pacientes não receberam qualquer intervenção por parte da equipe de pesquisa. Apenas foram abordadas para receber orientação acerca da metodologia do estudo do qual participam.

3.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UCS, com o Parecer n. 2.273.140. Foram seguidas, rigorosamente, todas as normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução do MS 466, de 12 de dezembro de 2012).

3.3 TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo da amostra baseou-se nos resultados do estudo de Harmon *et al.*²³ que utilizou monitoramento contínuo da glicose e identificou uma diferença média de

8mg/dL entre a glicemia de gestantes com peso normal e com obesidade nos grupos com dieta livre. Um total de 20 participantes (10 para o GO e 10 para o GC) foi preditivo para detectar a magnitude do Poder (1- β) (nível de intervalo de confiança) =0,95, do Poder α (poder estatístico) =0,01, para teste de duas médias – bilateral, usando *teste t* para dois grupos.

3.4 COLETA DE DADOS

3.4.1 Variáveis do estudo

As seguintes variáveis foram coletadas do prontuário médico:

Variáveis maternas:

- a) idade materna (anos);
- b) IG (semanas) – considerou-se a IG obtida no momento da inclusão;
- c) paridade (número absoluto de partos) – consideraram-se nulíparas (paridade =0) ou paridade ≥ 1 ;
- d) IMC pré-gestacional (kg/m^2) – calculado pela fórmula: peso dividido pela altura (em metros) ao quadrado;
- e) ganho ponderal-gestacional (kg) definido como a diferença de peso entre o início da gestação e aquele obtido na semana gestacional do dia da inclusão;
- f) Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) – a presença de HAS pré-gestacional e gestacional;
- g) histórico familiar de DCV;
- h) TTOG com 75g de glicose – realizado entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação. Foram obtidas as glicemias (mg/dL) em jejum, 1 hora pós e 2 horas pós-sobrecarga.

3.4.2 Monitoramento da glicemia

O monitoramento glicêmico foi iniciado a partir da inclusão das gestantes. Foi utilizado um sistema de Monitoramento Contínuo da Glicemia (MCG) e

Automonitoramento da Glicemia Capilar (AMGC), simultaneamente, durante três dias (72 horas) consecutivos.

Todas as participantes receberam treinamento sobre os cuidados e o funcionamento dos sistemas usados para a MCG e o AMGC. Além disso, receberam um manual de instrução impresso e um contato telefônico disponível 24 horas para esclarecer dúvidas ou problemas ocorridos durante os três dias (APÊNDICE B).

Não houve nenhuma interferência por parte do pesquisador sobre a qualidade e quantidade das refeições. A única orientação dada foi sobre a necessidade de registro dos horários de início das principais refeições (café-da-manhã, almoço, janta e lanches entre as refeições) durante o período de 72h em que permaneceram em monitoramento glicêmico. Além disso, solicitou-se que anotassem as atividades físicas praticadas no mesmo período, se realizadas.

3.4.2.1 Monitoramento contínuo da glicemia por 24 horas

Foi realizado o monitoramento contínuo da glicemia com o dispositivo iPro^{TM2} Profissional da Medtronic®.

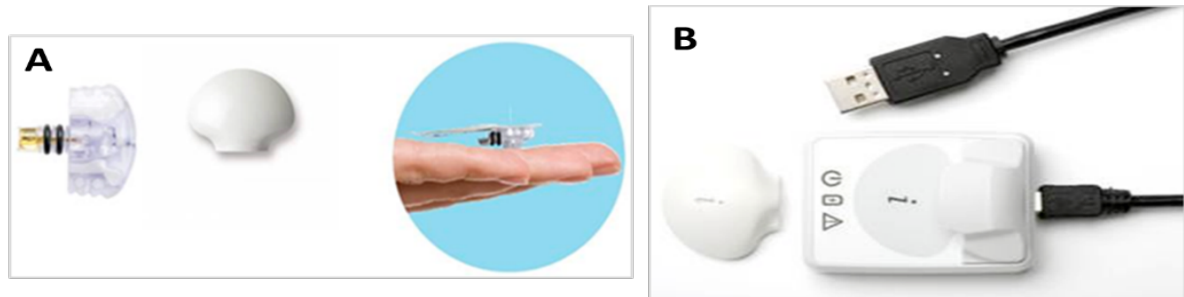
3.4.2.1.2 Instalação do monitor contínuo iPro^{TM2} CGM Profissional

O dispositivo iPro^{TM2} Profissional da *Medtronic*® para MCG é uma tecnologia que mede a glicose intersticial a cada 5 minutos, por 72 horas ou mais. O resultado fornece uma medida mais abrangente da variabilidade glicêmica do que o AMGC e, portanto, pode melhorar significativamente o controle do diabetes³³⁻³⁵. O sistema funciona mediante a implantação de um sensor (Enlite) (Figura 3A), no tecido subcutâneo que transmite informações a um monitor (estação de dados) (Figura 4 A e B), as quais serão transferidas para um computador (Figura 3B).

O sensor é um eletrodo impregnado de glicose-oxidase que quantifica a glicemia intersticial. A glicose difunde-se por uma membrana para alcançar a camada com a enzima, que converte a glicose em sinal eletrônico, diretamente proporcional à concentração de glicose. A glicose é medida a cada 10 segundos, sendo as médias armazenadas a cada 5 minutos, perfazendo, portanto, 288 médias ao dia. Há um atraso de 10 a 15 minutos em relação à glicemia capilar (*lag time*), sendo, portanto, necessário, fazer a calibração pela Glicemia Capilar (GC) duas a quatro vezes ao dia.

Esse sistema mede glicemias com precisão, sendo comparado ao padrão-ouro em glicemias laboratoriais^{34,35}.

Figura 3 – Dispositivo sensor-monitor (A) e estação para transferência de dados ao computador (B)



Fonte: acervo Medtronic®

Figura 4 – Aplicador do sensor-monitor (A) e dispositivo (sensor-monitor) instalado(B)



Fonte: acervo Medtronic®

Esse sistema de MCG grava eletronicamente, valores de glicemia intersticial entre 40mg/dL e 400mg/dL, a cada 5 minutos, compondo um total de 288 medidas/24h. As glicemias capturadas não são exibidas (“leitura cega”) estando disponíveis para uso do sistema. Após a remoção, os valores das glicemias capturadas pelo sensor são transferidos e armazenados na WEB, pelo *software CareLink iPro* (Figura 4B).

3.4.2.2 Automonitoramento da glicemia capilar nas 24 horas

AMGC foi realizado com dispositivo *Accu-Chek Active® - Roche*, para avaliar a glicemia capilar, nos seguintes horários: ao acordar, antes e duas horas após as três principais refeições (café da manhã, almoço e janta) e imediatamente antes de dormir. Esses resultados foram anotados em planilhas (APÊNDICE C). O horário do início de cada refeição, horário de dormir e de acordar e períodos de exercício físico foram registrados nos três dias de monitoramento.

Os resultados anotados pelas participantes foram confrontados com os registrados na memória do aparelho para avaliar a fidelidade das informações registradas em planilhas. Dois a três valores de glicemia pelo AMGC foram utilizados para a calibração do sistema de MCG.

Em resumo, as atividades diárias e a alimentação de todas as participantes não foram modificadas durante as 72 horas de monitoramento glicêmico, exceto pelos procedimentos e registros de dados exigidos pelo protocolo.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

As variáveis qualitativas foram descritas como *frequência* e *porcentagem*. Os dados quantitativos foram apresentados como mediana e intervalo interquartil. As variáveis foram consideradas com distribuição normal, através de teste de Shapiro-Wilk. Para os dados qualitativos, foram utilizados os testes *chi-quadrado* de Pearson com a correção de continuidade de Yates, e para dados quantitativos, utilizou-se a regressão linear multivariada. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4.1 MODELAGEM ESTATÍSTICA DOS DADOS

Vários modelos estatísticos estão fundamentados na hipótese de independência entre as observações. Essa falta de independência entre as observações pode resultar em correlação serial, que está presente quando as medidas de uma mesma unidade experimental são tomadas várias vezes ao longo do

tempo ou do espaço ou, ainda, quando há várias medidas tomadas em uma mesma unidade.

Uma vez que, em estudos de medidas repetidas, cada unidade experimental é observada pelo menos duas vezes, pode ocorrer uma dependência entre as respostas e, portanto, grande parte do esforço empregado nas análises deste tipo de dado está relacionada à modelagem da estrutura das correlações intraindivíduos e interindivíduos. Dentre as técnicas que permitem esse tipo de modelagem, encontram-se os modelos lineares mistos.

Este trabalho utilizou-se de um *Modelo Linear Misto* para analisar o efeito da obesidade nos níveis de glicemia de gestantes. A justificativa dessa abordagem encontra-se no fato de que, em experimentos que envolvem medidas repetidas, o esperado é que as respostas medidas em uma unidade experimental não sejam independentes. Além disso, esta abordagem permite que várias estruturas de matrizes de covariâncias possam ser testadas, possibilitando o ajuste de um modelo com menos parâmetros.

O interesse deste trabalho é ajustar modelos de efeitos mistos considerando a variável “*glicemia*” como resposta, incorporando nos modelos a variabilidade existente em cada indivíduo. Tomando como referência o modelo com efeito aleatório no intercepto, optou-se por ajustar modelos diferentes em relação à variável “*resposta*”, ao número de variáveis incluído no modelo e na especificação dos efeitos aleatórios.

A parte da modelagem foi dividida em cinco blocos de acordo com a variável “*resposta*”: o primeiro em que se utiliza a variação da glicemia em toda a população; o segundo em que se usa a variação de glicemia e a obesidade; o terceiro que é igual ao primeiro com a inclusão da interação do grupo com o tempo; o quarto utilizando a variabilidade da glicemia com o tempo e a vigília; e o quinto, igual ao quarto avaliando-se o período mais tardio do sono (entre 2 e 6 horas).

Os modelos foram ajustados por meio do método de máxima verossimilhança restrita (REML) utilizando a função `lme` do pacote NLME do programa R, versão 3.5.1.

No que diz respeito à variável *resposta* “*glicemia*”, o primeiro bloco foi dividido em partes. Para a primeira parte, construíram-se quatro modelos contendo as variáveis *grupo* (GO e GC) e o intercepto aleatório. O efeito aleatório no intercepto representa a heterogeneidade natural entre os indivíduos decorrente de fatores

(genéticos ou ambientais) não medidos. O primeiro modelo apresenta apenas o grupo e o efeito aleatório no intercepto. Ao segundo modelo foi adicionada a variável obesidade. No terceiro testou-se a interação entre tempo e grupo. No quarto modelo, observou-se a interação entre o indivíduo, o grupo e o tempo. E no quinto modelo a interação entre a vigília, o tempo e o grupo. Essa interação significa que o efeito da vigília na resposta média não depende do grupo e vice-versa, assim como o efeito da glicemia na resposta média depende do tempo e vice-versa.

Para a última parte, utilizou-se como modelo de base o quarto modelo, por conter as variáveis importantes e por apresentar um dos menores valores de *Akaike Information Criterion* (AIC), após teste ANOVA. Nessa parte, incluiu-se primeiramente, um efeito aleatório no tempo e depois na variável do paciente.

Adicionar um efeito aleatório nessas variáveis é justificado pela hipótese de se ter uma variabilidade do desfecho dependendo do tempo e do paciente.

Para essa análise estatística, os dados foram digitados, revisados, codificados e verificados por meio do *software R* (*R Foundation*, Viena, Áustria).

5 RESULTADOS

Foram avaliadas 20 participantes. As características basais maternas estão apresentadas na Tabela 1.

Os grupos não mostraram diferenças significantes para idade materna ($p=0,5$). A mediana do IMC para o GO ($39,95\text{kg/m}^2$ [$35,85$; $41,88$]), foi maior que a do GC ($22,15\text{ kg/m}^2$ [$21,70$; $23,82$]) com valor de $p<0,01$. O percentual de HAS foi maior no GO comparado ao GC ($<0,01$). O ganho de peso gestacional, durante o período de protocolo, tendeu a valores maiores no GO quando comparado ao GC. Entretanto, não se mostrou estatisticamente significante ($p=0,09$). A mediana das glicemias plasmáticas em jejum, realizadas próximas da inclusão, foi maior no GO do que no GC, porém não mostrou diferença estatística ($p=0,06$). A comparação das glicemias do TTOG entre os dois grupos não foi estatisticamente significante, mas a mediana das glicemias de jejum foi mais elevada no GO se comparado ao GC ($p=0,08$). Não houve diferença estatística para paridade, ganho de peso gestacional, história familiar de DCV e diabetes e parto cesáreo entre ambos os grupos estudados (Tabela 1).

Tabela 1 – Características das gestantes dos grupos controle e obeso (n=20)

	GC (n= 10)	GO (n= 10)	Valor de P
IMC pré-gestacional (kg/m ²)	22,15 [21,70; 23,82]	39,95 [35,85; 41,88]	<0,001
Idade (anos)	33,50 [28,75; 36,00]	32,0 [26,0; 34,5]	0,5
Paridade ≥1	9	10	1,00
Ganho de peso(kg)	2,65 [0,00; 8,57]	8,00 [5,50; 10,75]	0,09
HAS – n (%)	1 (10,0)	10 (100,0)	<0,001
Glicose plasmática (mg/dl)	74,00 [72,25; 77,00]	80,80 [75,00; 86,25]	0,06
Tempo de gestação no momento do	25,0 (24,0; 25,0)	25,5 (24,0; 28,0)	0,6
TTGO (sem)			
Jejum(mg/dl)	75,50 [72,00; 79,75]	81,50 [74,25; 87,00]	0,08
1 h (mg/dl)	129,0 [117,0; 141,0]	134,0 [120,0; 161,0]	0,4
2 h (mg/dl)	110,00 [95,25; 116,00]	109,00 [93,75; 124,50]	0,9
História familiar de DCV — %	3 (30,0)	2 (20,0)	1,00
História familiar de diabetes — %	4 (40,0)	5 (50,0)	1,00
Parto cesárea — %	6 (60,0)	5 (50,0)	0,3

Dados em medianas, Intervalo interquartil (IIQ) e Porcentagem; GO, grupo obeso; GC, grupo- controle; IMC, índice de massa corporal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; TTGO, teste de tolerância oral à glicose; sem, semana; DCV, doença cardiovascular. O valor de P obtido pelo teste Wilcoxon e χ^2 .

Os dados da MCG do GC e do GO estão apresentados na Tabela 2.

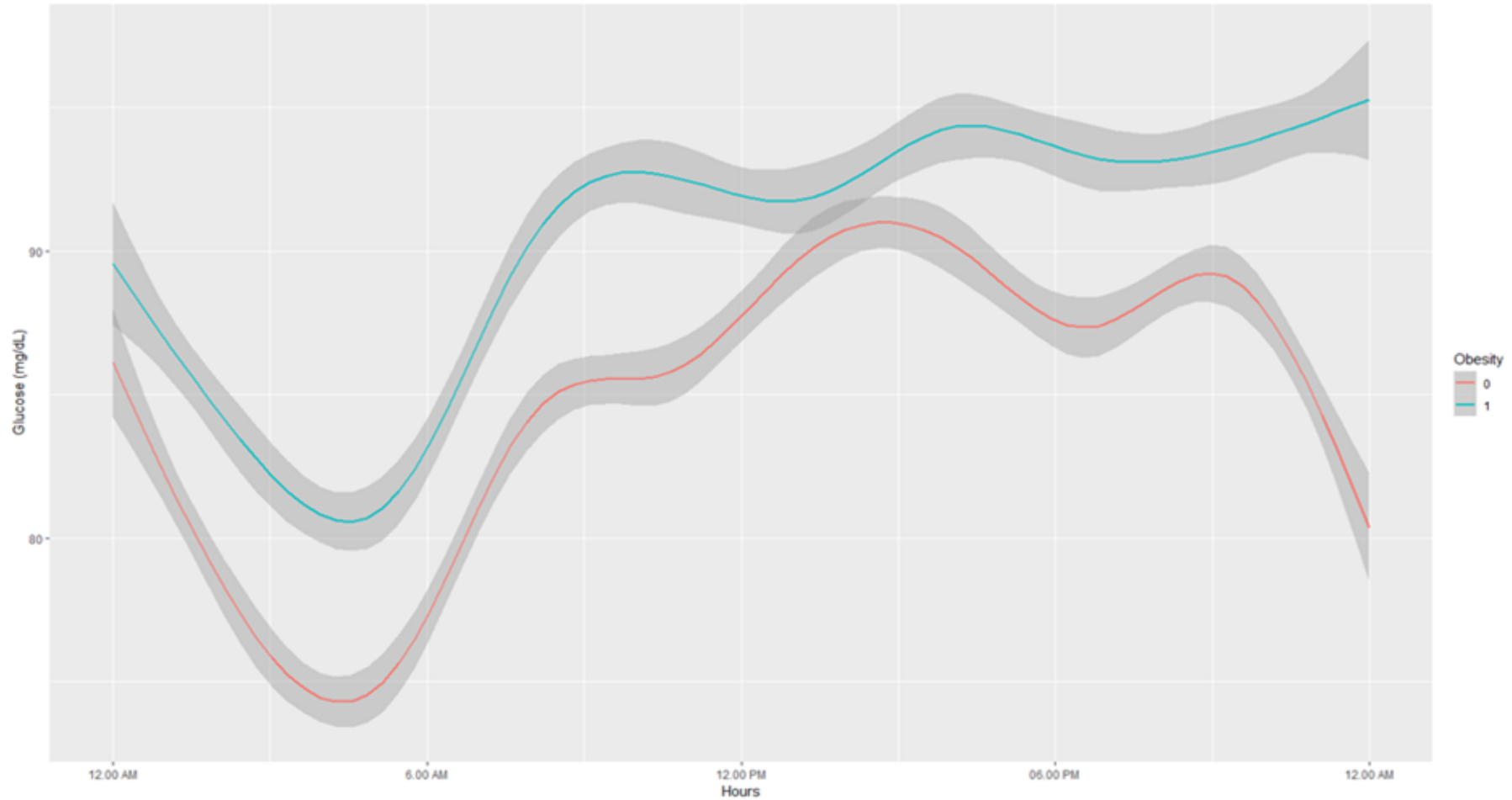
Os níveis de glicemias diurnas foram significativamente maiores no GO se comparados aos do GC ($93,8 \pm 18,30$ vs $87,58 \pm 15,40$, respectivamente, $p < 0,001$). Os níveis de glicemias noturnas foram significativamente maiores no GO se comparados aos do GC ($84,73 \pm 16,31$ vs $79,35 \pm 15,76$, respectivamente, $p < 0,001$). A área sob a curva, (*Area Under the Curve* - AUC), (Gráfico 2) diurna foi maior no GO se comparada à do GC ($67,47 \pm 0,105$ vs $65,56 \pm 0,144$, respectivamente, $p < 0,001$). A AUC noturna foi maior no GO se comparada à do GC ($20,42 \pm 0,5$ vs $19,53 \pm 0,72$, respectivamente, $p < 0,001$). A AUC, no período de 24 horas, foi maior no GO se comparado à do GC ($87,89 \pm 0,116$ vs $85,8 \pm 0,161$, respectivamente, $p < 0,001$) (Tabela 2). Não ocorreu diferença estatística para glicemia de jejum, 1-h pós-prandial (café da manhã, almoço e jantar) e glicemias 2-h pós-prandial (café da manhã, almoço e jantar) entre o GO e GC. (Tabela 2 e Figura 5).

Tabela 2 – Dados do monitoramento contínuo da glicemia em amostra completa dos grupos GO e GC.

	População (n=20)	GC (n=10)	GO (n=10)	Valor de P***
Glicemia (mg/dL)				
Glicemia de jejum	80,79±10,42	77,32±9,38	84,14±10,31	0,6
1-h PP** (café da manhã)	95,67±18,37	93,27±16,00	98,29±20,42	0,8
1-h PP (almoço)	97,73±14,28	97,74±13,60	97,71±14,96	0,6
1-h PP (jantar)	94,55±19,15	92,42±19,85	96,61±18,32	0,5
2-h PP (café da manhã)	90,31±17,86	85,96±13,17	95,33±21,06	0,1
2-h PP (almoço)	93,77±13,15	91,92±12,30	95,07±13,65	0,4
2-h PP (jantar)	92,36±21,66	87,89±20,03	96,68±22,40	0,2
Período diurno	90,36±17,14	87,58±15,40	93,08±18,30	<0,001
Período noturno	81,9±16,26	79,35±15,76	84,73±16,31	<0,001
AUC (mg/min/dL)*				
Diurna	66,87±0,085	65,56±0,144	67,47±0,105	<0,001
Noturna	20,15±0,042	19,53±0,072	20,42±0,05	<0,001
24 horas	87,02±0,095	85,08±0,161	87,89±0,116	<0,001

*AUC (*Area Under the Curve*) – área sob a curva; Glicemia de jejum é apresentada pela média de três valores consecutivos antes da refeição. **PP, pós-prandial. 1-h 2-h. (café da manhã, almoço e jantar) é apresentada pela média de três valores de glicemias consecutivas. No período diurno, é apresentada pela média das glicemias entre 6h e 24h. Glicemia noturna é apresentada pela média das glicemias entre 24h e 6h. AUC diurna no período entre 6h e 24h. AUC noturna entre 24h e 6h. ***Valor de P (GO vs GC). O valor de P foi baseado em teste para comparação de variâncias (Teste F).

Gráfico 2 – Flutuação da glicemia ao longo de 24 horas em gestantes *com* e *sem* obesidade e com tolerância à glicose normal



O GO é representado pela curva suave ($\lambda = 1000,000$) verde, e o GC, pela vermelha .

6 DISCUSSÃO

A incidência de obesidade durante a gravidez mostra um crescimento contínuo, paralelo à obesidade global e, essa situação é destacada como importante desafio para a saúde pública¹. Gestantes obesas apresentam risco elevado para complicações maternas-fetais, durante o período gravídico e em longo prazo⁴⁻⁷. Sabe-se que a hipertensão está fortemente associada à obesidade pré gestacional e gestacional, o que enfatiza, o alto índice nas participantes do grupo obeso^{4,5,7}. A RI, frequente no quadro de obesidade, sobrecarrega a demanda metabólica fisiológica da gestação e favorece o desequilíbrio homeostático materno. Nesse cenário, o risco para DMG aumenta^{11,13,14}. Uma vez diagnosticado, o DMG é tratado com aconselhamento dietético, atividade física e, se necessário, insulina, para que as metas glicêmicas sejam alcançadas¹⁸⁻²². O automonitoramento glicêmico diário é recomendado para direcionamento do tratamento, a fim de minimizar os riscos de desfechos adversos²³.

No entanto, muitas gestantes com obesidade apresentam tolerância à glicose normal, após serem submetidas a testes de rastreamento e, portanto, não é solicitado controle glicêmico rotineiro. Embora os resultados do estudo HAPO¹⁷ tenham demonstrados que valores glicêmicos mais baixos do que os utilizados anteriormente, estavam associados a complicações perinatais, ainda persiste o debate sobre o que, de fato, constitui normoglicemia na gestação, notadamente em mulheres obesas³⁶.

Assim, nossos resultados acrescentam evidências para contribuir com um cenário científico que busca maior conhecimentos sobre essa condição clínica. O presente estudo mostrou que o comportamento das glicemias de gestantes obesas, sem hiperglicemia, no período de 24 horas, é distinto daquele observado em gestantes com peso adequado. Utilizando o sistema tecnológico para o MCG foi possível observar que a glicemia em mulheres obesas foi maior tanto no padrão do período diurno, quanto no descenso noturno.

A análise das glicemias em pontos determinados, rotineiramente recomendados para o controle glicêmico no diabetes, isto é, glicemia de jejum, 1 hora e 2 horas pós-prandial, foram semelhantes entre os grupos. Tais parâmetros glicêmicos não permitiram demonstrar diferenças entre a homeostase glicêmica de gestantes *com* e *sem* obesidade. Porém a análise da AUC (gráfico 2) em ambos os

grupos, mostrou diferença evidente no metabolismo glicêmico. Estudos com sistema de MCG nessa população específica são escassos. Yogev *et al.*³⁶, mostraram que grávidas obesas, sem hiperglicemia, apresentaram pico de glicemia pós-prandial significativamente maior, maiores valores glicêmicos em 1 hora e 2 horas pós-prandial, maior intervalo de tempo dos picos glicêmicos e menores médias de glicemia noturna, se comparadas a grávidas não obesas. Nesse estudo, o rastreio para hiperglicemia foi realizado pelo TTOG com 50g de glicose, entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação³⁶.

Harmon *et al.*²³ avaliaram o MCG em gestantes *com* e *sem* obesidade e, *com* e *sem* dieta controlada. Seus resultados mostraram que os parâmetros glicêmicos em jejum e pós-prandial foram maiores no grupo com obesidade. Todavia, observa-se que os grupos eram heterogêneos em relação à idade materna e à paridade.

Atualmente, com o poder das novas ferramentas estatísticas para análise de dados oriundos de dispositivos com tecnologia para MCG, é possível definir outros padrões glicêmicos, além dos já estabelecidos pré e pós-prandial, que talvez possam estar envolvidos em desfechos clínicos adversos, não totalmente elucidados. Mais estudos sobre o comportamento metabólico de gestantes com obesidade devem ser estimulados para aprofundar o conhecimento acerca desse grave problema mundial e atual.

7 CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que gestantes obesas sem hiperglicemia estabelecida, apresentam flutuação em seus valores de glicêmicos em patamares mais elevados que os de gestantes com peso adequado. Mas estudo serão necessários para melhor compreender essa população. Talvez um grande ensaio clínico, multicêntrico, desenvolvido com esse propósito, utilizando tecnologia de MCG, possa responder aos inúmeros questionamentos que ainda persistem e inquietam a mente dos profissionais que atuam na área da saúde.

REFERÊNCIAS

1. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7.
3. BRASIL. *Vigitel Brasil 2016 Saúde Suplementar : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [1:[157]. Available from: https://www.ans.gov.br/images/Vigitel_Saude_Suplementar.pdf.*
4. Madi SRC, Garcia RMR, de Souza VC, Rombaldi RL, de Araújo BF, Madi JM. Effect of obesity on gestational and perinatal outcomes. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics.* 2017;39(07):330-6.
5. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2):305-12.
6. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:j1.
7. Dodd JM, Grivell RM, Nguyen AM, Chan A, Robinson JS. Maternal and perinatal health outcomes by body mass index category. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(2):136-40.
8. Dolin CD, Kominiarek MA. Pregnancy in women with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018;45(2):217-32.
9. Blomberg MI, Källén B. Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(1):35-40.
10. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet. World Health Organization. 2017 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
11. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342.
12. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2009;32(suppl 2):S157-S63.
13. Barazzoni R, Cappellari GG, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord. Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity.* 2018;23(2):149-57.

14. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2007;30(8):2070-6.
15. Torloni M, Betran A, Horta B, Nakamura M, Atallah A, Moron A, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity reviews*. 2009;10(2):194-203.
16. Bautista-Castaño I, Henriquez-Sanchez P, Alemán-Pérez N, Garcia-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, García-Hernández JA, et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PLoS one*. 2013;8(11):e80410.
17. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Sheridan B, Hod M, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009;58(2):453-9.
18. Metzger BE. 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.
19. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S13-S28.
20. Association AD. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S61-S70.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) Brasília Ministério da Saúde; 2012 [Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf].*
22. Oliveira J, Montenegro Junior R, Vencio S. organizadores. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [Internet]. São Paulo: Editora Clannad; 2017 [cited 2018 May 02] [Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>].*
23. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, Kealey EH, Hernandez TL, Reece MS, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes care*. 2011;34(10):2198-204
24. Gomes D, von Kries R, Delius M, Mansmann U, Nast M, Stubert M, et al. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother–child cohort study. *PLoS medicine*. 2018;15(10):e1002681.

25. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*. 2014;2014:1-23.
26. Mitanchez D, Jacqueminet S, Nizard J, Tanguy M-L, Ciangura C, Lacorte J-M, et al. Effect of maternal obesity on birthweight and neonatal fat mass: a prospective clinical trial. *PloS one*. 2017;12(7):e0181307.
27. Dai R-x, He X-J, Hu C-L. Maternal pre-pregnancy obesity and the risk of macrosomia: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):139-45.
28. Mitanchez D, Chavatte-Palmer P. Review shows that maternal obesity induces serious adverse neonatal effects and is associated with childhood obesity in their offspring. *Acta Paediatr*. 2018;107(7):1156-65.
29. Kerényi Z, Tamás G, Kivimäki M, Péterfalvi A, Madarász E, Bosnyák Z, et al. Maternal glycemia and risk of large-for-gestational-age babies in a population-based screening. *Diabetes care*. 2009;32(12):2200-5.
30. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(2 0 1):218.
31. Stuebe AM, Landon MB, Lai Y, Klebanoff M, Ramin SM, Wapner RJ, et al. Is there a threshold oral glucose tolerance test value for predicting adverse pregnancy outcome? *Am J Perinatol*. 2015;32(09):833-8.
32. Shinohara S, Uchida Y, Hirai M, Hirata S, Suzuki K. Relationship between maternal hypoglycaemia and small-for-gestational-age infants according to maternal weight status: a retrospective cohort study in two hospitals. *BMJ open*. 2016;6(12):e013749.
33. Pepper GM, Steinsapir J, Reynolds K. Effect of short-term iPRO continuous glucose monitoring on hemoglobin A1c levels in clinical practice. *Diabetes technology & therapeutics*. 2012;14(8):654-7.
34. Block CD, Vertommen J, Manuel-y-Keenoy B, Gaal LV. Minimally-invasive and non-invasive continuous glucose monitoring systems: indications, advantages, limitations and clinical aspects. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4(3):159-68.
35. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW, et al. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes technology & therapeutics*. 2012;14(3):225-31.
36. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):949-53.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidada a participar de um estudo do Hospital Geral de Caxias do Sul da Universidade de Caxias do Sul. O objetivo principal é obter informações sobre a variabilidade de glicemia em gestantes obesas e aparentemente não diabéticas, mediante a monitorização contínua da glicose com o dispositivo chamado de iPro^{TM2} CGM Profissional, da empresa Medtronic®, que será inserido na gordura da parede lateral do abdômen.

O QUE PRECISAREI FAZER NESTE ESTUDO?

Sua participação nesta pesquisa consiste em permitir que coletermos algumas poucas informações do seu cartão pré-natal e do seu prontuário, bem como da sua glicemia, que será colhida no 2º e 3º trimestres por um pequeníssimo dispositivo que será colocado na gordura do seu abdômen. Esses dados serão utilizados apenas para esta pesquisa. As informações que coletaremos serão referentes aos exames de glicose que você já tenha feito, informações relacionadas ao seu parto.

HÁ ALGUM CUSTO PARA MIM?

Você não terá nenhum custo.

HÁ BENEFÍCIOS NA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Existem benefícios diretos na participação neste estudo, relacionados à identificação de eventual alteração na sua taxa de glicose. As informações obtidas poderão ajudá-la a conhecer as variações de glicose e o impacto dessas sobre o seu bebê. Sua participação é completamente voluntária e sem interesse financeiro, e você não receberá nenhum pagamento. Se você aceitar participar, garantimos que poderá desistir a qualquer momento, sem penalização alguma, inclusive sem nenhum motivo, bastando informar sua decisão. Caso venha a desistir, você continuará a receber atendimento na maternidade sem nenhum prejuízo.

QUAIS SÃO OS RISCOS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

Esta pesquisa irá apenas coletar informações contidas no seu cartão pré-natal ou prontuário, bem como a cerca de sua taxa de glicose, e, portanto, há risco de que haja quebra de confidencialidade já que esses registros poderão ser vistos por pessoas que trabalham neste estudo ou mesmo na empresa Medtronic®, que produz o iPro™2 CGM Profissional. Para evitar esse risco, seu nome não aparecerá em nenhum documento do estudo. Você receberá um número de identificação para que seu nome não apareça no estudo e nem em publicações científicas. As pessoas que têm acesso potencial a seu prontuário incluem, tão somente, a equipe do estudo, cujos profissionais são os mesmos que trabalham na maternidade e que estão atendendo.

QUAIS SÃO SEUS DIREITOS COMO SUJEITO DA PESQUISA?

A participação neste estudo é completamente voluntária. A qualquer momento você poderá desistir de participar. Você será atendido pelo serviço público de saúde da mesma forma.

O QUE DEVO FAZER SE TIVER DÚVIDAS DURANTE O ESTUDO? Você poderá perguntar qualquer coisa durante todo o tempo da pesquisa, inclusive, após a publicação, entrando em contato com o responsável pelo estudo, doutores José Mauro Madi e Rosa Rahmi Garcia e a enfermeira Priscila de Oliveira, pelo telefone (54) 3218-7200 – 4º andar, Ambulatório de Atendimento à Gestante de Alto Risco ou no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul – (CEP/UCS), pelo telefone (54) 3218-2829.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO: Acredito ter sido suficientemente esclarecida a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre este estudo. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo.

Nome legível da participante:

Assinatura da participante:

Data:

Nome legível do(a) representante legal:

Assinatura do(a) representante legal:

Data:

Nome legível da testemunha:

Assinatura da testemunha:

Data:


Responsável pelo processo de consentimento. Atesto que expliquei, cuidadosamente a natureza e o objetivo desse estudo, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, à participante e/ou seu(sua) representante legal. Acredito que a participante e/ou seu(sua) representante recebeu todas as informações necessárias, que foram fornecidas em uma linguagem adequada e que ele(a) compreendeu a explicação.

Nome legível do profissional:

Assinatura do profissional:

Data:

APÊNDICE B - FICHA DE INSTRUÇÕES

 <p style="font-size: small;">GDMS UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL</p>	<h3 style="margin: 0;">INSTRUÇÕES PARA AS PACIENTES</h3>	Data de Emissão: 01/09/17
		Revisão: 01
		Data de Revisão:
		Página: 1 de 1

Dicas, Instruções e Diretrizes para a utilização do iPro2

Testar a glicose no sangue (GS)

- ✓ **No primeiro dia:**
 - Faça a sua primeira leitura da medição da GS 1 hora depois de ter inserido o iPro2.
 - Faça a sua segunda leitura da medição da GS 3 horas depois de ter inserido o iPro2.
 - Realize as medições conforme orientações abaixo.
- ✓ **Nos próximos dias:**
- ✓ Faça pelo menos 7 leituras da medição da GS por dia, por exemplo, em jejum, depois do café da manhã, antes e depois do almoço, antes e depois do jantar e antes de se deitar.
- ✓ Não altere nenhuma configuração no seu medidor durante o estudo, mesmo se se verificar uma mudança da hora.
- ✓ Use o mesmo medidor de glicose no sangue para todas as leituras da medição da GS.
- ✓ Não permita que outra pessoa use o seu medidor durante o estudo.
- ✓ Não altere os seus hábitos durante o estudo.

Anotações na ficha de registo

- ✓ Anote as suas leituras da medição da GS, alimentos ou bebidas, atividade física e duração, medicações e dosagens, e outros eventos (por exemplo, se se sentir hipoglicêmico, com stress ou doente).
- ✓ Tenha sempre consigo a ficha de registo para que possa anotar as informações imediatamente depois de cada evento. Registe a hora e a data nos 5 minutos seguintes à leitura da medição da GS.

Cuidados ao ter e ao utilizar

- ✓ Viva a sua vida normalmente. Se costuma fazer exercício físico, não o deixe de fazer.
- ✓ Coloque fita adesiva sobre o sensor e o iPro2 para evitar a remoção acidental ou o movimento do sensor. O sensor poderá deixar de trabalhar mesmo se se descolar somente um pouco. Se precisar colocar mais fita adesiva, coloque-a sobre a fita adesiva já existente. Se o sensor se descolar na totalidade, coloque o sensor e o iPro2, ligue imediatamente para pesquisadora responsável.
- ✓ Verifique o local de colocação do dispositivo 4 vezes por dia para se certificar de que o sensor e o iPro2 estão bem ligados, que o sensor ainda está totalmente inserido, e que não existe hemorragia ou irritação.
 - Se o sensor estiver parcialmente descolado, ligue imediatamente para pesquisadora responsável
 - Se apresentar sintomas de vermelhidão, dor, hipersensibilidade ou inchaço no local de inserção, ligue imediatamente para a pesquisadora responsável,
- ✓ Pode tomar banho ou nadar com o iPro2 e o sensor colocados. O iPro2 é estanque a uma profundidade de até 2,4 metros, durante 30 minutos. Não existe um limite de tempo se estiver a nadar à superfície de uma piscina ou a tomar uma ducha.
- ✓ O iPro2 deve ser removido (mas o sensor pode ser deixado no local) antes de fazer uma radiografia, exame de tomografia ou ressonância magnética. Volte a colocar o iPro2 depois de concluído o exame.

Pesquisadora Responsável
Enf. Priscila Oliveira (54) 99977.6861 ou
(54) 3218.7200

