



Universidade Federal de Pelotas  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Medicina Social  
Programa de Pós-Graduação em  
Epidemiologia



## **Tese**

**Diabetes Mellitus Gestacional: prevalência, fatores associados e efeito na antropometria até dois anos de idade**

**Maria Alice Souza de Oliveira Dode**

**Pelotas, 2008**

**Maria Alice Souza de Oliveira Dode**

**Diabetes Mellitus Gestacional: prevalência, fatores associados e efeito na antropometria até os dois anos de idade**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (área do conhecimento: Epidemiologia)**

**Orientadora: Dra Iná da Silva dos Santos**

**Pelotas, 2008**

**Banca examinadora**

Iná da Silva dos Santos - Departamento de Medicina Social - UFPel – Presidente

Maria Inês Schmidt - Departamento de Epidemiologia - UFRGS

Denise Petrucci Gigante - Departamento de Nutrição – UFPel

Maria Cecília Assunção - Departamento de Nutrição – UFPel

Ao meu marido José Carlos, que sempre soube respeitar e compreender a minha ansiedade de saber;

Aos meus filhos Rebecca e José Carlos motivo de orgulho e a certeza de que fui um bom exemplo;

À minha mãe que veladamente sempre exigiu o melhor de mim;

Aos meus sobrinhos Ruben e Viviane por me ensinarem que amor não tem limite;

Ao meu irmão João Henrique, meu porto seguro;

A vocês peço desculpas pelas horas privadas e lhes dedico esse título que estou prestes a alcançar, por todo o amor recebido ao longo do caminho.

Aos meus amigos novos e velhos ofereço este poema

### Loucos e Santos

Escolho meus amigos não pela pele ou outro arquétipo qualquer, mas pela pupila.

Tem que ter brilho questionador e tonalidade inquietante.

A mim não interessam os bons de espírito nem os maus de hábitos.

Fico com aqueles que fazem de mim louco e santo.

Deles não quero resposta, quero meu avesso.

Que me tragam dúvidas e angústias e agüentem o que há de pior em mim.

Para isso, só sendo louco.

Quero os santos, para que não duvidem das diferenças e peçam perdão pelas injustiças.

Escolho meus amigos pela alma lavada e pela cara exposta.

Não quero só o ombro e o colo, quero também sua maior alegria.

Amigo que não ri junto, não sabe sofrer junto.

Meus amigos são todos assim: metade bobeira, metade seriedade.

Não quero risos previsíveis, nem choros piedosos.

Quero amigos sérios, daqueles que fazem da realidade sua fonte de aprendizagem, mas lutam para que a fantasia não desapareça.

Não quero amigos adultos nem chatos.

Quero-os metade infância e outra metade velhice!

Crianças, para que não esqueçam o valor do vento no rosto; e velhos, para que nunca tenham pressa.

Tenho amigos para saber quem eu sou.

Pois os vendo loucos e santos, bobos e sérios, crianças e velhos, nunca me esquecerei de que "normalidade" é uma ilusão imbecil e estéril.

Oscar Wilde

## Ao Centro de Pesquisas Epidemiológicas

A vida é uma coorte e fazer parte da Coorte de alunos do Centro de Pesquisas Epidemiológicas é um privilégio!

Há seis anos quando mudei para Pelotas e resolvi fazer o mestrado e, posteriormente o doutorado, sabia que uma nova etapa de minha vida estava iniciando. No momento em que estou prestes a terminar minha formação acadêmica como epidemiologista, eu tenho a certeza de que a escolha foi correta.

Fazer parte de uma equipe de excelência em conhecimento e rigor científico me tornou uma pessoa melhor, não só por este conhecimento, mas principalmente pela formação como cientista. A procura eterna de respostas, a constatação de que quanto mais sabemos menos se sabe, e a seriedade e certeza da qualidade dos dados encontrados são marcas importantes na minha formação.

À todos e à cada um agradeço o papel que exerceram nesta caminhada.

À minha orientadora Iná, dedico o meu especial agradecimento. Iná, a tua presença constante nesta jornada só fez confirmar o que dissestes no início: “Nós estamos juntas nessa!”. Recebi de ti tudo o que precisava: atenção, orientação, parceria e a certeza da qualidade do conhecimento. Muito obrigada pelos anos compartilhados! Ao final, gostaria de te dizer que a imagem que passas de ti mesma e aquilo que com ternura exiges dos teus alunos é o mesmo que aparece em teus textos, ou seja, “irretocável”.

## PREFÁCIO

Esta Tese está sendo apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutorado. O volume está composto por quatro partes:

### **Parte I**

Projeto de pesquisa principal, intitulado “Diabetes Mellitus Gestacional: prevalência, fatores associados e efeito sobre a antropometria até os dois anos de idade”;

Mudanças realizadas no projeto;

Projeto do estudo de validação, intitulado “Validade do auto-relato de Diabetes Mellitus Gestacional no pós-parto imediato”;

### **Parte II**

Relatórios dos Trabalhos de Campo, onde se apresenta as atividades planejadas e realizadas no Projeto de Doutorado;

### **Parte III**

Quatro artigos resultantes do tema estudado:

Artigo 1: Maternal Birth Weight and Gestational Diabetes: a review of the literature;

Artigo 2: Validade do auto-relato de Diabetes Mellitus Gestacional no pós-parto imediato;

Artigo 3: Fatores de risco para Diabetes Mellitus Gestacional na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004;

Artigo 4: Antropometria até dois anos de idade de filhos de mães com Diabetes Mellitus Gestacional: Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004

### **Parte IV**

Inclui todos os anexos

## SUMÁRIO

<b><i>I. a PROJETO DE PESQUISA</i></b> .....	<b><i>1</i></b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1 CONCEITO.....	1
1.2 O RASTREAMENTO .....	2
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>5</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>7</b>
<b>4 MODELO TEÓRICO</b> .....	<b>40</b>
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	<b>44</b>
5.1 OBJETIVO GERAL .....	44
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
<b>6 HIPÓTESES</b> .....	<b>44</b>
<b>7 METODOLOGIA</b> .....	<b>45</b>
7.1 DELINEAMENTO .....	45
7.2 POPULAÇÃO ALVO .....	45
7.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	45
7.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	46
7.5 CÁLCULO DE TAMANHO DE AMOSTRA .....	46
7.6 INSTRUMENTOS E MANUAIS.....	47
7.7 PRINCIPAIS VARIÁVEIS .....	50
7.8 SELEÇÃO E TREINAMENTO DAS ENTREVISTADORAS.....	54
7.9 LOGÍSTICA DO TRABALHO DE CAMPO.....	55
7.10 ESTUDO PILOTO .....	56
7.11 CONTROLE DE QUALIDADE.....	57
7.12 EDIÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	57
<b>8 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>58</b>
<b>9 CRONOGRAMA</b> .....	<b>59</b>
<b>10 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS</b> .....	<b>60</b>
<b>11 FINANCIAMENTO</b> .....	<b>60</b>
<b>12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>61</b>
<b>13 ALTERAÇÕES REALIZADAS NO PROJETO ORIGINAL</b> .....	<b>74</b>
<b><i>I. b PROJETO DE PESQUISA DO ESTUDO DE VALIDAÇÃO</i></b> .....	<b><i>76</i></b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>76</b>
<b>2 OBJETIVO DO ESTUDO</b> .....	<b>77</b>
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	77
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	77
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>77</b>
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	77
3.2 POPULAÇÃO ALVO .....	77
3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	78
3.4 DEFINIÇÃO DO DESFECHO.....	78
3.5 TAMANHO DA AMOSTRA .....	78
3.6 METODOLOGIA DE ANÁLISE.....	78
<b>4 LOGÍSTICA</b> .....	<b>79</b>



<b>II RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO.....</b>	<b>81</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>81</b>
<b>2 METODOLOGIA DO ESTUDO LONGITUDINAL.....</b>	<b>81</b>
2.1 POPULAÇÃO ALVO .....	81
2.2 LOGÍSTICA DO TRABALHO DE CAMPO.....	82
<b>3 SELEÇÃO DAS ENTREVISTADORAS .....</b>	<b>87</b>
3.1 INSCRIÇÕES.....	87
3.2 TREINAMENTO DAS ENTREVISTADORAS .....	88
<b>4 ESTUDO PILOTO .....</b>	<b>89</b>
<b>5 TREINAMENTO DE MEDIDAS.....</b>	<b>89</b>
<b>6 CONFECÇÃO DO MANUAL DE INSTRUÇÕES.....</b>	<b>89</b>
<b>7 CONFECÇÃO DO QUESTIONÁRIO E TEMPO DE APLICAÇÃO .....</b>	<b>90</b>
<b>8 TRABALHO DE CAMPO .....</b>	<b>90</b>
<b>9 CONTROLE DE QUALIDADE .....</b>	<b>90</b>
<b>10 DIGITAÇÃO E VALIDAÇÕES .....</b>	<b>91</b>
<b>11 ANÁLISE DAS INCONSISTÊNCIAS.....</b>	<b>91</b>
<b>12 RELATÓRIO FINANCEIRO .....</b>	<b>91</b>
<b>13 RECUSAS E PERDAS.....</b>	<b>91</b>
<b>14 ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>92</b>
<b>15 EQUIPE DE TRABALHO.....</b>	<b>92</b>
<b>16 LIVRO DE VARIÁVEIS .....</b>	<b>93</b>
<b>17 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>94</b>
<b>II.b RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO DO ESTUDO DE VALIDAÇÃO.....</b>	<b>96</b>
<b>III ARTIGOS.....</b>	<b>98</b>
<b>ARTIGO 1.....</b>	<b>99</b>
<b>MATERNAL BIRTH WEIGHT AND GESTATIONAL DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE.....</b>	<b>99</b>
ABSTRACT .....	101
INTRODUCTION.....	103
METHODS .....	104
RESULTS AND DISCUSSION.....	105
CONCLUSIONS .....	111
REFERENCES.....	112
<b>ARTIGO 2.....</b>	<b>119</b>
<b>VALIDADE DO AUTO-RELATO DE DIABETE MELLITUS GESTACIONAL .....</b>	<b>119</b>
<b>NO PÓS-PARTO IMEDIATO .....</b>	<b>119</b>
RESUMO.....	121
ABSTRACT.....	122
INTRODUÇÃO.....	123
MÉTODOS.....	124
RESULTADOS .....	126
DISCUSSÃO.....	128
REFERÊNCIAS.....	136
<b>ARTIGO 3.....</b>	<b>138</b>

<b>FATORES DE RISCO PARA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NA COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004.....</b>	<b>138</b>
RESUMO.....	140
ABSTRACT.....	141
INTRODUÇÃO.....	142
MÉTODOS.....	143
RESULTADOS.....	145
DISCUSSÃO.....	147
CONCLUSÃO.....	151
REFERÊNCIAS.....	156
<b>ARTIGO 4.....</b>	<b>160</b>
<b>ANTROPOMETRIA ATÉ DOIS ANOS DE IDADE DE FILHOS DE MÃES COM DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004.....</b>	<b>160</b>
RESUMO.....	161
ABSTRACT.....	162
METODOLOGIA.....	164
RESULTADOS.....	167
DISCUSSÃO.....	169
REFERÊNCIAS.....	179
<b>IV ANEXOS.....</b>	<b>182</b>
<b>ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO PERINATAL E CONSENTIMENTO INFORMADO .....</b>	<b>183</b>
<b>ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO TRÊS MESES E CONSENTIMENTO INFORMADO .....</b>	<b>183</b>
<b>ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO DOZE MESES E CONSENTIMENTO INFORMADO.....</b>	<b>183</b>
<b>ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO 24 MESES E CONSENTIMENTO INFORMADO .....</b>	<b>183</b>
<b>ANEXO 5 – CARTA DE ACEITAÇÃO DO ARTIGO DE VALIDAÇÃO PELOS CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA.....</b>	<b>184</b>
<b>ANEXO 6 - ARTIGO PARA A IMPRENSA LOCAL .....</b>	<b>186</b>
<b>ANEXO 7 – INSTRUÇÕES AOS AUTORES.....</b>	<b>188</b>

## DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

ADA - *American Diabetes Association*

AIG - Adequado para a idade gestacional

BPN - Baixo peso ao nascer

DM - Diabetes Mellitus

DMG - Diabetes Mellitus Gestacional

DUM – Data da última menstruação

EBDG - Estudo Brasileiro de Diabetes Mellitus Gestacional

EUA - Estados Unidos da América

GIG - Grande para a idade gestacional

GIH – Gravidez induzindo hipertensão

GTDG - Grupo de Trabalho de Diabetes na Gravidez

IC - Intervalo de confiança

IG – Idade gestacional

IMC - Índice de massa corporal

MET - *Metabolic Equivalent*

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR – Odds Ratio

PIG - Pequeno para a idade gestacional

PN - Peso ao nascimento

RN - Recém-nascido

RR – Risco Relativo

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

SRI – Síndrome de resistência insulínica

TOTG - Teste oral de tolerância à glicose

USPSTF – *US Preventive Services Task Force*

**I.a PROJETO DE PESQUISA PRINCIPAL**

**DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: PREVALÊNCIA, FATORES  
ASSOCIADOS E EFEITO NA ANTROPOMETRIA ATÉ OS DOIS ANOS DE IDADE**

**MAIO 2006**

# I.a PROJETO DE PESQUISA

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 CONCEITO

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma desordem heterogênea caracterizada pela intolerância aos carboidratos, intolerância à glicose, hiperglicemia em variados graus de intensidade, com início ou diagnosticada pela primeira vez durante a gestação. Tal definição não exclui, portanto, a possibilidade que a intolerância à glicose possa anteceder a gravidez, desde que não tenha sido detectada previamente (World Health Organization,1999).

A importância do diagnóstico de DMG na prática clínica advém do risco para a mãe de apresentar diabetes no futuro (Kjos,1995, Yang,2002), mesmo com o desaparecimento da condição no período pós-parto. Embora a maioria das mulheres com DMG tenha um teste de tolerância à glicose normal quando testadas várias semanas após o parto (Metzger and Coustan,1998), déficit na secreção de insulina ou aumento da resistência à insulina ou ambos têm sido relatados (Catalano,1986), (Dornhorst,1990) e muitas irão, em algum momento de suas vidas, desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (Kjos,1995). Além disso, algumas evidências mostram que os filhos de mães com DMG apresentam manifestações da síndrome metabólica na infância (Boney,2005), maior risco do desenvolvimento de obesidade e diabetes mellitus 2 (DM).

Já na prática obstétrica, preocupa o risco de complicações que afetam tanto a mãe como o bebê (doença hipertensiva específica da gravidez, polihidrâmnio, parto prematuro, hipoglicemia, distócia de ombro e morte fetal), além de maior necessidade de cesariana, atribuída ao excesso de peso do recém-nascido (RN), já que o DMG está associado à macrossomia fetal (>4kg). O aumento de morbidade perinatal materna resultante do aumento nas cesarianas (Berard,1998) e extrações a fórceps ou vácuo, deve-se não somente à macrossomia fetal mas também à tentativa de prevenir os óbitos associados ao DMG (Metzger and Coustan,1998).

Existe um consenso mundial de que a prevalência do DMG está aumentando globalmente. Mas, existem consideráveis controvérsias sobre a

importância clínica do DMG e a magnitude do seu impacto sobre a saúde da mãe e do recém nascido (Metzger and Coustan,1998). Nas últimas décadas, tem sido discutido inclusive o benefício advindo do diagnóstico do DMG. Postulam alguns que o DMG meramente representa uma intolerância à glicose que antecede a gravidez (Jarrett,1993), (Harris,1988). O *Third Internacional Workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus* enfatiza a importância clínica de desenvolver novos critérios diagnósticos que sejam baseados no potencial de detectar gestações em risco para desfechos perinatais adversos como resultado da hiperglicemia materna, ao invés de colocar ênfase na identificação de mães em risco de progressão de diabetes fora da gravidez (Metzger,1991). De acordo com os critérios de Wilson, o rastreamento e o diagnóstico justificam-se se através destes for possível mudar o curso do DMG, diminuindo a morbidade ou mortalidade associadas a esta condição (Wilson and Jungner,1968). Ainda não está claro e consistente que alguma intervenção possa reduzir estes riscos. Muitos autores ainda questionam, por exemplo, o risco aumentado de morte intra-uterina associados ao DMG, embora outros tenham encontrado associação significativa (O'Sullivan,1973) (Pettitt,1980) (Aberg,1997) (Lucas,1993). O maior problema no estudo de DMG e natimortos é a baixa incidência de ambas as condições, necessitando de um estudo com grande número de gestantes para tornar válidas as conclusões. O *Fourth Internacional Workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus* concluiu que, quando o DMG é diagnosticado e tratado intensivamente, o risco de morte intra-uterina é semelhante ao da população obstétrica geral (Metzger and Coustan,1998). Por outro lado, alguns ensaios clínicos têm demonstrado que o tratamento agressivo com insulina pode reduzir a incidência de macrosomia, cesarianas e traumas obstétricos (Coustan,1991), (Metzger and Coustan,1998).

## **1.2 O RASTREAMENTO**

A gestação é uma situação fisiológica de resistência insulínica, portanto, podendo ser o momento mais precoce na vida da mulher para testar sua capacidade de responder a um estresse fisiológico e detectar aquelas em maior risco de desenvolver DM no futuro.

O rastreamento para DMG foi primeiro instituído para detectar mulheres que desenvolveram intolerância à glicose durante a gestação, presumivelmente

por causa de influências do lactogênio placentário, cortisol, somatomedinas e outros hormônios diabetogênicos alterados pela gravidez. O`Sullivan and Mahan propuseram um critério para diagnóstico de diabetes, em 1964, na tentativa de identificar mulheres em risco de desenvolver diabetes nos próximos oito anos. Estes critérios foram adaptados para identificar mulheres em risco de desfechos adversos pré-natais (O'Sullivan and Mahan,1964), (O'Sullivan,1973).

Em 2003, o *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) em uma revisão da literatura existente sobre o DMG, concluiu que as evidências existentes eram insuficientes para recomendar ou contra-indicar rastreamento de rotina para esta condição (US Preventive Services Task Force,2003). Há boas evidências de que o rastreamento associado à dieta e/ou insulina podem reduzir a taxa de macrossomia fetal em mulheres com DMG. No entanto, não há evidências suficientes de que o rastreamento universal possa reduzir importantes desfechos de saúde para as mães e bebês, como cesariana, trauma obstétrico ou neonatal, mortalidade ou morbidade.

Apesar de mais de 30 anos de pesquisas, não há consenso com respeito a vários aspectos relacionados ao DMG, como a necessidade de rastreamento, critérios diagnósticos, tratamento e até mesmo a validade do diagnóstico de DMG como um diagnóstico médico (Jarrett,1993). O *Fourth Workshop-Conference* em DMG (Metzger and Coustan,1998) e a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association,2003), o *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,2000) e o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (American College of Obstetricians and Gynecologist,1994) recomendam rastreamento seletivo para mulheres com idade igual ou maior a 30 anos ou para as mais jovens com fatores de risco. Ainda recomendam rastreamento universal para mulheres de grupos étnicos com relativamente altas taxas de diabetes e DMG (hispânicas, afro-americanas, nativo-americanas, asiáticas do sul e leste, polinésias e descendentes de aborígenes) particularmente quando estas residem em países industrializados. A Organização Mundial de Saúde (OMS), por outro lado, recomenda o rastreamento do diabetes gestacional para todas as gestantes, independente da presença ou não de fatores de risco (World

Health Organization,2003).

No Brasil, na década de 90, foi realizado o Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), um grande estudo com cerca de 6000 gestantes (Schmidt,2001). O Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez também no Brasil (GTDG), embasado neste estudo e em evidências da literatura, em seu Segundo Encontro, recomenda que o rastreamento do DMG deva ser universal e, por questões de baixo custo e validade, sugere o teste de glicemia de jejum, a partir da 20ª semana de gestação, como teste de rastreamento. O ponto de corte sugerido para a classificação de rastreamento positivo é de 85 mg/dl e nestes, o exame diagnóstico recomendado é o teste oral de tolerância com 75 g de glicose. Já o critério para o diagnóstico do DMG é glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dl ou glicemia de 2 horas pós-sobrecarga  $\geq 140$  mg/dl. Na presença de fatores de risco, apesar de glicemia abaixo de 85 mg/dl, o GTDG recomenda repetir o rastreamento no terceiro trimestre (Reichelt,2002).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), também baseada no EBDG, os indivíduos em alto risco para diabetes gestacional incluem mulheres com idade superior a 25 anos, obesas ou com ganho excessivo de peso na gravidez atual, deposição central de gordura corporal, história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, baixa estatura (<1,51 cm), crescimento fetal excessivo, polidrâmnio e hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, além de antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG (Sociedade Brasileira de Diabetes,2005).

O Ministério da Saúde, na terceira edição das Normas Técnicas para Atendimento Pré-natal, recomenda glicemia de jejum universal na primeira consulta e, se a gestante apresentar dois ou mais fatores de risco (os mesmos descritos pela SBD), recomenda repetir a glicemia de jejum na 20ª semana (Ministério da Saúde,1998).

Diferentes estudos apresentam diferentes fatores de risco e orientações quanto à rastreamento. A OMS refere como apresentando alto risco para DMG as mulheres idosas, aquelas com história prévia de intolerância à glicose, com história de ter tido bebês grandes para a idade gestacional (GIG), mulheres de grupos étnicos de alto risco e qualquer mulher que tenha glicemia de jejum ou casual elevada. Recomenda rastreamento para diabetes mellitus entre a 24ª e 28ª semana de gestação e teste oral de tolerância à glicose (TOTG) 75 g como



teste diagnóstico.

Para o USPSTF, as características mais fortemente associadas com o aumento do risco de DMG são: obesidade materna, definida como índice de massa corporal (IMC)  $>25 \text{ kg/m}^2$ , idade  $> 25$  anos, história familiar ou pessoal de DM ou história de DMG em gestação anterior, além de pertencer a grupos étnicos como hispânicos, afro-americanos, ameríndios e asiáticos do sul e leste. De acordo com este Comitê, usando os critérios acima, poder-se-ia identificar 90% de todas as mulheres com risco de desenvolver DM (US Preventive Services Task Force, 2003).

Em resumo, há na literatura consenso quanto ao QUE é DMG. No entanto, as três principais questões a serem respondidas com relação a um programa de rastreamento do DMG ainda estão em aberto: QUEM? COMO? e QUANDO? Com o objetivo de evitar exames desnecessários e deixar de diagnosticar mulheres com potencial risco, é interessante que se tenham bem claros quais são os fatores de risco associados ao DMG para uma determinada população, ou seja, QUEM são as pessoas que deverão ser rastreadas para DMG.

## 2 JUSTIFICATIVA

Vários fatores de risco para o DMG são bem conhecidos e têm ampla literatura a respeito, como a idade, a obesidade e a história familiar de diabetes. Outros fatores são ainda controversos como a altura materna, baixo peso ao nascer (BPN) materno, tabagismo, paridade e raça. Um estudo de base populacional, como uma coorte, que inclua todos os nascimentos que ocorreram durante um ano em uma cidade de porte médio, permite uma boa estimativa da prevalência e dos fatores associados ao DMG nesta população. Além disso, sendo essa coorte futurística, será possível investigar, entre os filhos das mulheres com DMG, alguns desfechos antropométricos associados a essa exposição.

Estimativas do risco associado ao DMG são muito importantes na tomada de decisões quanto à implementação de programas de rastreamento e se estes devem ser seletivos ou universais. O conhecimento dos fatores de risco para DMG é de particular interesse aos serviços de saúde, quer seja para

o planejamento de ações de prevenção primária (prevenção da obesidade, aconselhamento genético) ou de prevenção secundária (rastreamento e uso de dietas hipocalóricas e/ou insulina durante a gestação para os casos diagnosticados). Através do diagnóstico precoce, pode-se diminuir o risco de desfechos negativos durante a gravidez e parto e proteger a saúde atual e futura, tanto da mãe como do recém-nascido (RN). O presente estudo pretende contribuir com o conhecimento científico para a tomada de decisões.

A próxima seção descreve a bibliografia atualmente disponível sobre o tema e o Quadro 1 apresenta um resumo das publicações.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

As bases de dados consultadas foram Medline, Cochrane, Lilacs e PAHO. Os descritores utilizados nas buscas foram: pregnancy diabetes AND age; pregnancy diabetes AND obesity; pregnancy diabetes AND smoking; pregnancy diabetes AND weight gain; pregnancy diabetes AND body mass index; pregnancy diabetes AND abdominal obesity; pregnancy diabetes AND abdominal circumference; pregnancy diabetes AND height; pregnancy diabetes AND hypertension; pregnancy diabetes AND fetal macrosomia; pregnancy diabetes AND race; pregnancy diabetes AND ethnicity; pregnancy diabetes AND educational status; pregnancy diabetes AND risk factors; pregnancy diabetes AND nuclear family; pregnancy diabetes AND fetal death; pregnancy diabetes AND anthropometry; pregnancy diabetes AND offspring; pregnancy diabetes AND child development; pregnancy diabetes AND newborn.

Através das referências dos artigos alcançados foram localizados outros artigos que não foram localizados na base de dados através dos descritores utilizados. Foram buscados também os Consensos de diversas entidades nacionais e mundiais, além de estudos versando sobre a fisiopatologia de diversas associações.

Através desta estratégia foram localizados 2796 resumos. Os critérios utilizados para inclusão de artigos foram: trabalhos em inglês, português, espanhol e francês, estudos em humanos, artigos contendo DMG como desfecho, avaliando os fatores de risco para o desenvolvimento de DMG, e artigos contendo DMG como exposição e tendo como desfecho crescimento e desenvolvimento infantil. A primeira seleção foi feita através da leitura de títulos e resumos. Foram excluídos artigos com estudos em animais e que avaliassem tratamentos do DMG. A partir daí foram buscados 186 artigos.

A revisão da literatura serviu de base para os três artigos da tese. Para o artigo de revisão, serão incluídos apenas os artigos que avaliem DMG como desfecho e analisaram os fatores de risco associados. Até o presente, foram localizados 24 artigos. As demais publicações serviram de base para a elaboração deste projeto e serão utilizadas nos outros dois artigos.

As próximas seções descrevem, inicialmente, as publicações analisadas para o artigo de revisão e, posteriormente, as que avaliaram os efeitos

antropométricos do DMG sobre seus filhos. O Quadro 1 apresenta o resumo dos estudos que serão utilizados para o artigo de revisão.

### **3.1 PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA DMG**

#### **3.1.1 PREVALÊNCIA DE DMG**

A prevalência relatada de DMG varia de menos que 1% a mais de 14% (Hadden,1985), (Sepe,1985), (King,1998), (Schmidt,2000), (American Diabetes Association,2003). A prevalência entre mulheres de baixo risco (brancas, menores de 25 anos e com IMC menor que 25 kg/m<sup>2</sup>), varia de 1,4% a 2,8%, (Moses,1999), (Khine,1999), (Di Cianni,2003) em diversos países. Entre mulheres com alto risco (idade igual ou maior de 25 anos, obesas ou com história familiar de diabetes), na maioria dos países varia de 3,3% a 6,1% (King,1998). No Brasil, o EBDG mostrou uma prevalência de 7,6% para gestantes com mais de 20 anos que procuraram o serviço de assistência pré-natal (Schmidt,2001) (Reichelt,2002). Esta grande variação se deve a influência de características étnicas, raciais, genéticas, comportamentais e culturais, mas também ao fato de não haver uma padronização de testes de rastreamento ou de critérios diagnósticos do DMG. Não há consenso sobre a época de realização do exame de glicemia, se o rastreamento deve ou não ser universal, sobre a dose de glicose a ser usada para o TOTG, o tempo pós-carga para ser coletada a amostra de sangue ou quanto a ponto de corte diagnóstico.

No entanto, a literatura médica concorda que determinadas exposições são fatores de risco ou marcadores de risco para o aparecimento desta condição. Ter filhos com peso ao nascer  $\geq 4$  kg, ter história de abortos, natimortos ou DMG em gestação prévia, ter hipertensão ou pré-eclâmpsia durante a gestação (Reichelt,2002), (Innes,2002), (Yang,2002) são marcadores do risco de diabetes mellitus na gestação subsequente. Os fatores de risco para diabetes mellitus gestacional mais freqüentemente detectados, através de diferentes delineamentos, como estudos de coorte (Jang,1998), (Terry,2003) e casos e controles (Amarin and Akasheh,2001), bem como em diferentes populações, como entre coreanas (Jang,1998), suecas (Terry,2003), jordanianas (Amarin and Akasheh,2001), chinesas (Yang,2002) e italianas (Di Cianni,2003), com forte gradiente biológico (Jang,1998),(Gilbert,1999) são:

maior idade, obesidade e história familiar de diabetes. Este conhecimento é decorrente de estudos já existentes sobre os fatores de risco para DM2.

Nos últimos anos, poucos estudos foram realizados especialmente para avaliar os fatores de risco associados a populações (Kale,2004), (Yang,2002), (Di Cianni,2003, Naylor,1997). A maioria dos estudos recentes em que se encontra a associação entre idade, obesidade e história familiar de DM foram desenhadas com outros objetivos ou foram realizadas com grupos selecionados de indivíduos (Solomon,1997), (Khine,1999), (Berkowitz,1992), (Egeland,2000), (Innes,2002), (Seghieri,2002), (Terry,2003), (Amarin and Akasheh,2001), (Gilbert,1999), (Jang,1998).

### 3.1.2 FATORES DE RISCO PARA DMG

#### 3.1.2.1 IDADE MATERNA

O avanço da idade é um fator de risco de longa data conhecido para o desenvolvimento de DM2, ocorrendo mais altas prevalências em populações idosas. Sendo a população de gestantes uma população jovem seria possível questionar se esta tendência se mantém em populações em idade reprodutiva. A literatura aponta claramente que mesmo para esta população jovem, há um aumento crescente do risco à medida que a idade aumenta independente do IMC e da paridade. Os riscos relativos associados variam de acordo com os grupos estudados e com os ajustes feitos. Mas, pode-se com certeza afirmar que esta associação apresenta forte gradiente biológico e grande força de associação. Na coorte das enfermeiras (Solomon,1997), contemplando mulheres de 25 anos ou mais, o risco ajustado de ter DMG foi duas vezes maior em mulheres com mais de 40 anos, em comparação com as de menor idade. A análise bruta mostrou aumento de 4% (IC95% 2%-6%) no risco de DMG a cada ano de idade acima dos 25 anos. Gilbert *et al* (1999) estudaram as complicações da gestação de mulheres de mais de 40 anos e observaram que estas eram quatro vezes mais prováveis de desenvolver DMG que as mulheres de 20 anos.

Estudo em uma coorte de aproximadamente 10.000 gestantes em Nova Iorque (Berkowitz,1992) para avaliar diferenças raciais, em 1992, encontrou

riscos relativos de 1,42 (IC95% 0,70-2,89); 2,56 (IC95% 1,33-4,91); 2,67 (IC95% 1,40-5,09); 3,81 (IC95% 1,98-7,33) e 6,88 (IC95% 3,42-13,81), respectivamente, para as idades de 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, >40 em relação à <20, quando ajustados somente para as características sócio-demográficas.

Egeland *et al*, em 2000 na Noruega, em uma coorte de dados secundários de aproximadamente 139.000 gestantes, encontraram um odds ratio (OR) para ter DMG de 2,8 (IC95% 1,9-4,3) para mulheres com >30 anos, em relação às mulheres com 20 anos ou menos (Egeland,2000).

Innes *et al*, em estudo de casos e controles realizado em 2002, encontraram que a idade das gestantes dividida em grupos de <17, 17-20, 21-24, >25 anos foi fortemente e positivamente associada ao DMG, com p de tendência linear <0,01, e OR=3,08 (IC 1,77-5,36) na comparação do grupo de menor e maior idade, mesmo após ajustes para fatores socioeconômicos e demográficos (Innes,2002).

Di Cianni *et al*, em 2003 na Itália, encontraram prevalência de DMG de 12,3% para mulheres com mais de 35 anos, significativamente maior, quando comparada à prevalência de 4,8% entre as menores de 30 anos, mesmo após ajustes (Di Cianni,2003).

Já Seghieri *et al* (2002), também na Itália, Yang *et al* (2002), na China, e Lauszus *et al* (1999), na Dinamarca, detectaram diferenças entre as médias de idade das mulheres com DMG e as não diabéticas, sendo significativamente maiores entre as primeiras (Seghieri,2002), (Yang,2002), (Lauszus,1999). Diferenças de médias também foram encontradas em estudo de aproximadamente 9000 gestantes coreanas (Jang,1998), representativas dos estratos socioeconômicos do país e que freqüentavam o pré-natal de um hospital, na década de 90. As mulheres com DMG eram mais velhas do que as que tinham somente rastreamento positivo ao TOTG, mas sem diagnóstico de DMG, e essas, mais velhas do que as que tinham rastreamentos negativos, apontando para piora da resistência insulínica com o aumento da idade.

### 3.1.2.2 OBESIDADE

A resistência insulínica associada à obesidade vem sendo demonstrada em estudos fora da gravidez. Sendo a gravidez um estado fisiológico de resistência insulínica, as mulheres obesas têm maior risco de apresentar intolerância à glicose e diabetes. A associação entre DMG e obesidade tem sido observada em diferentes populações (Ramachandran,1994), (Solomon,1997), (Lauszus,1999), (Yang,2002), (Di Cianni,2003). Este achado tem sido demonstrado repetidamente, através de diversos estudos, sendo independente da idade. Estudo na Universidade de Yale com 632 adolescentes (<19 anos) grávidas (Khine,1999) encontrou IMC pré-gestacional >27,3 kg/m<sup>2</sup> como único fator de risco associado ao DMG. O aumento de peso na adolescência como fator de risco para o DMG futuro também foi encontrado no estudo das enfermeiras (Solomon,1997). Ter alto IMC aos 18 anos de idade associou-se ao risco de ter DMG em mulheres com mais de 25 anos.

Os estudos que investigaram obesidade como fator de risco mostraram grande força de associação tanto quando avaliaram diferenças de médias de peso (Jang,1998), (Seghieri,2002), (Yang,2002), como quando utilizaram o peso como variável categórica (Di Cianni,2003).

A relação dose-resposta esteve presente em todos os estudos que usaram variáveis categóricas ordinais (Solomon,1997), (Khine,1999), (Innes,2002), (Di Cianni,2003). Innes *et al* (2002) encontraram aumento do risco de DMG com aumento do IMC pré-gestacional quando dividiram as mulheres em quartís. O teste de tendência linear foi significativo na análise ajustada para peso ao nascimento e idade gestacional materno, com riscos maiores naquelas mulheres com IMC >26,7 kg/m<sup>2</sup> (Innes,2002). Solomon *et al* (1997) encontraram RR de 2,90 (IC95% 2,15-3,91) para mulheres com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> comparadas com as de IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>, mesmo após ajustes para idade, história familiar de DM, paridade, etnia e nível de atividade física pré-gestacional (Solomon,1997). Risco semelhante foi encontrado por Di Cianni *et al*, em 2003 na Itália (Di Cianni,2003).

A associação encontrada entre DMG e obesidade também tem sido demonstrada para sobrepeso. Estudos como o de Cnattingius *et al* (1998), na Suécia, e de Baeten *et al* (2001), nos EUA, foram desenhados para avaliar a

associação entre peso pré-gestacional e o risco de desfechos negativos para o feto e mãe (Cnattingius,1998), (Baeten,2001). Esses autores encontraram risco aumentado para DMG nas gestantes obesas e com sobrepeso.

Esta avaliação não tem sido limitada somente à avaliação de IMC, mas também de peso pré-gestacional. Berkowitz *et al* (1992) e Yang *et al* (2002) encontraram, respectivamente, maior prevalência de DMG em mulheres com maior peso pré-gestacional e maior média de peso pré gestacional em mulheres que apresentaram DMG (Berkowitz,1992), (Yang,2002). Similar associação foi encontrada para IMC.

O ganho de peso pré-gestacional também foi avaliado. No estudo das enfermeiras, (Solomon,1997) além dos riscos associados a maiores IMC pré-gravídicos e alto IMC aos 18 anos, também foi encontrada associação com ganho de peso entre os 18 anos e o momento da coleta (amostra de mulheres com  $\geq 25$  anos e média de idade de 31 anos). O risco aumentou diretamente com a quantidade de peso ganho. Mulheres que ganharam 20 kg ou mais tiveram um risco de 3,56 (IC95% 2,70-4,69) para DMG, mesmo após ajuste para IMC aos 18 anos e outros potenciais confundidores.

Por outro lado, a reversibilidade desta associação foi estudada em uma coorte de dados secundários, (Glazer,2004) em mulheres obesas (> 90 kg), com o objetivo de avaliar se a perda de peso entre as gestações diminuía o risco de DMG. Esse estudo encontrou diminuição de 40% no risco para as mulheres que emagreceram aproximadamente 5 kg entre as gestações. Estudos para DM2 (Knowler,2002) já haviam demonstrado que pequenas mudanças de peso podem modificar o risco para ocorrência de DM2. No estudo das enfermeiras, (Solomon,1997) por outro lado, os autores não encontraram uma significativa redução do risco de DMG associada à perda de peso desde os 18 anos de idade.

### 3.1.2.3 HISTÓRIA FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS

A história familiar de DM também é um dos fatores de risco clássicos para DMG, com farta literatura a respeito. Berkowitz *et al* (1992) encontraram, na heterogênea população de Nova Iorque, um risco 55% maior de ter DMG nas gestantes com história familiar de DM (IC95% 1,22-1,95) (Berkowitz,1992).



Jang *et al* (1998), estudando as coreanas, e Di Cianni *et al* (2003), as italianas, encontraram que a frequência de história familiar de diabetes mellitus foi duas vezes maior no grupo de DMG do que no de rastreamento negativo (Jang, 1998), (Di Cianni, 2003). Já Yang *et al* (2002), estudando as chinesas, encontraram OR maiores (OR 3,46; IC95% 2,43-4,93) para o desenvolvimento de DMG em quem tinha história de DM na família (Yang, 2002). Achados interessantes foram os de Egeland *et al* (2000), na Noruega, que encontraram forte associação entre história materna de DMG e DMG da filha (OR 9,3; IC95% 4,1-21,1), após ajuste para idade e paridade maternas (Egeland, 2000). O achado foi semelhante ao de Innes *et al* (2002), nos EUA, que encontraram que mulheres nascidas de mães cuja gravidez foi complicada por DMG apresentaram OR=3,58 (IC95% 1,07-12,01) para desenvolver DMG na sua primeira gestação (Innes, 2002). Levando-nos a pensar que ao se considerar a história familiar de DM, deve-se pensar não somente no aspecto genético, mas também no ambiente intra-útero. Na coorte das enfermeiras, (Solomon, 1997) na análise multivariada, ter mãe, mas não pai com DM, associou-se com significativo aumento de DMG (1,90; IC95% 1,49-2,42). Ter ambos os pais com DM aumentou o risco relativo em um ponto percentual. Resultado semelhante foi encontrado por Martin *et al* (1985) que relataram altas prevalências de diabetes entre as mães e não pais de mulheres com DMG (Martin, 1985).

Dentro da teoria da multicausalidade, existem outros fatores de risco menos estudados, mas possivelmente associados ao aparecimento de DMG. Poucos estudos foram desenhados especificamente para avaliar sua associação com o DMG, entre eles: baixo peso ao nascer materno, baixa estatura, maior razão cintura-quadril e tabagismo. Outros fatores para os quais há plausibilidade de associação causal com DMG são geralmente coletados nos estudos como variáveis confundidoras, entre eles: nível socioeconômico baixo, menor escolaridade, maior paridade, excessivo ganho de peso na gestação e inatividade física.

#### 3.1.2.4 NÍVEL SOCIOECONÔMICO/ESCOLARIDADE

Numerosos estudos encontraram associação inversa entre DM2 e *status*

socioeconômico (Brancati,1996), (Robbins,2001), (Cuasay,2001). Mas, apesar da epidemiologia destas duas condições serem similares não se sabe se os fatores socioeconômicos podem ser fatores de risco para DMG. Determinados fatores de risco como nascer com baixo peso, ter menor altura e maior peso durante o desenvolvimento são mais freqüentes entre populações mais pobres e com menor escolaridade e são descritos como fatores de risco independentes de DM. É possível que a associação entre baixo nível socioeconômico e DMG possa ser mediada por estas variáveis. Assim, o uso de modelo de análises não hierarquizadas pode ser a razão pela qual, equivocadamente, os fatores socioeconômicos e a escolaridade sejam pouco investigados como fatores de risco para DMG (Victora,1997).

Em alguns estudos, conduzidos em países desenvolvidos, o nível econômico é medido pelo acesso aos planos de saúde pagos. Innes *et al* (2002), ao estudarem a associação de peso ao nascer com DMG, no estado de Nova Iorque, não encontraram associação entre desenvolvimento de DMG e seguro privado pago ou público ou situação de emprego da mãe durante a gestação (Innes,2002). No entanto, encontraram associação inversa entre nível educacional e DMG, após ajuste para outros fatores demográficos e socioeconômicos. Já Berkowitz *et al* (1992), estudando um hospital de referência que atendia populações com situação socioeconômica diversa, nos EUA, encontraram maior prevalência de DMG nas mulheres que freqüentaram o serviço público, em relação às que freqüentaram a clínica privada (Berkowitz,1992). Estudo realizado na Itália (Bo,2002) encontrou que o maior nível de educação materna associou-se com um menor risco de DMG (OR=0,61 IC95% 0,4-0,9), em relação ao nível primário. Quando classificaram por profissão, as donas de casa com nível primário de educação tiveram OR=1,87 (IC 95% 1,1-3,2) e as operárias, OR=1,73 (IC95% 1,1-2,9), em relação às executivas, mesmo após ajuste para idade, IMC, altura, história familiar de DM2 e gravidez prévia. Por outro lado, Yang *et al* (2002), ao estudarem a população de chinesas, não encontraram associação com escolaridade e tampouco com renda domiciliar média (Yang,2002). Devido aos resultados ainda controversos, pode ser mais elucidativo estudar esta associação em um país onde existem grandes diferenças entre os portadores das maiores e menores rendas, pois poderia mais facilmente evidenciar a

possível ocorrência desta associação.

### 3.1.2.5 PESO AO NASCIMENTO

A associação entre baixo peso materno ao nascer e DMG começou a ser discutida baseada nos estudos de Barker *et al* ou estudos da hipótese da origem fetal, ou seja, que a suscetibilidade a doenças crônicas poderia ser programada intra-útero (Barker,1993). Estudos de vários países têm demonstrado a associação inversa entre peso ao nascimento e o risco tardio de DM2 (Rich-Edwards,1999), (Law,1996), (Phillips,1998), resistência insulínica (Phillips,1998), (Mi,2000) e outros fatores da síndrome metabólica (Law,1996), (Phillips,1998), (Mi,2000). Mas, outros estudos têm encontrado resultados diversos.

Estudos da associação entre DMG e BPN assim como os estudos com DM2 apresentam resultados conflitantes. Plante *et al*, em 1998, realizaram uma análise utilizando uma coorte de dados secundários através de registros de nascimentos da Pensilvânia, no qual ligaram as informações do registro de nascimento da gestante com dados de paridade das mesmas. A análise final foi com dados de 6550 mulheres. As mulheres que foram “pequenas para a idade gestacional (PIG)” tinham um risco de quatro vezes de apresentarem DMG, sendo maior nas brancas do que nas negras (Plante,1998).

Em 2000, o mesmo grupo analisou a mesma população, porém com idade de 24 a 26 anos, utilizando a mesma metodologia. Analisando os partos de 1999 e 2000, não houve significância estatística, embora houvesse uma tendência inversa em relação ao peso de nascimento e DMG futura. Ao comparar os dois estudos, os autores observaram, na segunda amostra, um menor número de gestantes que nasceram PIG (Plante,2004). Tal achado poderia indicar que algum risco não medido fizesse com que as mulheres que foram PIG engravidassem menos aos 25-26 anos de idade. Outra crítica que poderia ser feita ao segundo estudo é que, na análise, não foram separadas as mulheres que nasceram com peso adequado para a idade gestacional das que foram GIG, tornando possível a inclusão de crianças GIG junto com as de peso adequado para a idade gestacional (AIG). Crianças GIG poderiam indicar DMG das suas mães e, portanto o maior risco de diabetes secundários à história

familiar de diabetes mellitus ou a efeitos do DMG intra-útero. Estudos realizados com as índias Pima, do Arizona, (McCance,1994), mostraram associação em formato de “U”, sendo que mães com baixo peso ao nascer e alto peso ao nascer apresentaram risco aumentado para DM. A associação com alto peso, no entanto, perdeu a significância após controle para história familiar de DM.

Em 1999, Moses *et al* realizaram um pequeno estudo na Austrália no qual foram selecionados gestantes encaminhadas para uma clínica de pré-natal e que haviam nascido em um hospital da cidade que atende 50% dos partos. As informações do nascimento da gestante foram localizadas no livro de registros de nascimentos deste hospital. As médias de peso ao nascer dos grupos com DMG e sem DMG não apresentaram diferenças significativas. Mas, esse estudo não considerou separadamente as que nasceram PIG das que foram GIG, nem controlou para história familiar de DM. A análise bivariada entre média de glicemia pós-carga, naquelas com diagnóstico de DMG, e o seu peso ao nascimento, dividido em categorias (PIG, AIG, GIG), mostrou um formato de U entre pequeno, adequado e grande ao nascimento, com relação aos níveis de glicose após 2 horas. Entre as mulheres diagnosticadas com DMG, o nível de glicose pós-prandial foi maior entre as PIG do que entre as AIG, o que poderia sugerir uma maior resistência insulínica entre as mulheres nascidas pequenas, mas a associação não alcançou significância estatística (Moses,1999).

Já em 2000, Egeland *et al* estudaram registros médicos de nascimentos na Noruega, formando uma grande coorte retrospectiva (138.714 gestantes) com dados secundários de mulheres nascidas de 1967-1984 e que tiveram filhos entre 1988-1998. Este estudo mostrou uma significativa tendência inversa de DMG em relação ao peso ao nascimento e peso para idade gestacional com OR=1,8 (IC95% 1,1-3,0) para mulheres com peso ao nascimento < 2500g, em relação às nascidas com 4000- 4500g (OR=1,0). As gestantes nascidas com PN > 4500g apresentaram OR=1,5 (IC95% 0,8-2,9). Semelhantes achados foram encontrados para peso para idade gestacional. Ou seja, ter baixo peso ao nascimento e/ou ser PIG aumentavam o risco de DMG. As análises foram ajustadas para história materna de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão, placenta abrupta, idade da gestante, paridade além de

idade e paridade da mãe da gestante por ocasião do nascimento desta (Egeland,2000).

Mais tarde, em 2002, Innes *et al*, realizaram um grande caso-controle, com dados secundários de duas fontes do departamento de saúde dos EUA. A amostra foi constituída de aproximadamente 23.000 mulheres gestantes que completaram a primeira gravidez no estado de Nova Iorque, entre 1994 e 1998, e que nasceram neste estado a partir de 1970.

Foram selecionados 440 casos com diagnóstico de DMG baseados no CID 9 e os controles foram todas as gestações remanescentes. Com relação ao peso ao nascimento, a análise bruta mostrou formato em “U”. Mas, após ajuste para outros fatores, entre eles IMC e DM materna, a associação entre peso > 4000 g e DMG não foi mais significativa, como também demonstrado em outros estudos já citados. As análises ajustadas reforçaram a relação dose-resposta inversa e aumentaram a magnitude da associação entre baixo peso ao nascimento e o risco de DMG (< 2000 g, OR= 4,23 IC 95% 1,55 e 11,51, em relação às nascidas com 3500-3990 g). A associação inversa entre peso ao nascimento e DMG foi tão forte entre as mulheres nascidas pré-termo como entre as nascidas a termo. Este estudo parece ser o primeiro a demonstrar uma forte relação dose-resposta entre o crescimento fetal relativo e o risco de DMG. Além disso, mulheres nascidas de gestações cujas mães sofreram complicações na gravidez tiveram OR 45% maior para ter DMG na sua própria gravidez. As variáveis analisadas incluíram crescimento intra-útero, peso ao nascimento e outras variáveis experimentadas pela gestante no próprio nascimento como, gestação multifetal, ordem de nascimento, idade materna, nível de educação dos pais no momento do nascimento, eclampsia, hipertensão, diabetes, doença cardíaca e renal, ruptura de placenta e placenta prévia. Os fatores de risco da gestante atual foram os socioeconômicos e demográficos, idade gestacional de início do pré-natal, uso de álcool na gestação, tabagismo, altura, índice de massa corporal pré-gravidez e ganho de peso na gestação. A análise foi realizada através da regressão logística múltipla utilizando diferentes modelos (Innes,2002).

Em 2002, na Itália, Seghieri *et al* analisaram 604 grávidas encaminhadas para diagnóstico de DMG por apresentarem alteração de glicemia ao rastreamento ou fatores de risco para DMG. Após ajuste para idade, paridade,

história familiar de DM, peso e IMC pré-gestacional, o Odds Ratio de ter DMG foi duas vezes maior em mulheres com peso ao nascimento < 2600 g, comparadas às de maior peso (OR=1,89; IC95% 1,09-3,29). (Seghieri,2002).

Outro estudo foi realizado em Malta, (Savona-Ventura and Chircop,2003) com 162 gestantes diagnosticadas com DMG, de 1996-2001, e que tinham informação para peso ao nascimento e história familiar de DM. Estes dados foram comparados com dados da população geral através de estudos feitos nesta mesma população em 1965 e 1981. Pesos ao nascimento <2000g e >4500g apresentaram, respectivamente, RR de 2,79 e 2,73, em relação ao peso normal e foram estatisticamente diferentes. Como nos estudos anteriores, a associação encontrada entre macrosomia ao nascimento e DMG acontece particularmente em associação com história familiar de diabetes e, especialmente, a história materna de diabetes.

#### 3.1.2.6 ALTURA

Estudos em populações não grávidas demonstraram associações entre baixa estatura, intolerância à glicose e DM2 (Brown,1991), (Jarrett,1993), independentes da idade (Sayeed,1997), (Pan XR,1997), (Pan,2001), (Mooy,1995), (Stanner,1997), do IMC (Sayeed,1997), (Pan,2001), (Mooy,1995), (Stanner,1997) e da desnutrição intra-útero (Stanner,1997). Recentes estudos têm pesquisado a associação entre altura e DMG.

Jang *et al* em 1998 estudaram, na Coréia, uma coorte de gestantes com 24-28 semanas de gestação, que procuraram o serviço pré-natal de um hospital comunitário, que recebia diversos grupos socioeconômicos, na área metropolitana de Seul. Após teste de rastreamento, as gestantes foram classificadas como rastreamento negativo, positivo não-DMG (rastreamento positivo não confirmado) e DMG. O estudo encontrou que a altura das gestantes associou-se inversamente com o diagnóstico de diabetes. A média de altura diminuiu progressivamente entre os grupos de rastreamentos negativos, positivos não-DMG e DMG, com diferença estatisticamente significativa. Resultados concordantes foram encontrados no mesmo estudo quando foram estratificados em quartís de altura e as glicemias analisadas após ajuste para idade e IMC. As médias de glicemia foram mais altas no

menor quartil de altura e diminuíram significativamente à medida que a altura aumentou. Os autores ainda analisaram a associação entre DMG e quartís de altura após ajuste para idade e IMC. A altura <157cm mostrou OR=2,04 (IC95% 1,37-3,03); 159 cm, OR=1,50 (IC95% 0,91-2,46); 162 cm, OR=1,15 (IC95% 0,66-2,03); em relação ao grupo  $\geq 1,63$ , tomado como referência;  $p < 0,001$ ). A associação permaneceu mesmo após ajustes para idade, peso e IMC pré-gestacional, história familiar de DM, paridade e ganho de peso na gestação (Jang,1998).

No mesmo ano, Anastasiou *et al* avaliaram uma coorte de 2772 gestantes gregas encaminhadas para um serviço de diabetes, para rastreamento, de 1990 a 1996 (Anastasiou,1998). O critério utilizado para diagnóstico foi o do *National Diabetes Data Group* (NDDG). Na análise bivariada, a média de altura encontrada entre as gestantes com DMG foi significativamente menor do que as gestantes sem DMG. Tal achado confirmou-se mesmo após estratificação por peso, escolaridade materna e efeito de coorte (National Diabetes Data Group,1979).

Branchtein *et al*, em 2000, estudaram uma coorte de 4973 gestantes maiores de 20 anos, com 21-28 semanas de gestação, sem história de DM e que consultaram unidades de cuidados pré-natais, em seis capitais brasileiras, no período de 1991 a 1995. Na análise bruta, a prevalência de DMG diminuiu com aumento da altura materna. Associação inversa também foi encontrada quando analisadas as médias de glicemias 1 hora e 2 horas pós-carga com altura categorizada. A regressão logística mostrou que as mulheres mais baixas (< 151 cm) tinham 60% de aumento no OR de ter DMG, quando comparadas com o quartil mais alto, independentemente da clínica pré-natal de origem, idade, obesidade, história familiar de DM, educação, cor da pele, circunferência da cintura, paridade, DMG em gestações prévias, temperatura ambiental e idade gestacional (Branchtein,2000).

Yang *et al* em 2000, estudaram as mulheres chinesas e encontraram diferenças significativas entre as médias de altura de gestantes não diabéticas e diabéticas, sendo que ter alta estatura protegia as mulheres para o desenvolvimento de DMG, com OR=0,96 (IC95% 0,93-0,99  $p < 0,008$ ) (Yang,2002).

Di Cianni *et al* (2003), em estudo representativo da população italiana,

encontrou riscos de desenvolver DMG duas vezes maiores para as mulheres com menos de 155 cm, em comparação às de 170 cm, mesmo após ajustes (p 0,02) (Di Cianni,2003).

Innes *et al*, em 2002, em população americana, encontrou associação entre altura dividida em quartis de centímetros: <160, OR=1,76 (IC95% 1,25-2,46); 160-165, OR=1,53 (IC95% 1,11-2,10); 165-167,6, OR=1,15 (IC95% 0,82-1,61); e > 167,7 OR=1,00, mesmo após ajuste para variáveis perinatais (Innes,2002).

Os fatores determinantes de altura envolvem fatores genéticos, nutricionais, hormonais e ambientais. O peso ao nascimento tem implicações quanto ao crescimento na infância. O crescimento durante a infância precoce pode ser uma continuidade do crescimento fetal. Resguardando as questões genéticas e hormonais, a nutrição fetal e infantil é um importante determinante da altura na idade adulta. A plausibilidade da associação entre baixa estatura e DMG pode vir das mesmas teorias da hipótese da origem fetal.

### 3.1.2.7 RAZÃO CINTURA-QUADRIL E PERÍMETRO ABDOMINAL

A deposição central de gordura medida pela razão cintura-quadril, assim como pela circunferência da cintura, tem sido reconhecida como medida de risco para DM2 e síndrome metabólica. Alguns estudos encontraram a associação entre a razão cintura quadril e DM tanto fora como durante a gestação.

Ward *et al*, encontraram associação entre anormalidades da função das células beta do pâncreas, ação da insulina e distribuição de gordura em mulheres com história prévia de DMG (Ward,1985). Já o estudo de Zhang *et al* (1995), mostraram medidas maiores de razão cintura quadril antes da gestação entre as mulheres que desenvolveram DMG (Zhang,1995).

Branchtein *et al* (1997) identificaram a razão cintura quadril e o perímetro abdominal, medidos durante a gestação, como fatores independentemente associados com tolerância à glicose gestacional. Segundo estes autores, a medida do perímetro abdominal parece se relacionar melhor com a intolerância à glicose do que a razão cintura quadril (Branchtein,1997).

Através da revisão da literatura percebe-se que poucos estudos



avaliaram esta associação, possivelmente pela dificuldade da padronização da medida de circunferência abdominal, especialmente durante a gestação.

### 3.1.2.8 TABAGISMO

Alguns autores encontraram associação positiva entre tabagismo e os marcadores de risco para o desenvolvimento de DM2 (HbA1c, hiperinsulinemia e resistência insulínica), (Modan M HH,1985), (Sargeant,2001), (Gunton,2002), (US Department of health and human services,2001), além de associação com DM2 propriamente dita. Esta associação, no entanto, é passível de muitos fatores de confusão (Perry,2001).

A associação entre fumo e DMG foi menos estudada e ainda permanece incerta. As definições de tabagismo na literatura não são padronizadas, tornando difícil a comparação entre os estudos.

Estudo transversal realizado na Escandinávia (Zaren,2000), com gestantes, mostrou que fumar > 10 cigarros por dia na gestação afeta a homeostase da glicose. Na coorte das enfermeiras, (Solomon,1997) foi encontrado um aumento de 40% no risco de DMG entre as fumantes, comparadas às não fumantes. Neste estudo, o diagnóstico de DMG foi auto-referido e a definição de tabagismo consistiu em fumar antes da gestação.

Yang *et al* em 2002, definiram como não fumante (nenhum ou ocasional) e fumante (fumar um ou mais cigarros diariamente) e encontraram OR altos (3,46; IC95% 2,43-4,93) associados ao tabagismo (Yang,2002).

Goldman *et al* (1967), encontraram diferença entre as médias de glicemia pós-teste de tolerância à glicose, sendo maior entre as fumantes, embora não tenha sido controlado para idade, IMC e idade gestacional, deixando na época a dúvida se esta associação não seria, de fato, confusão de outros fatores (Goldman and Schechter,1967).

Outros estudos transversais não encontraram esta associação, como o estudo em 1992 de Berkowitz *et al*, na maternidade de Nova Iorque, e o de Heckbert *et al*, realizado em 1988 no estado de Washington (Berkowitz,1992, Heckbert,1988). Da mesma forma, uma grande coorte com dados secundários, que avaliou cerca de 210 mil gestantes, na Suécia, utilizando registros de nascimentos do *Swedish Birth Registry* (Terry,2003) ou o estudo de casos e

controles realizado em 2002 por Innes *et al*, em Nova Iorque, também não encontraram associação (Innes,2002).

Estas diferenças nos resultados podem dever-se a baixo poder, diferenças nos métodos diagnósticos, diferentes definições da exposição, diferentes durações e intensidade do tabagismo, além de diferentes ajustes para variáveis confundidoras. Mudanças no hábito em decorrência da gestação ou informação errônea da condição de fumante, já que os riscos do fumo relacionados à gravidez são bastante conhecidos, também poderiam ser fontes de viés. A heterogeneidade das populações estudadas, a falta de coleta, em alguns casos, de potenciais fatores de confusão conhecidos e o efeito de outros, não conhecidos, também pode haver conduzido a resultados diferentes. São necessários mais estudos prospectivos, com tamanho de amostra suficiente, para contemplar os possíveis fatores de confusão. Se confirmada a associação, será importante determinar se este efeito é reversível ou não.

### 3.1.2.9 PARIDADE

A associação existente entre paridade e diabetes está fortemente ligada à obesidade e à idade. Mulheres com maior paridade freqüentemente são mais velhas e mais obesas. A obesidade é intermediária na cadeia causal entre paridade e DMG, sendo provavelmente através desta variável que ocorra esta associação. Mas, a idade provavelmente aja como fator de confusão. Portanto, nenhum estudo que avalie paridade poderia deixar de ajustar para idade. Mas, ajustes para IMC poderiam diminuir a força desta associação.

No estudo de Egeland *et al* (2000) após ajuste para idade, foi encontrado OR (intervalo de confiança de 95%) para mulheres com dois, três e quatro ou mais partos, comparados com apenas um parto, de respectivamente, 1,5 (IC95% 1,2-1,9), 1,9 (IC95% 1,4-2,5) e 3,3 (IC95% 2,1-5,1) (Egeland,2000). Kumari *et al* (2002) estudando grandes múltiparas, em um local economicamente estável (Emirados Árabes) encontraram que mulheres com paridade de 10 ou mais tinham maior incidência de DMG. Quando estratificados para idade que estas gestantes eram também as mais idosas (Kumari and Badrinath,2002).

Jang *et al* (1998) e Di Cianni *et al* (2003) encontraram que a proporção

de mulheres com paridade maior que dois foi mais alta no grupo com DMG do que nos outros grupos, com significância estatística. Mas, ambos perderam a significância após controle para idade, IMC pré-gestacional, altura, história familiar de DM e ganho de peso na gestação (Jang,1998), (Di Cianni,2003).

Para Berkowitz *et al* (1992), na análise bivariada, a prevalência de DMG aumentou com a paridade, sendo os riscos relativos para dois, três e mais de quatro filhos, em relação à primigesta, respectivamente 1,14 (IC95% 0,88-1,50), 1,71 (IC95% 1,25-2,34) e 2,17 (IC95% 1,57-3,00) (Berkowitz,1992). Lauszus *et al* (1999), na análise bruta, encontraram maiores números médios de filhos nas mulheres que apresentaram DMG. Estudar esta associação utilizando uma análise hierárquica poderia mostrar a verdadeira força de associação existente entre a maior paridade e o risco de desenvolver DMG (Lauszus,1999).

#### 3.1.2.10 RAÇA OU ETNIA

A observação de que determinados grupos raciais e étnicos apresentam maior frequência de DM e DMG estimulou realização de estudos que objetivassem avaliar a contribuição das diferenças raciais ou étnicas nestas prevalências. O estudo realizado por Berkowitz *et al*, no início dos anos 90, foi um dos primeiros a analisar esta associação. Neste estudo, foi analisada uma coorte de 10.187 mulheres que realizaram pré-natal e parto em um hospital de Nova Iorque que recebe gestantes de diferentes etnias e níveis socioeconômicos (Berkowitz,1992). A população foi dividida nos seguintes grupos raciais: branco, preto, hispânico, oriental e outros (originários da Índia Subcontinental e Oriente médio). A prevalência global de DMG foi 3,2%. A frequência de DMG foi mais baixa nas gestantes brancas, seguidas das pretas, hispânicas, orientais e mulheres classificadas como "outras". Para as hispânicas, somente as que nasceram fora dos EUA tinham elevadas frequências, especialmente as nascidas em Porto Rico. A associação foi mantida após ajuste para clínica em que consultou (o que poderia ser uma proxy do nível socioeconômico), idade, peso e outros fatores de risco.

O estudo realizado por Berkowitz *et al* levanta uma polêmica com relação ao risco que advém da aculturação ou mudanças de hábitos e

comportamentos de populações imigrantes. Estudos realizados na Austrália, em 1991 (Beischer,1991) e 1996, (Yue,1996) e Inglaterra, em 1992 (Dornhorst,1992), reforçam estes achados, mostrando que o DMG é mais comum entre populações imigrantes, principalmente se oriundos de grupos étnicos ou raciais minoritários.

Estudo mais recente (Kieffer,1999), também nos EUA, investigou o impacto da natividade na prevalência do DMG, entre quinze grupos étnicos e raciais, durante 1994 e 1996. A prevalência global de DMG foi de 2,5%. As prevalências mais altas de DMG foram relatadas entre mães indianas nascidas fora dos EUA (6,5%). Nascer fora dos EUA e imigrar aumentavam a probabilidade de ter DMG. Em parte, esta associação era explicada pela idade da mãe. As gestantes imigrantes eram mais idosas. Mas, a associação significativa entre vários grupos raciais e étnicos permaneceu mesmo após ajustes para idade e outros fatores sócio-demográficos, especialmente para as imigrantes indianas, pretas não-hispânicas nascidas nos EUA e as oriundas das Filipinas, Porto Rico, América Central e do Sul nascidas fora dos EUA.

Apesar da importância deste resultado para a saúde pública dos EUA, no que se refere às políticas de cuidados aos imigrantes, não foi possível no estudo avaliar alguns confundidores, importantes para o DMG, como obesidade e variáveis socioeconômicas. Innes *et al* quando estudaram gestantes no estado de Nova Iorque em 2002, não encontraram associação entre DMG e diferenças raciais ao dividirem a população amostral em grupos de: “brancas não-hispânicas”, “pretas”, “hispânicas” e “outras não-brancas”. Mas, encontraram prevalência de 3,00% nas gestantes “outras não-brancas” e 1,97% nas “brancas não-hispânicas”, tomadas como referência. Talvez o pequeno número de gestantes diabéticas nesta população (10 gestantes com DMG outras não brancas) impedisse que se alcançasse significância estatística para esta associação (Innes,2002).

Dornhorst *et al*, encontraram a origem étnica como mais forte preditor de DMG do que a idade, o IMC ou a paridade, com riscos de 7,6 ( IC95% 4,1-14,1) para as mulheres do sudoeste asiático e 11,3 (IC95% 6,8-18,8) para indianas que viviam em Londres (Dornhorst,1992). Diferenças raciais claras também foram encontradas no estudo das enfermeiras, no qual mulheres que relataram ser afro-americanas, hispânicas ou ter etnia asiática tinham significante

aumento do risco para DMG, quando comparadas com as brancas, mesmo após ajuste para IMC (que foi maior entre as afro-americanas e hispânicas), idade (maior nas asiáticas) história familiar de DM, nível de atividade física e paridade. Sendo este estudo feito em uma coorte de mulheres de mesma categoria profissional, houve de certa forma, um controle, por restrição, para fatores socioeconômicos (Solomon,1997).

É interessante observar que as prevalências mais altas encontradas entre grupos étnicos foram observadas em estudos realizados em populações de imigrantes para países ocidentais. Em estudos feitos nas populações de origem, as prevalências encontradas são mais baixas do que as dos países ocidentais. Ramachandran *et al* em 1994, encontraram prevalências de 1,19% e 0,56% para DM e DMG, respectivamente, na população indiana que estudaram na Índia (Ramachandran,1994). O mesmo foi encontrado para populações chinesas (Lee,1996), (Yang,2002). O estudo realizado por Yang *et al*, em 2002 na China, apesar de ser representativo da população chinesa, era formado por mulheres com baixo risco para DM pois as gestantes eram jovens (88% < 30 anos), primigestas (98%), magras (16% sobrepeso, 6,5% obesas), 8,33% tinham história familiar de DM e fumavam pouco (0,18%) (Yang,2002). Mas, a prevalência de DM, tanto na China como em outros países orientais, está aumentando, devido às adaptações ao estilo de vida moderno, que surgiram com o desenvolvimento econômico nos últimos anos (Pan XR,1997).

Além da questão da mudança do estilo de vida, questões ligadas ao preconceito também devem ser levadas em conta. As emoções também têm influência na função metabólica. O estresse emocional leva a um aumento da produção de cortisol e outros hormônios hiperglicemiantes, além de ativação dos elementos pró-inflamatórios do sistema imune inato e alterações do sistema nervoso simpático. Black *et al*, em 2003 estudando populações negras com racismo internalizado, demonstraram que estes indivíduos tinham maior estresse, ansiedade e depressão, resultando em distúrbios do metabolismo dos carboidratos (Black,2003). Observações semelhantes surgiram de estudos com nativos, como os Índios Pima do Arizona, conhecidos por terem alta prevalência de DM e DMG.

Assim, nos países do primeiro mundo, o maior risco de DM e DMG entre diferentes grupos étnicos pode estar justificado por mudanças no estilo de vida,

por ser uma população mais velha e por sofrerem preconceitos.

No Brasil, poder-se-ia supor que a associação da raça negra com o DMG estivesse ligada ao fato de o negro pertencer a um nível econômico mais baixo, com tradição de menor escolaridade e conseqüente falta de esclarecimento quanto aos fatores de risco para esta doença.

### 3.1.2.11 GANHO DE PESO DURANTE A GESTAÇÃO

O ganho de peso na gravidez deve ser suficiente para garantir a nutrição do bebê e não aumentar os riscos e conseqüências do baixo peso (mortalidade infantil, retardo mental, incapacidades etc.) e do alto peso ao nascer (distócia de ombro, traumas obstétricos e obesidade), assim como evitar obesidade e diabetes mellitus materno e suas conseqüências. No início do século passado, os obstetras americanos restringiram o ganho de peso durante a gravidez para 6,8 kg, com o objetivo de evitar toxemia, dificuldades no parto e sobrepeso. Esta política de restrição foi abandonada quando observaram que as altas taxas de mortalidade infantil, retardo mental e malformações vistas nos EUA poderiam ser função do baixo peso ao nascer (Shaw,2001). Após muitas discussões a respeito na segunda metade do século passado, em 1990, o *Institute of Medicine* (IOM) da Academia Nacional de Ciências Norte Americana publicou um relatório confirmando a forte associação entre ganho de peso e tamanho da criança e forneceu as recomendações para ganho de peso na gestação, de acordo com o IMC pré-gestacional. Estas recomendações são conforme a Tabela 1 abaixo (Institute of Medicine (IOM),1990).

**Tabela 1** Ganho de peso recomendado em mulheres grávidas, de acordo com IMC pré-gestacional (Kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>

<b>Categoria de IMC (peso kg/altura m<sup>2</sup>)</b>	<b>Ganho de peso recomendado (Kg)</b>
Baixo (IMC < 19,8)	12,5-18,0
Normal (IMC-19,8-26,0)	11,5-16,0
Alto (IMC >26,0-29,0)	7,0-11,5
Grande obesas (IMC > 29,0)	≥ 6,0

<sup>1</sup>*Institute of Medicine* (IOM), 1990

Estudos posteriores indicaram maior risco de baixo peso e nascimento pré-termo com ganhos de peso abaixo destas recomendações (Scholl,1995), (Shaw,2001) e maior risco de macrosomia, partos cesáreos e retenção de peso pós-parto, quando o ganho de peso era superior ao recomendado (Cogswell,1995).

No Brasil, os problemas de obesidade e excessivo ganho de peso gestacional coexistem com desnutrição e insuficiente ganho de peso gestacional. No EBDG, foram encontradas altas prevalências de sobrepeso (22,3%) e obesidade (6,6%), de acordo com os critérios da OMS, em comparação com baixo peso (6,0%), entre mulheres que receberam cuidado pré-natal através do SUS, em seis capitais brasileiras (Bertoldi Nucci,2001).

A SBD coloca como fator de risco para diabetes mellitus gestacional o ganho excessivo de peso (Sociedade Brasileira de Diabetes,2005). Mas, poucos estudos avaliaram o ganho de peso como fator de risco. Sendo a obesidade fator de risco conhecido para o DMG, acredita-se que esta variável é muito propensa a causalidade reversa, pois as gestantes obesas e com outros fatores de risco para DMG são orientadas a não ganhar peso na gestação e, portanto, levando a resultados enviesados.

Jang *et al* em 1998 estudaram ganho de peso na gestação como fator de risco para DMG. Na análise bruta, encontraram diferenças não significativas na média de ganho de peso entre as mulheres com DMG e sem DMG. Na análise por regressão logística múltipla, no qual foram incluídas as variáveis idade, peso pré-gestacional, IMC pré-gestacional, história familiar de DM e paridade, o ganho de peso mostrou significância estatística (Jang,1998).

Thorsdottir *et al* em 2002 também estudaram mulheres com peso normal (IMC 19,5-25,5 kg/m<sup>2</sup>) e encontraram que as mulheres que ganharam peso conforme as recomendações do IOM tiveram baixa frequência de complicações, entre elas o DMG comparadas com as mulheres com ganho de peso maior de 20,0 kg (P 0,02) (Thorsdottir,2002). Scholl *et al*, em 1995 estudando grávidas de baixa renda e minorias raciais em Nova Jersey, mostraram que altas concentrações de insulina estavam associadas com elevadas taxas de ganho e retenção de peso pós-parto (Scholl,1995).

Curiosa foi a forte associação (<0,0001) encontrada por Di Cianni *et al* (2003), estudando gestantes italianas, quando compararam ganho de peso < 8

kg com  $\geq 8$  kg mesmo após ajustes para idade, prévias gestações, história familiar de DM, altura, IMC pré-gestacional, ganho de peso (Di Cianni,2003). Por outro lado, no estudo de Deruelle *et al.*, em 2004, o ganho de peso maior ou igual a 18 kg, comparado com ganho de 9-15 kg, associou-se com aumento da prevalência de complicações vasculares, mas não com aumento de DMG (5,2% X 4,0%), quando consideravam apenas mulheres com peso pré-gestacional normal, como da mesma forma, Yang *et al* (2002) e Lauszus *et al* (1999) não encontraram diferenças de médias de ganho de peso entre as gestantes que desenvolveram ou não DMG (Deruelle,2004), (Yang,2002), (Lauszus,1999). Innes *et al* (2002) dividiram o ganho de peso em quartís (<11,35 kg; 11,35-15,8; 15,9-20,4 e > 20,5), sendo o OR bruto para ter DMG menor para as gestantes com maior ganho de peso. Mas, ao ajustar para idade, raça, educação emprego, exposição ao diabetes materno, peso pré-gestacional e altura, essa associação perdeu a significância estatística (Innes,2002).

### 3.1.2.12 ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física é fator de proteção para aumento do peso e sensibilizador da ação insulínica. A inatividade física é bem reconhecida na literatura como preditora de DM2. Poucos estudos avaliaram a associação atividade física e DMG, mas tem sido relatado que o aumento da atividade física pode diminuir a tolerância à glicose em gestantes com DM (Bung,1991). A falta de estudos ocorre em parte pela dificuldade de se medir esta variável, pela possibilidade de viés de causalidade reversa, além da pobre orientação às gestantes a este respeito. A atividade física pré-gestacional foi medida no estudo de Solomon *et al* em 1997 como a média de gasto metabólico equivalente (MET), derivado de escores de oito atividades físicas aeróbicas, utilizando a frequência e duração de cada atividade, além dos degraus de escada subidos diariamente e as caminhadas diárias, levando em conta a velocidade em que foi realizada. Este estudo encontrou redução do risco de DMG para as mulheres que realizaram atividade física medida em METS, mas esta associação não foi estatisticamente significativa (Solomon,1997).

O estudo das enfermeiras apresenta alta correlação entre o auto-relato e



o medido para a maioria das variáveis como peso ( $r=0,96$ ) e altura ( $r=0,94$ ). A atividade física teve correlação de 0,79. Um erro de classificação aleatório poderia ter levado a associação em direção à unidade. Recente estudo nesta mesma população, mas com maior tamanho de amostra observou que quando avaliada a atividade vigorosa, o RR da comparação entre o mais alto e o mais baixo quintil de atividade foi 0.77 (IC 95% 0,69-0,94). Ainda, entre as mulheres que não fizeram atividade vigorosa, caminhar rápido associou-se com diminuição do risco. Mulheres que gastaram 20 horas por semana ou mais vendo televisão e não fizeram atividade física tiveram mais risco do que as mulheres que gastaram menos do que duas horas por semana vendo televisão e eram fisicamente ativas (RR=2,30;IC 95% 1,06-4,97) (Zhang,2006).

Outro estudo realizado com registros de nascimento de mulheres vivendo no estado de Nova Iorque encontrou que o exercício físico foi associado com reduzidas taxas de DMG somente entre mulheres com IMC >33 (OR=1,9 IC95% 1,2-3,1) (Dye,1997). Estes resultados indicam que mais estudos são necessários para mostrar ou afastar esta associação (Dye,1997).

### 3.1.3 MARCADOR DE RISCO

#### 3.1.3.1 GRAVIDEZ INDUZINDO HIPERTENSÃO

Existe um corpo de evidências mostrando que a resistência à insulina estimulada pela captação de glicose predispõe a intolerância à glicose, DM2 dislipidemia e hipertensão. Reaven *et al*, definiram esta condição como Síndrome da resistência insulínica (SRI) e hoje é largamente aceita (Reaven,1988).

A Gravidez induzindo hipertensão (GIH) assim como o DMG indica uma suscetibilidade a desordens relacionadas com a SRI. As anormalidades que caracterizam a GIH são similares àsquelas definidas pela SRI, sugerindo que as duas podem ser de etiologia similar. Embora a hipertensão seja o mais controverso fator da SRI evidências atuais indicam que a resistência insulínica é intrinsecamente ligada a pressão sanguínea alta (Reaven,1988), (Ferrannini,1987), (Jeng,1996), (Bhanot and McNeill,1996)

A associação entre resistência insulínica e hipertensão foi relatada pela

primeira vez em 1966 por Welborn *et al* (Welborn,1966). Estudos posteriores têm mostrado que as pessoas com hipertensão tendem a ser hipersinulinêmicos e resistentes à insulina comparados com indivíduos normais. Nas últimas três décadas estudos controlados de diversos países têm estabelecido associação positiva entre hipertensos proteinúricos e não proteinúricos e várias medidas de resistência insulínica, que é independente de IMC, idade, ou magnitude da tolerância à glicose (Schmidt,1996), (Lucas,1985), (Modan,1985), (Singer,1985), (Donahue,1997). Denker e Pollock em 1992 realizaram uma meta-análise de estudos publicados entre 1983 e 1991 e encontraram forte correlação entre glicemia de jejum e ambas as pressão sistólica e diastólica (Denker and Pollock,1992).

Recentes dados sugerem que esta associação persiste durante a gravidez. Breschi *et al* em 1993 encontraram que os níveis de insulina eram significativamente associados com pressão sanguínea em uma amostra de 175 gestantes não diabéticas e normotensas (Breschi,1993). Lindsay *et al*, mostraram que em relação às mulheres com rastreamento normal, aquelas com um teste de tolerância à glicose anormal tinham significante aumento da probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia (OR=2,81) mesmo após ajustes (Lindsay,1989). Embora poucos estudos apareçam resultados conflitantes (Bartha,2002), (Yang,2002) a maioria mostra incidência elevada de GIH em mulheres com DMG (Andelova,1998), (Barden,2004), (Bartha and Comino-Delgado,1997), (Yang,2002), (Ben-Haroush,2004), (Berkowitz,1998).

A GIH pode representar uma manifestação precoce da resistência insulínica precipitada pelas mudanças da homeostase de glicose que ocorrem na gravidez. e é confirmada por numerosos estudos clínicos e epidemiológicos. Revisão realizada por Innes *et al* em 1999 relata que o relacionamento entre GIH e resistência insulínica foi investigado por pelo menos 13 grupos de pesquisadores em nove países e estudos de onze dos 13 mostraram resultados positivos (Innes and Wimsatt,1999). Estudo de Caruso *et al* mostrou que grávidas com hipertensão crônica e DMG são mais resistentes à insulina que aquelas com somente DMG. Para estes autores a pressão sanguínea em uma população de mulheres grávidas é mais forte preditor de resistência insulínica do que a obesidade (Caruso,1999).

Quadro 1 – Quadro de revisão de artigos: Fatores de risco para Diabetes Mellitus Gestacional

Autor, local, ano	Desenho	Fonte de dados	N	Diagnóstico de DMG/ tempo de gestação gramas de glicose/ tempo de coleta	Fatores de Risco investigados	Principais resultados
Anastasiou, Grécia, 1998	Transversal	Primária	2.772	24-32s; 100g - 3hs (NDDG)	Idade, escolaridade, peso pré-gestacional, altura, IMC pré-gestacional, peso atual, nascidos antes/depois 1960 (guerra)	P de DMG=24,7% (serviço de DM) Média de altura diminui à medida que aumenta a intolerância à glicose (normal, intolerantes à glicose e DMG)
Baeten EUA, 2001	Coorte	Secundário	96.801	Referido em prontuário	Idade, estado civil, escolaridade, tabagismo, início do pré-natal, pagamento do pré-natal, ganho de peso, peso pré-gestacional, altura, IMC pré, complicações na gravidez, morte fetal	Significativamente associado com: >IMC pré-gestacional
Berkowitz, EUA, 1992	Coorte	Secundário	10.187	26-32s; 50g 1h – se: $\geq 135$ mg/dl 100g 3 h (NDDG)	Idade, raça/etnia, local de nascimento, estado civil, plano de saúde, tipo de hospital, paridade, história de infertilidade, história de parto pré-termo, natimorto, peso pré, IMC pré, história familiar de DM, tabagismo, uso de drogas	P de DMG=3,2% Significativamente associado com: >idade; raça/etnia, < nível socioeconômico, frequência ao serviço público, peso pré, história familiar de DM, história de infertilidade,
Bo, Itália, 2002	Caso-controle	Primária	700	24-28 s; 50g -1h – se: $\geq 140$ mg/dl 100gr 3 h (NDDG)	Idade, escolaridade, emprego, horas de trabalho, altura, IMC pré, paridade, história familiar de DM e DMG, gestação prévia	Significativamente associado com: <educação, trabalhadora manual, dona de casa com nível de escolaridade primário
Branchtein, Brasil, 1997	Transversal	Primária	1.113	21-28s-75g - 2hs (OMS)	Idade, cor da pele, escolaridade, altura, peso pré, altura, IMC pré, circunferência da cintura e quadril, pregas cutâneas, razão cintura-quadril, temperatura ambiental, paridade, altura uterina, antecedentes obstétricos, história familiar de DM	Significativamente associado com tolerância à glicose gestacional: Razão cintura-quadril (p 0,02) Circunferência da cintura (p 0,02)

**Quadro 1** – Quadro de revisão de artigos: Fatores de risco para Diabetes Mellitus Gestacional (continuação)

<b>Autor, local, ano</b>	<b>Desenho</b>	<b>Fonte de dados</b>	<b>n</b>	<b>Diagnóstico de DMG/ tempo de gestação gramas de glicose/ /tempo de coleta</b>	<b>Fatores de Risco investigados</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Branchtein, Brasil, 2000</b>	Transversal ou coorte	Primária	4.973	21-28s-75g – 2 hs (OMS)	Idade, cor da pele, escolaridade, peso pré, altura, IMC pré, pregas cutâneas, circunferência da cintura, história familiar de diabetes, paridade, clínica de pré-natal, padrão de referência, DMG prévio, temperatura ambiental, idade gestacional	Significativamente associado com: < quartil de altura
<b>Danilenko-Dixon, EUA, 1999</b>	Coorte	Secundária	18.504	24-28s 50gr 1h 100g 3 hs (NDDG)	Idade, peso pré, altura, IMC pré, história familiar de DM, fumo, história prévia de DMG, macrosomia prévia, morte fetal prévia	P de DMG=3% Significativamente associado com: >idade, >IMC pré, história familiar de DM, tabagismo, DM prévio, macrosômicos e natimortos prévios
<b>Di Cianni, Itália, 2003</b>	Coorte	Primária	3.950	24-28s- 50g-1h se $\geq$ 140 mg/dl 4 <sup>o</sup> <i>International workshop</i> de DMG	Idade, peso pré, ganho de peso, altura, IMC pré, história familiar de DM história obstétrica,	P de DMG=8,74%; Significativamente associado com: >idade, >IMC pré <altura, >ganho de peso na gestação e história familiar de DM
<b>Egeland, Noruega, 2000</b>	Coorte	Secundária	138.714	Auto-referido	Idade, IMC, paridade, PN, IG, mãe da gestante com DMG ou pré-eclâmpsia ou HAS,	P de DMG=0,36% >idade, DMG materno, <PN, <peso para Idade gestacional.
<b>Innes, EUA, 2002</b>	Caso-controle (caso-base)	Secundária	23.395	Código internacional de doenças (CID) - 9 <sup>a</sup> revisão	Idade, raça, escolaridade, estado civil, emprego, seguro privado, ganho de peso, consumo de álcool, tabagismo, peso ao nascimento, idade gestacional, educação dos pais no momento do nascimento, DMG materno	Significativamente associado com: >idade, <escolaridade, >IMC pré, <altura, >ganho de peso na gestação, <peso ao nascimento, história materna de DMG

**Quadro 1** – Quadro de revisão de artigos: Fatores de risco para Diabetes Mellitus Gestacional (continuação)

<b>Autor, local, ano</b>	<b>Desenho</b>	<b>Fonte de dados</b>	<b>N</b>	<b>Diagnóstico de DMG/ tempo de gestação gramas de glicose/ /tempo de coleta</b>	<b>Fatores de Risco investigados</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Jang Coréia, 1998</b>	Coorte	Primário	9.005	24-28s 75gr $\geq$ 130 mg/dl 100 -3 hs (NDDG)	Idade, peso pré, altura, IMC pré, história familiar de DM, paridade, ganho de peso na gestação, macrossômicos prévios, mal-formações congênitas prévias,abortos, natimortos, pré-eclâmpsia e eclampsia	P de DMG=1,9%; Significativamente associado com: > idade, >IMC pré, >paridade,>história familiar de DM,<altura, ganho de peso na gestação
<b>Kieffer, EUA, 1999</b>	Transversal	Secundária	10.854.224	Auto-referido	Idade, educação, paridade, estado civil, cuidado pré-natal, raça/etnia	P de DMG= 2,5% >prevalência de DMG em mães Ásio-indias nascidas fora dos EUA >idade
<b>Khine, EUA, 1999</b>	a)Caso-controle aninhado em coorte b) Coorte	Secundária	a)632 adolescentes b)11486 total	Referido em prontuário -CID- 9ª revisão	Idade,raça/etnia, peso pré,altura IMC, história familiar de DM,presença de desordens médicas,historia prévia de DMG, macrossomia, natimorto,feto anômalo,plano de saúde	P de DMG entre adolescentes=1,7% >IMC>risco ( $p<0,001$ ) P na população total=4,8% Aumenta conforme a idade ( $p<0,01$ ),>asiáticas,>IMC pré >prevalência
<b>Kumari, Emirados Árabes, 2001</b>	Caso controle	Secundária	4721	Referido em prontuário	Idade, morbidades prévias (anemia, hipertensão, eclampsia)	Significamente associado com: >paridade,macrossômicos prévios, hipertensão
<b>Moses Austrália, 1999</b>	Caso controle	Secundária	276 (138 casos e 138 controles)	Início do 2º trimestre, 75g – 2hs (ADIPS)	Idade da mãe da gestante ao nascimento desta, idade gestacional, peso e comprimento das pernas ao nascimento,	Sem diferença entre PN e DMG

**Quadro 1 – Quadro de revisão de artigos: Fatores de risco para Diabetes Mellitus Gestacional (continuação)**

<b>Autor, local, ano</b>	<b>Desenho</b>	<b>Fonte de dados</b>	<b>n</b>	<b>Diagnóstico de DMG/ tempo de gestação gramas de glicose/ /tempo de coleta</b>	<b>Fatores de Risco investigados</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Plante, USA, 1998</b>	Coorte	Secundária	6.550	Referido em prontuário	Idade gestacional, raça (branca e negra), IMC pré	P de DM e DMG= 1,5% pequenas para o nascimento 4x mais prováveis de ter código com DMG para as brancas e para o n total, não apresentando significância entre as negras.
<b>Plante, USA, 2002</b>	Coorte	Secundária	7.802	Referido em prontuário	Idade gestacional, raça (branca e negra), IMC pré	P de DM e DMG= 2,9% Associação entre PIG x AIH – NS, mesmo após estratificação por raça negra e branca
<b>Sacks, EUA, 1993</b>	Coorte	Primária	3505	24-28s 75g – 1 h	Idade materna, peso pré-gestacional, IMC, ganho de peso, paridade, macrossomia, raça/etnia, paridade, história familiar de DM, natimorto prévio	P de DMG= 3,2% Significamente associado com: >idade materna,> paridade,> IMC pré-gestacional.
<b>Savona-Ventura, Malta, 2003</b>	Caso-controle Caso-base	Primário e secundário	412 casos	75g – 2 hs se: >155mg/dl = diagnóstico	História paterna, história materna de DM	Significativamente associado com: baixo e alto peso ao nascimento, história materna de DM
<b>Seghieri, Itália 2002</b>	Coorte	primário	604	24-28s50g 1h se: ≥140mg/dl ou FR - 100g 3h (ADA)	Idade,paridade,história familiar de DM,peso pré, PN, IMC pré,	P de DMG= 23,8%(serviço de DM) Significamente associados com: >idade,história familiar de DM,<PN

Quadro 1 – Quadro de revisão de artigos: Fatores de risco para Diabetes Mellitus Gestacional (continuação)

Autor, local, ano	Desenho	Fonte de dados	N	Diagnóstico de DMG/ tempo de gestação gramas de glicose/ tempo de coleta	Fatores de Risco investigados	Principais resultados
Solomon, EUA, 1997	Coorte	Primária	14613	Auto-referido	Idade,raça/etnia, IMC pré, história familiar de DM, altura,peso pré, peso no início da idade adulta,tabagismo, atividade física	P de DMG= 4,9% Significamente associados com: >idade,história familiar de DM,>IMC pré,ganho de peso no início da idade adulta (18 a), não brancas, tabagismo.
Terry, Suécia, 2003	Coorte	Secundária	212190	Referido em prontuário -CID – 9ª revisão	Idade,tabagismo, história obstétrica, doenças maternas, história familiar de DM,peso,altura,	P de DMG= 0,4% Significamente associados com: >idade;<altura;>IMC;>intervalos interpartais baixos;ganho de peso
Yang, China, 2002	Coorte	Primária	9,471	26-30s; rastr.50g,1h≥140mg/dl, diagnóstico 75g 2h (OMS)	Idade, escolaridade,renda média do domicílio, altura, IMC pré, ganho de peso,história familiar de DM,tabagismo, pressão arterial, aborto, mal-formações, uso de álcool	P de DMG=2,31% Significamente associados com: >idade,<altura,>peso pré,> IMC pré,>pressão arterial,e tabagismo,história familiar de DM, ganho de peso na gestação
Zhang, EUA, 2006	Coorte	Primária	21765	Auto-referido	Idade,raça,peso,tabagismo,paridade,IMC,história familiar de DM,AF pré,dieta,calorias,gordura,fibras,consumo de álcool	I de DMG= 6,5%, Significamente associados com: Vigorosa AF<DMG,RR=0,77(IC95%0,69-,94); Caminhadas rápidas<DMG,RR=0,66(IC95%0,46-0,95); 2hs/sem.vendoTV>DMG,RR=2,30(IC95%1,06-4,97)

DMG –Diabetes Mellitus Gestacional; NDDG-*National Diabetes Data Group*; IMC- Índice de massa corporal; P – prevalência; DM- Diabetes Mellitus; OMS- Organização mundial de saúde; PN peso ao nascimento; CID – Código Internacional de doenças; ADIPS- *Australasian Diabetes in Pregnancy Society*; ,PIG- pequeno para a idade gestacional; AIG- Adequado para a idade gestacional; ADA- *American Diabetes Association*; I - incidência; AF- Atividade física; RR- Risco Relativo

### 3.2 O RECÉM NASCIDO DE MÃE COM DMG

O aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade nos últimos 20 a 30 anos tem sido motivo de preocupação não só nos países desenvolvidos, mas também nos em desenvolvimento (Catalano,2003), (James,2002). Estudos do ciclo vital têm sugerido que o período intra-útero e os primeiros anos podem ser críticos para o desenvolvimento da obesidade, assim como para o aparecimento de diabetes mellitus e outras doenças crônicas no futuro (Hales and Barker,2001), (Osmond and Barker,2000). Tanto o baixo peso ao nascer quanto o alto peso ao nascer têm sido associados com o desenvolvimento de obesidade, DM2 e DMG (McCance,1994).

O desenvolvimento fetal é dependente do suprimento materno. Distúrbios do metabolismo ou inapropriada nutrição materna vão oferecer ao RN um ambiente desfavorável. O ambiente no qual o feto se desenvolve determina considerável proporção do risco do surgimento de doenças metabólicas crônicas na idade adulta. Sendo o feto dependente dos suprimentos da mãe, a desnutrição ou hiperglicemia desta vão resultar em adaptações estruturais e funcionais que afetam o crescimento e podem programar os tecidos e órgãos fetais (Aerts and Van Assche,2003). Conseqüências destas alterações podem persistir no período pós-natal e resultar em alterações metabólicas ao longo da vida.

Estudos têm mostrado que o ambiente intra-uterino da gestante diabética tem um papel importante na programação e aumento da suscetibilidade a diabetes mellitus futuro (Vohr,1980), (Petitt,1985), (Silverman,1993), (Silverman,1998). Durante o desenvolvimento de DMG o ambiente intra uterino sofre alterações. Estas alterações podem se associar com macrossomia fetal e posterior obesidade na infância, adolescência e idade adulta, bem como com doenças associadas a estas condições, perpetuando o ciclo. A macrossomia fetal acontece em 15 – 25% das gestantes diabéticas. O mecanismo mais aceito para o seu desenvolvimento é a teoria do hiperinsulinismo fetal, ou seja, a hiperglicemia materna provoca uma estimulação do pâncreas fetal, com hipertrofia e hiperplasia das células beta das ilhotas de Langerhans. Essa teoria foi demonstrada por Aerts *et al*, em roedores (Aerts and Van Assche,2003). A adaptação pancreática aumenta a



captação de glicose e aminoácidos e se manifesta como macrosomia. Entretanto, outros nutrientes, tais como lipídios e fatores específicos de crescimento podem ser importantes determinantes do crescimento fetal em mulheres normais e diabéticas, é importante ressaltar que pode existir variabilidade na resposta fetal ao ambiente nutricional (Macfarlane and Tsakalacos,1988).

### **3.3 FILHOS DE MÃES COM DMG E RISCO DE OBESIDADE NA INFÂNCIA**

O risco de nascer de uma gestação com DMG e ter DM no futuro não está confinado aos que apresentam sobrepeso ao nascimento e pode estar ligado à função das ilhotas fetais, durante o desenvolvimento intra-uterino. Um substrato metabólico alterado durante a gravidez pode, adversamente, afetar o desenvolvimento neuro-endócrino-comportamental no nascimento e na infância (Pettitt,1987), (Metzger and Coustan,1998).

A ligação entre baixo peso ao nascimento e posterior diabetes mellitus tem sido repetidamente documentada. Alguns estudos têm mostrado associação entre a doença e o crescimento durante a infância. Estudos realizados com índios Pima, no Arizona (Pettitt and Knowler,1998), mostraram uma relação em formato de “U” para a associação entre peso ao nascer e doenças metabólicas na idade adulta. Tanto o baixo como o alto peso ao nascer tem sido associado com o desenvolvimento de obesidade, diabetes e DMG.

Eriksson *et al*, (2003) na coorte de Helsinki, exploraram as vias pelas quais o crescimento da infância levaria ao DM. Neste estudo, os autores identificaram duas vias de crescimento que levariam ao DM2. A primeira, entre crianças que eram normais ao nascimento e a outra, entre crianças que tinham peso acima da média e desenvolveram IMC acima da média na infância. Para as crianças que nasceram com peso acima de 3,5 kg, o escore z de altura para idade, de peso e IMC tendiam a regredir para a média nos primeiros meses, mas caíam mais rapidamente do que entre as demais crianças. Aproximadamente aos dois anos de idade, as crianças que desenvolveram diabetes tardiamente começaram a ganhar peso e aumentar o IMC mais rápido do que as demais e, após quatro anos, estavam maiores em peso e IMC. Este

estudo encontrou também que, nos bebês com peso ao nascimento maior que 3,5 kg que mais tarde desenvolveram diabetes, houve uma falha no crescimento linear do nascimento aos três meses de idade. Este crescimento linear lento correlacionou-se com baixa estatura materna. Este estudo não coletou informações sobre DMG (Eriksson,2003).

Mais recentemente, Boney *et al*, em 2005, mostraram que crianças GIG, filhas de mães diabéticas, têm maior risco de desenvolvimento da síndrome metabólica na infância (Boney,2005).

Touger *et al* analisaram medidas antropométricas (escores z) de uma coorte de índios Pima, ao nascimento, 1,5 anos e 7,7 anos, associando à existência ou não de DMG. Após ajustes para idade gestacional, os filhos de mães com DMG eram mais pesados ao nascimento, tinham menor comprimento e apresentavam *catch down* no peso com um ano e meio de idade. Mas, à partir desta idade, iniciou-se um aumento de peso que culminou com excesso de peso em relação ao dos filhos de mães sem DMG (Touger,2005).

Monteiro *et al* em estudo de coorte, em Pelotas, mostraram que fatores precoces da vida entre eles o crescimento precoce especialmente ganho de peso são importantes na gênese da obesidade futura (Monteiro and Victora,2005).

A associação de DMG e diabetes mellitus no futuro suscitam a dúvida de que esta associação poderia ser geneticamente determinada. No entanto, numerosos estudos têm relatado que os RN de mães diabéticas têm maior suscetibilidade a desenvolver DM2, intolerância à glicose e obesidade nas fases precoces da vida do que os filhos de pais diabéticos, ou seja, a exposição no ambiente intra-uterino tem se mostrado um importante fator de risco para estas condições. É de se suspeitar que possa haver interação entre a herança genética e o ambiente uterino. Vários estudos de laboratório, assim como em humanos, sugerem que a exposição do feto a uma mãe com DMG confere um risco de DM2 e obesidade que é superior a qualquer suscetibilidade genética. Pettit *et al* em 1987 estudando os índios Pima no Arizona, comparou taxas de obesidade em uma grande coorte de RN de gestantes com DMG e não DMG. O risco de obesidade foi três vezes maior em crianças e adolescentes de mães com DMG. O aumento do risco foi independente da

obesidade materna e peso ao nascimento (Pettitt,1987).

A amamentação tem se mostrado protetora para obesidade futura e diabetes em alguns estudos (Turck,2005), (Rishel and Sweeney,2005), (Kalies,2005), embora noutros não (Ong,2006), (Zadik,2003), (Araujo,2006) . Estudo na população de índios Pima avaliando o efeito da amamentação sobre o aparecimento de DM na infância realizado por Pettitt *et al* em 1998, encontrou que a prevalência de DM foi 6,9% e 30,1% entre os filhos de não diabéticas e diabéticas respectivamente e de 11,9% e 43,6%, respectivamente para os não amamentados (Pettitt and Knowler,1998), já Plagemann *et al* em 2002 avaliaram 112 mulheres (n=83 com DM 1 e n=29 com DMG) prospectivamente para ver o impacto da ingestão de leite materno de mães com DM e leite materno de um banco de doadoras não diabéticas durante o período neonatal precoce (1-7 dias de vida) no peso aos dois anos e encontrou uma correlação positiva entre o volume de leite materno de mãe diabética e o risco de sobrepeso aos dois anos (OR 2,47; IC 95% 1,25- 4,87) (Plagemann,2002), o mesmo grupo em 2005 revisou seus achados para avaliar se a ingestão de leite materno de mães com DM ingeridos durante o período neonatal tardio (segunda e quarta semana neonatal) e infância precoce pelos filhos de gestantes com DM também influenciariam no risco de obesidade e diabetes nestes e não encontraram associação após ajustes (Rodekamp,2005). Schaefer *et al*, em recente artigo publicado em maio de 2006 avaliando filhos de mães diabéticas na Alemanha (2-8 anos de idade) encontraram que amamentação por mais de 3 meses é negativamente correlacionado com o IMC na infância precoce. A prevalência de obesidade diminui com o aumento da duração da amamentação (Schaefer-Graf,2006).

Ao estudar-se a população da coorte de nascimentos de 2004 em Pelotas ter-se-á a oportunidade de avaliar os fatores associados ao surgimento de DMG nesta população e comparar as medidas antropométricas até os dois anos de idade dos filhos destas gestantes com os das não diabéticas. Delimitar estas associações poderia permitir o aconselhamento das mães durante a gestação para controle mais rigoroso da glicose e outras medidas com relação ao cuidado com as crianças como, por exemplo, a amamentação e cuidado no peso nos primeiros anos, o que poderia diminuir a prevalência de obesidade e posterior DM na nova geração.

## 4 MODELO TEÓRICO

### 4.1 MODELO TEÓRICO DE CAUSALIDADE DO DMG

Ao utilizar-se um modelo conceitual hierárquico de causalidade pressupõe-se a existência de uma cadeia de inter-relações na determinação dos desfechos onde os fatores mais distais podem ou não condicionar os efeitos dos que lhes são hierarquicamente inferiores. As categorias de primeiro nível (craniais) como os fatores demográficos, socioeconômicos, biológicos ao nascimento e histórico familiares são as consideradas mais distais na cadeia de causalidade e determinam as de níveis inferiores, através das quais exercem ou não seus efeitos sobre o desfecho. Assim, por exemplo, o aumento da idade pode agir independentemente ou por fatores ainda não conhecidos na determinação do DMG ou mediados pela menor atividade física, maior ganho de peso e maior paridade. As pessoas de raças e etnia não brancas, especialmente os imigrantes, provavelmente por fatores relacionados a mudanças em hábitos nutricionais e a estresse emocional apresentam maiores risco de desenvolver DMG. O estresse emocional, resultado de racismo, pode levar à maior produção de cortisol e outros hormônios hiperglicemiantes, à ativação dos elementos pró-inflamatórios do sistema imune inato e a alterações do sistema nervoso simpático. (Black,2003) Esses mecanismos, por si só, podem provocar DMG. Indivíduos de raças não brancas, além disso, tem maior probabilidade de pertencer a grupos sociais de menor nível socioeconômico, o que poderia aumentar os fatores de estresse, decorrentes de desemprego, menor escolaridade e menor conhecimento dos fatores de risco para doenças crônicas (The Cebu Study Team,1991). A presença do companheiro poderá influir sobre o ganho de peso da gestante e, conseqüentemente, sobre o risco de desenvolver DMG

Segundo as teorias de Barker *et al*, um ambiente desfavorável intra-útero ou nos primeiros anos provoca adaptações que podem comprometer a saúde do indivíduo para toda a vida. Restrições sofridas no útero de alguma forma “programam” o indivíduo para viver em um mundo com restrições e, quando ocorre um aporte suficiente de alimentos, essa programação pode

levar a obesidade associada à resistência insulínica e conseqüente DMG. Dessa forma, fatores associados à desnutrição intra-útero podem diminuir o número de células em órgãos chaves, entre eles o pâncreas, além de levar os tecidos a exibir uma resposta anormal dos receptores, especialmente do sistema endócrino, reduzindo sua capacidade de produzir insulina além de alterar a resposta muscular a essa última. A história familiar de DM pode agir no risco de DMG tanto pelos fatores genéticos como, nos casos das filhas de mães com diabetes, através de alterações no ambiente uterino, perpetuando o ciclo (Savona-Ventura and Chircop,2003).

As crianças nascidas com baixo peso freqüentemente são de classes econômicas mais baixas, (Halpern,2000) em maior risco também para um pior padrão de nutrição no primeiro ano (Victora,1987), menor estatura e, maior tendência a maior IMC. As categorias mais proximais ao desfecho (reprodutivas, nutricionais, biológicas e comportamentais) podem atuar como determinantes diretos ou serem fatores mediadores do efeito de variáveis mais distais. O tabagismo e a inatividade física têm plausibilidade biológica para a causalidade de DMG, mas também se apresentam no meio da cadeia causal (mediadores), por serem mais freqüentes em populações de baixa renda. Mulheres filhas de mães fumantes podem ter risco aumentado de desenvolver DMG tanto pela repetição do comportamento materno (sendo também fumantes), como por terem nascidos com baixo peso. Por outro lado, é interessante observar que o tabagismo está associado com menor peso. Nesse caso, a obesidade não seria um fator mediador do DMG.

A inatividade física está fortemente associada à obesidade e o exercício físico, por outro lado por si só, é fator de diminuição da resistência insulínica e de melhor utilização da insulina.

A adoção deste modelo determina a forma como se dará a entrada de dados na análise hierárquica multivariada. Desta forma, o efeito dos fatores mais distais poderá ser quantificado, pois serão somente ajustados para os do seu próprio nível e níveis superiores, tentando avaliar a verdadeira força de associação de cada uma destas variáveis, no complexo ambiente de multicausalidade do DMG.

No atual estudo serão investigados as associações e os efeitos, sobre o DMG, das seguintes variáveis: idade, cor da pele, estado conjugal, nível

econômico (ANEP/IEN), escolaridade, peso ao nascimento, história familiar de DM, paridade, IMC, hipertensão arterial durante a gestação, ganho de peso na gravidez, tabagismo e exercício físico. Embora o número de abortos prévios e filhos macrossômicos sejam na verdade marcadores de risco de DMG, será descrita a distribuição destas variáveis entre as categorias das gestantes.

**QUADRO 2.** Categorias de exposição por níveis hierárquicos de causalidade. Fatores de risco para Diabetes mellitus gestacional

Níveis	Categorias das variáveis			
1º	<b>Demográficas</b>  (Idade, raça, estado conjugal)	<b>Socioeconômicas</b>  (N.Econômico ANEP/IEN, escolaridade)	<b>Biológicas</b>  (Peso ao nascimento)	<b>Familiares</b>  (História Familiar de DM)
2º	<b>Reprodutivas</b>  (Paridade)	<b>Nutricionais e biológicas</b>  (Peso, altura, circunferência abdominal, razão cintura-quadril, ganho de peso, pressão arterial)		<b>Comportamentais</b>  (Fumo, atividade física)
<b>Diabetes Mellitus Gestacional</b>				

#### 4.2 MODELO TEÓRICO DE CAUSALIDADE DO CRESCIMENTO INFANTIL ATÉ O SEGUNDO ANO DE VIDA DOS FILHOS DE MÃES DIABÉTICAS

O ambiente intra-uterino de uma gestante com DMG é diferente do ambiente da gestante sem diabetes. Este ambiente proporciona alterações estruturais no RN que podem programá-lo para a vida futura. A obesidade materna, ao mesmo tempo em que pode ser um fator de risco para o aparecimento de DMG, também pode determinar a obesidade no RN por genes herdados da mãe (Whitaker,1998). A obesidade paterna também interfere na obesidade dos filhos, mas em menor proporção que a obesidade materna (Schaefer-Graf,2006). O peso, o comprimento e a idade gestacional ao nascimento podem ser decorrentes do peso materno pré-gestacional ou do DMG.

A amamentação, por sua vez, interfere no ganho de peso e comprimento, podendo modificar o efeito do DMG sobre o peso nos primeiros dois anos de vida (Pettitt and Knowler,1998) (Schaefer-Graf,2006). Estudos de

base populacional mostram que a amamentação, de modo geral, protege contra a obesidade (Pettitt and Knowler,1998), (Rodekamp,2005). O peso, o comprimento, a idade gestacional ao nascimento e o padrão e duração da amamentação influenciam as medidas antropométricas aos três meses, que, por sua vez, influenciam as medidas aos doze meses e, conseqüentemente, aos 24 meses (Schaefer-Graf,2006). As hospitalizações também influenciam no ganho de peso das crianças, além de serem mais freqüentes nas crianças não amamentadas e com menor peso podem determinar mudanças no ganho de peso nos primeiros anos (Maffei,1990).

No atual estudo serão investigadas as associações e os efeitos do DMG sobre o peso aos 24 meses controlados para nível socioeconômico da família, IMC materno pré-gestacional, sexo do RN, peso e comprimento ao nascer, idade gestacional, amamentação, hospitalizações nos dois primeiros anos, peso e comprimento aos três meses, peso e comprimento aos doze meses.

**QUADRO 3.** Categorias de exposição por níveis hierárquicos de causalidade. Diabetes mellitus gestacional como fator de risco para desfechos antropométricos aos dois anos

<b>Nível</b>	<b>Categoria das Variáveis</b>			
<b>1º</b>	<b>IMC paterno</b>  <b>DMG</b>  <b>IMC materno pré-gestacional</b>	<b>Nível socioeconômico</b>	<b>Sexo do RN</b>  <b>Peso ao nascer</b>  <b>Idade Gestacional</b>  <b>Comprimento ao nascer</b>	<b>Amamentação</b>  <b>Hospitalizações</b>
<b>2º</b>	<b>Escore z para peso/idade aos 3 meses</b>  <b>Escore z para altura/idade aos 3 meses</b>  <b>Escore z para peso/altura aos 3 meses</b>			
<b>3º</b>	<b>Escore z para peso/idade aos 12 meses</b>  <b>Escore z para altura/idade aos 12 meses</b>  <b>Escore z para peso/altura aos 12 meses</b>			
	<b>Escore z para peso/idade aos 24 meses</b>  <b>Escore z para altura/idade aos 24 meses</b>  <b>Escore z para peso/altura aos 24 meses</b>			

IMC: Índice de massa corporal, DMG:Diabetes mellitus gestacional, RN: recém-nascido

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a prevalência e avaliar os fatores associados ao desenvolvimento de DMG, bem como, seu efeito sobre alguns indicadores antropométricos aos dois anos de idade das crianças, na Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

5.2.1 Calcular a prevalência de DMG nas mães da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004

5.2.2 Investigar os fatores associados à ocorrência de DMG nestas mães;

5.2.3 Comparar a mudança média de escore z de peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento, do nascimento até os dois anos de idade, dos recém-nascidos de mães com DMG contra os de mães sem DMG

## 6 HIPÓTESES

### 6.1 PREVALÊNCIA

A prevalência de DMG estará em torno de 4%

### 6.2 FATORES ASSOCIADOS

Os fatores associados à ocorrência de DMG serão:

- a) Maior idade;
- b) Cor preta;
- c) Ter companheiro;
- d) Nível econômico baixo segundo ANEP/IEN;
- e) Menor escolaridade da mãe;
- f) Haver nascido com baixo peso (< 2.500 g);
- g) História familiar de diabetes em parentes de 1º grau;
- h) Multiparidade (quatro ou mais partos);
- i) IMC pré-gestacional atual maior do que 25 kg/m<sup>2</sup>;
- j) Baixa estatura (< 1,51 cm);



- l) Ganho de peso maior do que o recomendado de acordo com a IOM (Institute of Medicine (IOM),1990);
- m) Pré-eclâmpsia e/ou hipertensão na gravidez atual;
- n) Fumar durante a gravidez;
- o) Inatividade física.

### **6.3 ANTROPOMETRIA DOS FILHOS DE MÃES DOM DMG**

Comparativamente aos filhos de mães não diabéticas, as crianças cujas mães apresentaram diabetes mellitus gestacional terão mudança média do escore z de peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento maior que as crianças de mães sem DMG.

## **7 METODOLOGIA**

### **7.1 DELINEAMENTO**

Esse estudo faz parte da Coorte de Nascimentos de base populacional na cidade de Pelotas do ano de 2004. Serão analisados os dados das mães, coletados transversalmente durante o estudo perinatal, e os dados dos recém-nascidos, em quatro momentos: durante o perinatal e nos acompanhamentos de três meses, doze meses e de 24 meses de idade.

### **7.2 POPULAÇÃO ALVO**

Constituem a população alvo desse estudo, todas as mulheres que tiveram filhos nas cinco maternidades de Pelotas e que eram residentes na zona urbana da cidade e todas as crianças nascidas vivas destas mulheres.

Em 2004, todas as mulheres que tiveram filhos nas cinco maternidades da cidade de Pelotas durante o período de 01 de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2004 e que eram residentes na zona urbana da cidade foram entrevistadas e seus filhos nascidos vivos examinados. Aos três meses, 12 meses e 24 meses de idade foram feitos acompanhamentos domiciliares de todas as crianças. As mães foram novamente entrevistadas.

### **7.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídas na coorte de nascimentos todas as mães de nascidos

vivos e seus filhos e as mães de natimortos de pelo menos 500 gramas e/ou 20 semanas de idade gestacional, nascidos no município de Pelotas no ano de 2004. As mães deveriam ser residentes do município de Pelotas ou no Jardim América (atualmente bairro do município de Capão do Leão) e deveriam ter ido a uma das cinco maternidades para realizar o parto ou pós-parto imediato (caso o parto tenha sido em casa, ambulância, táxi, etc.). A inclusão do Jardim América ocorreu para garantir a mesma base populacional das coortes de nascimento anteriores deste mesmo município realizadas em 1982 e 1993 (Victora,2006).

#### 7.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas as mulheres que tiveram fetos nascidos mortos com peso inferior a 500 gramas e/ou 20 semanas de idade gestacional. Também foram excluídas as mulheres que tiveram filhos em Pelotas, mas que residiam em outros municípios. Na avaliação das crianças foram excluídos todos os natimortos (n= 106) e os gemelares.

#### 7.5 CÁLCULO DE TAMANHO DE AMOSTRA

##### 7.5.1 PODER PARA O ESTUDO DE FATORES ASSOCIADOS AO DMG

Para o cálculo do poder amostral, foram fixados os seguintes parâmetros: número de mães da coorte (4519), número de mães que desenvolveram DMG (140), erro alfa de 5% e erro beta de 20%. O Quadro 4 apresenta o RR detectável pelo estudo, conforme a razão expostas: não expostas aos fatores de risco e a prevalência de DMG no grupo de mães não-expostas.

**Quadro 4.** Magnitudes de riscos detectáveis da associação entre as variáveis independentes e a ocorrência de DMG

VARIÁVEL	RAZÃO EXPOSTAS:NÃO-EXPOSTAS	PREVALÊNCIA ESPERADA ENTRE NÃO-EXPOSTAS	RR DETECTÁVEL
Cor	35:65	2,50%	1,65
Idade	54:46	2,72%	1,60
Estado Conjugal	84:16	1,94%	2,08
Escolaridade	28:72	3,13%	1,60
N.Socioeconômico	20:80	3,87%	1,70
História Fam de DM	30:70	2,50%	1,65
Baixo Peso ao nascer	11:89	3,31%	2,00
Paridade	82:18	2,80%	1,80
IMC pré-gestacional	29:71	2,48%	1,67
Ganho de peso na	64:36	3,24%	1,58

<b>gestação</b>			
<b>Hipertensão</b>	<b>24:76</b>	<b>2,38%</b>	<b>1,73</b>
<b>Exercício Físico</b>	<b>13:87</b>	<b>3,23%</b>	<b>1,82</b>
<b>Altura</b>	<b>5:95</b>	<b>3,15%</b>	<b>2,30</b>
<b>Tabagismo</b>	<b>26:74</b>	<b>3,55%</b>	<b>1,56</b>

### 7.5.2 PODER PARA O ESTUDO DE PESO AOS DOIS ANOS DE IDADE DOS FILHOS DE MÃES COM DMG

Para o cálculo da diferença média detectável de mudanças de escores Z entre os acompanhamentos de 0 a três meses e entre três e 24 meses para RN de mães com DMG e sem DMG, levou-se em conta os seguintes parâmetros:

- a) Número de RN da coorte: 4519
- b) Número de RN de mães com DMG: 140
- c) Desvio padrão do escore z: 1,0
- d) Nível de confiança: 95% bicaudal
- e) Poder de 80%

O resultado deste cálculo identificou que o estudo será capaz de detectar diferença em escores z maiores ou iguais a 0,42.

### 7.6 INSTRUMENTOS E MANUAIS

Foram utilizados questionários padronizados, pré-codificados com algumas questões abertas. A codificação preferencialmente foi realizada durante a entrevista e posteriormente conferida, evitando assim possíveis erros na transcrição de dados. Os questionários incluíam questões de vários pesquisadores.

O questionário do perinatal era composto de nove blocos, totalizando 273 questões. Os blocos eram assim identificados: A (identificação), B (parto e saúde do recém-nascido), C (pré-natal e morbidade gestacional), D (história reprodutiva), E (características da mãe e hábitos de vida), F (características do trabalho, do pai e renda familiar), G (exames da mãe no pré-natal), H (exame físico do recém-nascido) e K (dados para contato).

No caso de partos gemelares, para o primeiro gêmeo, foi preenchido um questionário completo e, para o segundo, um questionário específico.

A avaliação do RN incluía medidas de comprimento perímetro cefálico, torácico e abdominal. O peso ao nascer foi anotado a partir do livro de registro da enfermagem, que utilizava em todos os hospitais balança eletrônica

pediátrica de mesa, com precisão de 10g, aferidas semanalmente com peso-padrão. Os RN foram medidos na posição supina com material (Infantômetros Harpenden) e técnica padronizada (Holtain, Crymych UK) com precisão de 1 mm. Os perímetros foram medidos utilizando fita métrica inelástica com precisão de 1mm, observando-se procedimento padrão (Lohman,1988). As medidas foram realizadas duas vezes, através de duas antropometristas. O cálculo da idade gestacional foi realizado no primeiro dia de vida, através do método Dubowitz, além da data da última menstruação anotada no cartão da gestante ou referida pela mãe e pela ultrassonografia realizadas antes da 20ª semana de gestação (Dubowitz,1970). As avaliações antropométricas e da idade gestacional pelo método de Dubowitz foram realizadas pelas mesmas entrevistadoras (todas nutricionistas) treinadas para o projeto, sempre nas primeiras 24 horas de vida do RN. As outras informações foram auto-referidas.

Aos três meses de idade, todas as crianças pertencentes à Coorte foram buscadas para o primeiro acompanhamento, excluídas as sabidamente falecidas. O questionário da visita aos três meses consistia de 8 blocos contando com 268 questões. Eram identificados como: A (identificação), B (cuidado e alimentação da criança), C (saúde da criança), D (gastos com parto e saúde), E (características da mãe, da família e do domicílio), F (saúde da mãe e contracepção), G (hábitos de vida), H (antropometria), I (testes padronizados SRQ 20) (Cox JL,1987).

A avaliação do peso materno foi realizada na visita de três meses. Foram utilizadas balanças digitais portáteis (balança mecânica Glicomed, precisão de 1 kg). As balanças foram aferidas diariamente com um peso padronizado de 5 ou 10 kg. A estatura da mãe foi aferida utilizando-se estadiômetro (alumínio, precisão de 1 mm), utilizando o plano horizontal de Frankfurt.

O peso da criança foi obtido através de balanças portáteis (balança eletrônica Soehnle 8300 com bandeja 5011, precisão de 10 g), aferidas ao final de cada dia de trabalho com um peso padronizado de 5 ou 10 kg. O comprimento das crianças foi medido com infantômetro (estadiômetro portátil Raven Equipment Ltd., precisão 1mm) sobre uma superfície plana e lisa, sendo seu estado de conservação verificado diariamente.

Aos 12 meses, as crianças que se supunham vivas foram procuradas,

incluindo aquelas cujas mães se recusaram a participar na visita dos três meses. Foi estipulada uma janela de 15 dias para a realização da entrevista (uma semana antes e uma semana após o aniversário). O questionário consistia de 9 blocos contando com 270 questões. Eram identificados como: A (identificação), B (cuidado e alimentação da criança), C (saúde da criança), D (características da mãe, da família e do domicílio), E (gastos com saúde), F (saúde da mãe e contracepção), G (hábitos de vida), H (Pastoral da criança) I (antropometria).

O questionário da visita de dois anos conta com 343 questões. Os blocos são assim identificados: A (identificação), B (cuidado e alimentação da criança), C (saúde da criança), D (características da mãe, da família e do domicílio), E (gastos com saúde), F (saúde da mãe e contracepção), G (antropometria), H (caderno de habilidades), I (questionário especial da mãe – Teste de Edimburgo- depressão materna), J (bloco Pastoral), O (observações da entrevistadora). Foi realizada avaliação do desenvolvimento da criança através de itens do teste de Denver e teste de rastreamento de Battelle (Frankenburg KW,1990), (Newborg J,1988).

No bloco antropometria, tanto aos doze como aos 24 meses, foram utilizados os mesmos instrumentos e metodologia. Foram avaliados: peso da mãe e peso da mãe + peso da criança ambos utilizando balanças digitais (Tanita HD-317, com capacidade para 150 kg, precisão de 100g, sendo o peso anotado em kg com uma casa decimal); perímetro cefálico (somente aos 12 meses) e perímetro abdominal, ambos utilizando fita métrica inelástica (cardiomed, 7 mm de largura, com mola e peso com precisão de 1mm observando-se procedimento padrão - ao lado esquerdo da criança, fita acima das sobrancelhas e posteriormente no ponto em que a circunferência máxima possa ser medida e a fita métrica passada no nível de maior extensão abdominal num plano horizontal para a segunda); comprimento, utilizando antropômetro de madeira, dobrável, feito sob encomenda para o estudo, utilizando para as medidas uma fita métrica de nylon com precisão de 1 mm colada em sulco feito no corpo do instrumento (medido em decúbito dorsal, duas pessoas, em superfície plana). As entrevistadoras foram submetidas a sessões de padronização para medidas de comprimento e perímetro cefálico, durante o treinamento, e a cada três meses, durante o trabalho de campo.

Os manuais continham informações detalhadas para cada pergunta, respondendo as dúvidas e dando orientações quando a metodologia na coleta dos dados. Consistiam de explicações gerais sobre como a entrevistadora deveria se portar diante da entrevistada, assuntos gerais sobre os locais a serem visitados, os cuidados a serem tomados e instruções detalhadas de cada pergunta com sua respectiva codificação.

## 7.7 PRINCIPAIS VARIÁVEIS

### 7.7.1 VARIÁVEIS DEPENDENTES

#### 7.7.1.1 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

Auto-referido, conforme resposta às seguintes perguntas, durante a entrevista do acompanhamento perinatal (perguntas números 74 e 75)

- “A Sra teve diabetes durante a gravidez?” dicotômica
- “Se sim, já tinha diabetes antes da gravidez?” dicotômica

Serão consideradas com DMG as mães que responderem afirmativamente à primeira e negativamente à segunda pergunta.

#### 7.7.1.2 MUDANÇA DE ESCORE Z DE PESO/IDADE, COMPRIMENTO/IDADE E PESO/COMPRIMENTO DO NASCIMENTO AOS DOIS ANOS DE IDADE

##### 1) **Escore z de peso/idade; comprimento/idade; peso/comprimento ao nascimento;**

###### Peso ao nascimento

Obtido durante a visita perinatal. – através de dados do livro de enfermagem (pergunta de número 7)

###### Comprimento ao nascimento

Obtido durante a visita perinatal -. medido utilizando-se infantômetros (pergunta número 252)

##### 2) **Escore z de peso/idade; comprimento/idade; peso/comprimento aos três meses**

###### Peso aos três meses

Obtido durante a visita dos três meses. – medidos em balança eletrônica

###### Comprimento aos três meses

Obtido durante a visita dos três meses -. medido utilizando-se

infantômetros

### **3) Escore z de peso/idade; comprimento/idade; peso/comprimento aos doze meses e aos 24 meses**

#### Peso aos doze meses e 24 meses

Obtido durante a visita dos doze meses e 24 meses

peso da criança será obtido através da seguinte seqüência nos respectivos acompanhamentos:

a) Peso da mãe - balança digital com precisão de 100 g aferida semanalmente com peso-padrão, colocada em um lugar firme e nivelada. Sem sapatos com o mínimo de roupas possível, com o peso distribuído entre os dois pés colocados centralmente. Peso anotado em kg, com uma casa decimal. (perguntas 264 aos doze meses e 312 aos 24 meses)

b) Peso da mãe mais peso da criança – depois de zerada a mãe subirá a balança novamente com a criança sem roupa no colo. Será anotado o peso da mãe mais peso da criança. Será anotada toda a roupa da mãe e posteriormente através de tabela própria será descontado o peso das roupas para obter o peso real da mãe (perguntas 265 aos doze meses e 313 aos 24 meses).

c) Peso da criança - diferença entre o peso da mãe e o peso da criança mais peso da mãe

#### Comprimento aos doze e 24 meses

Obtido em centímetros através de antropômetro de madeira. Criança relaxada, sem roupas em decúbito dorsal sobre superfície plana e firme. A parte superior do aparelho na cabeça da criança com ajuda da mãe, uma mão sobre o joelho e a outra movimentando o cursor até os calcanhares (pergunta 318 aos 12 meses e 313 aos 24 meses).

O cálculo dos escores z serão realizados utilizando-se as novas curvas da OMS como referência e através do software WHO Anthro 2005 (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006) .

Mudança da média dos escores z é a diferença entre médias de escores anteriores e os subseqüentes.

#### **7.7.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES**

Os Quadros 5 e 6 apresentam uma sinopse das variáveis que serão utilizadas no estudo.

**QUADRO 5.** Variáveis independentes utilizadas no estudo de fatores de risco para DMG

<b>NOME VARIÁVEL</b>	<b>PERGUNTA</b>	<b>TIPO</b>	<b>QUESTIONÁRIO</b>
	<b>FORMA DE COLETA</b>	<b>VARIÁVEL</b>	<b>NÚMERO<sup>1</sup></b>
<b>Cor auto-referida</b>	Como a senhora se classifica em termos de cor ou raça?	Categórica nominal	Perinatal/164
<b>Idade em anos auto-referido</b>	Qual é a sua idade?	Numérica discreta	Perinatal/156
<b>Estado conjugal auto-referido</b>	Com quem a Sra vive? Com marido ou companheiro?	Categórica dicotômica	Perinatal/157
<b>Escolaridade materna auto-referido</b>	Até que série a Sra completou na escola?  A Sra completou a faculdade?	Numérica discreta  Categórica dicotômica	Perinatal/161 e  162
<b>Nível econômico</b>	Foram coletados dados para gerar o IEN e o critério Brasil proposto pela ANEP*	Escore contínuo	Perinatal/226-239
<b>História familiar de diabetes mellitus auto-referido</b>	Alguém na sua família tem diabetes?  Quem? Mãe, Pai, filho, irmão, tios paternos, tios maternos, avô/avó paterno, avô/avó maternos	Categórica dicotômica  Categórica dicotômica	24 meses/297-300
<b>Baixo peso ao nascer</b>	A Sra nasceu com menos de 2,5 kg?	Categórica dicotômica	Perinatal/240
<b>Prematuridade materna</b>	A Sra nasceu prematura?	Categórica dicotômica	Perinatal/241
<b>Peso pré-gestacional auto-referido</b>	Qual era o seu peso no início da gravidez?	Numérica contínua	Perinatal/54
<b>Peso ao final da gestação</b>	Qual o seu peso ao final da gestação?	Numérica contínua	Perinatal/55
<b>Altura materna</b>	Medido através de estadiômetro de madeira	Numérica contínua	Três meses/240
<b>Ganho de peso na gestação</b>	Ganho ponderal em quilos resultando da subtração do peso na última consulta pré-natal pelo peso na primeira consulta	Numérica contínua	Perinatal/54 e 55
<b>Hipertensão arterial gestacional – auto referido</b>	Durante a gravidez atual ... A Sra teve pressão alta? Se sim, já tinha pressão alta antes da gravidez?	Categórica dicotômica	Perinatal/72 e 73
<b>Paridade-auto-referido</b>	Quantas vezes a Sra já engravidou, contando com essa gravidez?	Numérica discreta	Perinatal/116
<b>Natimortos/abortos – auto-referido</b>	A Sra teve algum filho que nasceu morto? Quantos?  A Sra teve algum aborto? Quantos?	Numérica discreta  Numérica discreta	Perinatal/118  Perinatal/119
<b>Filhos macrossômicos prévios</b>	Para as duas gestações anteriores à atual. Qual o sexo da criança? Qual o peso da criança ao nascer?	Numérica discreta	Perinatal/  120,121,  138,139
<b>Tabagismo</b>	A Sra fumou durante esta gravidez? Fumava todos os	Categórica	Perinatal/172



	dias? Quantos cigarros fumava por dia nos primeiros três meses?  <u>fumante</u> : fumar pelo menos um cigarro por dia no primeiro trimestre	dicotômica  Numérica discreta	
<b>Exercício físico</b>	Sem contar sua atividade em casa ou no emprego, a Sra fazia algum tipo de exercício físico? Nos 3 primeiros meses	Catagórica dicotômica	Perinatal/165

<sup>1</sup> Número refere-se ao número da pergunta no questionário

**QUADRO 6.** Variáveis independentes utilizadas no estudo do DMG como fator de risco para desfechos antropométricos aos dois anos

NOME VARIÁVEL	PERGUNTA/COLETA	TIPO VARIÁVEL	QUESTIONÁRIO NÚMERO <sup>1</sup>
<b>IMC materno pré-gestacional</b>	Calculado através da divisão do peso no início da gravidez pela altura ao quadrado	Numérica contínua	Perinatal/54  Três meses/240
<b>Sexo do RN</b>	Observado	Catagórica dicotômica	Perinatal/252
<b>Comprimento ao nascer</b>	Medido com estadiômetro de madeira em decúbito dorsal	Numérica contínua	Perinatal/253
<b>Idade gestacional</b>	Segundo a data da última menstruação (DUM)	Numérica discreta	Perinatal/45
<b>Peso ao nascimento</b>	Anotado do registro do hospital	Numérica contínua	Perinatal/8
<b>Amamentação</b>	Tempo de amamentação: Até que idade mamou?	Numérica contínua	24 meses/26
<u>Tempo de amamentação:</u>	Tempo de amamentação exclusiva: Quando começou a dar leite em pó ou leite em saquinho?	Numérica contínua	12 meses/11
<u>Tempo de amamentação exclusiva:</u>	Amamentação exclusiva aos 3 meses: Até que idade mamou no peito?	Numérica contínua	Três meses/45
<b>Hospitalizações</b>	A criança baixou em hospital desde o nascimento até agora? Quantas vezes?	Catagórica dicotômica	12 meses/110 e 111
	A criança baixou em hospital desde que completou 1 ano até agora?	Numérica discreta  Catagórica dicotômica	24 meses/101 e 102
	Quantas vezes?	Numérica discreta	

<sup>1</sup> Número refere-se ao número da pergunta no questionário

## **7.8 SELEÇÃO E TREINAMENTO DAS ENTREVISTADORAS**

Para o estudo perinatal a equipe de campo era composta por seis entrevistadoras, todas nutricionistas. A seleção das entrevistadoras foi feita através de diversos critérios. Foi preenchida uma ficha de inscrição, onde se observou a caligrafia e tempo disponível (pelo menos 40 horas semanais e disponibilidade de finais de semana). Foram realizados entrevistas individuais para avaliar apresentação, capacidade de comunicação, motivação e interesse financeiro e após, realizou-se uma prova escrita. A seleção foi feita seguindo os seguintes critérios: classificação na prova, nível superior, disponibilidade de horário integral, letra legível, boa comunicação, expressão e postura, condições físicas para carregar a mochila, qualidade das medidas antropométricas, qualidade na avaliação do desenvolvimento psicomotor e avaliação na visita do estudo piloto feita com os supervisores da pesquisa.

O treinamento foi realizado em 74 horas, envolvendo orientações gerais, leitura do questionário e do manual de campo, discussão detalhada de cada pergunta, conteúdos relacionados aos aspectos gerais e específicos da pesquisa. Houve uma oficina dramática entre as entrevistadoras e posteriormente com mães. As técnicas específicas de antropometria foram realizadas nas maternidades até que todas entrevistadoras as realizassem de maneira correta. O treinamento de Dubowitz foi realizado por pediatra com larga experiência na sua utilização, sendo que cada entrevistadora aplicou diversas vezes a técnica antes do início do estudo. Cada supervisor realizou um acompanhamento de entrevista com a entrevistadora para testar sua habilidade, desenvoltura e correta aplicação do questionário, assim como a realização das habilidades com as crianças. Foram utilizadas crianças com idades ao redor de um ano e que não nasceram no ano de 2004. Sessões de padronização foram realizadas até que a responsável pelo treinamento estivesse satisfeita com os resultados. Durante o estudo as entrevistadoras realizaram testes e foram re-treinadas a cada três meses e antes dos acompanhamentos subsequentes.

As equipes das visitas dos três meses, 12 e 24 meses foram compostas por respectivamente sete, seis e novamente sete entrevistadoras que foram selecionadas e treinadas de forma semelhante à utilizada no período perinatal.

A exigência mínima de escolaridade para as entrevistadoras dos estudos subseqüentes foi ensino médio completo.

### **7.9 LOGÍSTICA DO TRABALHO DE CAMPO**

A coleta de dados do estudo perinatal foi realizada durante todo o ano de 2004 e a dos três meses, foi realizada desde o final de março de 2004 até abril de 2005. Durante o ano de 2005, foi feito o acompanhamento de doze meses e, no ano de 2006, está sendo realizado o acompanhamento de 24 meses.

As entrevistadoras foram identificadas por crachás e aventais do centro de pesquisas. Estas foram orientadas a manter uma média de quatro entrevistas por dia e a codificarem os questionários ao final do dia.

No estudo perinatal, as mães foram entrevistadas dentro das primeiras 24 horas após o parto normal e até 48 horas após cesárea. Neste momento foi realizada a avaliação antropométrica do recém-nascido e cálculo da idade gestacional. Os recém-nascidos foram pesados ao nascer e medidos na posição supina.

No primeiro acompanhamento, as visitas foram realizadas com um intervalo máximo de uma semana antes e uma semana após completarem a idade de três meses, sendo realizada a entrevista com a mãe e tomadas as medidas antropométricas da criança. Aos 12 e aos 24 meses, as entrevistas foram marcadas novamente com uma semana antes e no máximo uma semana após o aniversário. Caso a mãe não fosse encontrada nesse intervalo, foi tolerada a realização da entrevista até um mês após o aniversário.

Os supervisores estiveram disponíveis diariamente na sala da coorte para o recebimento dos questionários, controle dos prazos das entrevistas, solução de dúvidas na codificação das variáveis e revisão de codificação. Também era função dos supervisores revisarem diariamente os questionários quanto aos erros de codificação, orientar as entrevistadoras quanto ao correto preenchimento destes e suas respectivas codificações, reforçando o uso do manual de instrução, verificando o seguimento rigoroso da metodologia da pesquisa e a reposição do material necessário ao bom andamento do trabalho.

Na sala da coorte era centralizado todo o material de pesquisa, questionários recebidos e o pessoal de apoio. Em reuniões semanais os novos

questionários eram distribuídos, entregues os já realizados e discutidas as dúvidas. Os questionários conferidos eram etiquetados, colocados em lotes e entregues para os digitadores, após revisão e correção pelo supervisor. Aos números dos questionários era acrescentado um dígito verificador, com o objetivo de identificar o número de cada criança durante cada visita de acompanhamento, permitindo posteriormente a junção dos dados. Foi realizada validação dos dados e verificação de inconsistências.

Foram considerados em que não foi respondido o questionário, após pelo menos três visitas da entrevistadora e uma visita do supervisor de campo. As perdas e recusas dos três meses e 12 meses foram buscadas nos acompanhamentos subseqüentes. Se a mãe houvesse mudado para outro município foi tentada a realização da entrevista no momento de visita a cidade, caso esta ocorresse dentro do prazo máximo estipulado pelo estudo (um mês após o aniversário).

Para a correta localização das mães foram coletadas informações detalhadas referente ao endereço atual (perinatal) e como encontrá-lo (linha e parada de ônibus, referências locais), endereço e telefone de parentes próximos, local de trabalho da mãe e pai e, se a família pretendia se mudar, endereço futuro. A mesma logística foi realizada nos acompanhamentos posteriores

## **7.10 ESTUDO PILOTO**

Foi realizado um estudo piloto para teste do questionário dias antes do início do trabalho de campo. As entrevistadoras foram aos mesmos hospitais em que foi realizado o estudo nos últimos dias de 2003 e usaram a mesma metodologia para todas as crianças que nasceram nestes dias. Aos três, doze e 24 meses o estudo piloto foi realizado com crianças que estavam nas salas de espera do ambulatório da faculdade de medicina e que tinham as idades ao redor de três meses, doze meses e 24 meses e que não nasceram no ano de 2004. O objetivo era avaliar o tempo de aplicação do questionário, factibilidade, e a capacidade de entendimento deste por parte das mães. Os supervisores acompanharam a entrevista e avaliaram também a habilidade, desenvoltura e correta aplicação do questionário pelas entrevistadoras, assim como a realização das habilidades com as crianças.

### **7.11 CONTROLE DE QUALIDADE**

Dez por cento dos domicílios foram selecionados aleatoriamente para a aplicação de um questionário reduzido. Além desses, foi feito controle de qualidade em 100 % dos que possuíam telefone, utilizando o mesmo instrumento que foi usado para o controle de qualidade da entrevista domiciliar. O principal objetivo do controle de qualidade foi de, além da repetibilidade das questões, assegurar que as entrevistas estavam sendo completa e adequadamente realizadas.

Foram realizadas reuniões semanais com as entrevistadoras, supervisores e coordenação da coorte para avaliação do andamento do estudo e estabelecimento de metas.

Todas as semanas as balanças foram aferidas na presença do supervisor e, a cada três meses, realizou-se nova padronização da antropometria. Foi realizado um acompanhamento quinzenal das entrevistas de cada entrevistadora pelas supervisoras, visando checar a adaptação da aplicação dos testes de habilidades. A cada três meses foram realizadas sessões de retreinamento. As entrevistadoras receberam treinamento específico para cada fase do trabalho.

### **7.12 EDIÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS**

Foi realizada dupla digitação, por digitadores diferentes, através do programa Epi-Info 6.4. Após, os bancos de dados foram transferidos para o Stata (“dta”), onde foram rodados os programas de inconsistências. Os programas de verificação de inconsistências foram criados (arquivo tipo “do” do pacote estatístico *STATA 8.0*) com amplo detalhamento de checagem de amplitude de valores, pulos entre as questões, inconsistências, médias de medidas por entrevistadoras e presença de variáveis não respondidas (Stata Corporation,2003).

A análise seguirá um modelo hierárquico de causalidade, conforme modelo descrito anteriormente. Os bancos do estudo perinatal, dos três meses, doze meses e 24 meses serão acoplados através de um número de identificação para qual será utilizado o programa *STATA 8.0*.

As análises estatísticas serão realizadas através do pacote estatístico

*Stata*. Os dados serão apresentados como porcentagens ou médias e desvios padrões e utilizados teste t de *Student*, qui-quadrado ou Fisher exato, de acordo com o tipo de variável.

Para o controle de variáveis de confusão, na análise para investigar os fatores associados à ocorrência de DMG, será utilizada regressão logística. A análise ajustada do efeito do DMG sobre as mudanças em escore z será feita por regressão linear.

## 8 ASPECTOS ÉTICOS

A investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas e pelo Comitê de Ética da Organização Mundial da Saúde (Genebra). Um consentimento escrito foi lido para as mães, em cada uma das visitas, explicando os objetivos e os procedimentos e devidamente assinado em duas cópias, uma para cada parte. Garantiu-se a confidencialidade dos dados, a participação voluntária e a possibilidade de abandonar o estudo a qualquer momento, sem necessidade de justificativa. Quando apresentado rastreamento positivo ao teste de Batelle (Newborg,1988), ou quando solicitado pelas mãe auxílio para elas ou para as crianças, estas foram examinadas por médico da coorte e encaminhadas para tratamento adequado na rede municipal de postos de saúde. Se fosse percebida pelas entrevistadoras alguma situação de risco iminente à vida das crianças, estas comunicavam aos instrutores para as devidas providências.



## 10 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Serão escritos três artigos sendo o primeiro:

**Artigo de revisão:** Será realizada uma revisão sistemática na literatura nas bases de dados *Web of science*, *Medline*, *Cochrane*, *Lilacs* e PAHO com o objetivo de reunir as publicações existentes sobre fatores de risco para diabetes mellitus gestacional. Será colocado como limite para a revisão os artigos publicados nos últimos 10 anos. Serão considerados para revisão os artigos que apresentarem diabetes mellitus gestacional como desfecho. Os fatores de risco considerados serão idade, obesidade, história familiar de diabetes, baixo peso ao nascer, raça/etnia, tabagismo, altura, ganho de peso na gestação.

**Artigo 2:** Prevalência e fatores associados ao Diabetes Mellitus Gestacional Este artigo mostrará a frequência e os fatores de risco associados ao aparecimento de DMG nas gestantes que tiveram filhos em 2004 na cidade de Pelotas.

**Artigo 3:** Conseqüências do Diabetes Mellitus Gestacional sobre a antropometria nos dois primeiros anos de vida- Este artigo mostrará as o efeito do DMG sobre os variáveis antropométricas do nascimento aos dois anos de idade

## 11 FINANCIAMENTO

Fontes de financiamento: OMS, CNPq, Pastoral da criança, Pronex (Fapergs, CNPq).



## 12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aberg A, Rydhstrom H, Kallen B, Kallen K. Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:212-7.

Aerts L, Van Assche FA. Intra-uterine transmission of disease. *Placenta* 2003;24:905-11.

Amarin VN, Akasheh HF. Advanced maternal age and pregnancy outcome. *East Mediterr Health J* 2001;7:646-51.

American College of Obstetricians and Gynecologist. Management of diabetics in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologist; 1994.

American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S103-5.

Anastasiou E, Alevizaki M, Grigorakis SJ, Philippou G, Kyprianou M, Souvatzoglou A. Decreased stature in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:997-1001.

Andelova K, Velebil P, Stroufova A, Sula K. [Prediction of pregnancy-induced hypertension in women with risk factors]. *Ceska Gynekol* 1998;63:443-6.

Araujo CL, Victora CG, Hallal PC, Gigante DP. Breastfeeding and overweight in childhood: evidence from the Pelotas 1993 birth cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:500-6.

Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001;91:436-40.

Barden A, Singh R, Walters BN, Ritchie J, Roberman B, Beilin LJ. Factors predisposing to pre-eclampsia in women with gestational diabetes. *J Hypertens* 2004;22:2371-8.

Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.

Bartha JL, Comino-Delgado R. Carbohydrate metabolism. Evaluation in women with de novo hypertension in late pregnancy. *J Reprod Med* 1997;42:489-96.

Bartha JL, Romero-Carmona R, Torrejon-Cardoso R, Comino-Delgado R. Insulin, insulin-like growth factor-1, and insulin resistance in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:735-40.

Beischer NA, Oats JN, Henry OA, Sheedy MT, Walstab JE. Incidence and severity of gestational diabetes mellitus according to country of birth in women living in Australia. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:35-8.

Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103-13.

Berard J, Dufour P, Vinatier D, Subtil D, Vanderstichele S, Monnier JC, et al. Fetal macrosomia: risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases >4500 g. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:51-9.

Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 1992;135:965-73.

Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clin Perinatol* 1998;25:873-85.

Bertoldi Nucci L, Bartholow Duncan B, Serrate Mengue S, Branchtein L, Schmidt MI, Fleck ET. Assessment of weight gain during pregnancy in general prenatal care services in Brazil. *Cad Saude Publica* 2001;17:1367-74.

Bhanot S, McNeill JH. Insulin and hypertension: a causal relationship? *Cardiovasc Res* 1996;31:212-21.

Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003;17:350-64.

Bo S, Menato G, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, Repetti E, et al. Low socioeconomic status as a risk factor for gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2002;28:139-40.

Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-6.

Brancati FL, Whelton PK, Kuller LH, Klag MJ. Diabetes mellitus, race, and socioeconomic status. A population-based study. *Ann Epidemiol* 1996;6:67-73.

Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia* 2000;43:848-51.

Branchtein L, Schmidt MI, Mengue SS, Reichelt AJ, Matos MC, Duncan BB. Waist circumference and waist-to-hip ratio are related to gestational glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997;20:509-11.

Breschi MC, Seghieri G, Bartolomei G, Gironi A, Baldi S, Ferrannini E. Relation of birthweight to maternal plasma glucose and insulin concentrations during normal

pregnancy. *Diabetologia* 1993;36:1315-21.

Brown DC, Byrne CD, Clark PM, Cox BD, Day NE, Hales CN, et al. Height and glucose tolerance in adult subjects. *Diabetologia* 1991;34:531-3.

Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:182-5.

Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, Lucchese A, Lanzone A, Paradisi G. Carbohydrate metabolism in gestational diabetes: effect of chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1999;94:556-61.

Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, Srikanta S, Tyzbir E, Sims EA. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1255-62.

Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003;133:1674S-1683S.

Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998;338:147-52.

Cogswell ME, Serdula MK, Hungerford DW, Yip R. Gestational weight gain among average-weight and overweight women--what is excessive? *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:705-12.

Coustan DR. Maternal insulin to lower the risk of fetal macrosomia in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:288-95.

Cox JL, Sagovsky R, Holden JM. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:782-786.

Cuasay LC, Lee ES, Orlander PP, Steffen-Batey L, Hanis CL. Prevalence and determinants of type 2 diabetes among Filipino-Americans in the Houston, Texas metropolitan statistical area. *Diabetes Care* 2001;24:2054-8.

Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1992;152:1649-51.

Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Vaast P, Delville N, Helou N, Subtil D. [Maternal and fetal consequences of increased gestational weight gain in women of normal prepregnant weight]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:398-403.

Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62:131-7.

Donahue RP, Bean JA, Donahue RD, Goldberg RB, Prineas RJ. Does insulin resistance unite the separate components of the insulin resistance syndrome? Evidence from the Miami Community Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2413-7.

Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990;77:1219-28.

Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992;9:820-5.

Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970;77:1-10.

Dye TD, Knox KL, Artal R, Aubry RH, Wojtowycz MA. Physical activity, obesity, and diabetes in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997;146:961-5.

Egeland GM, Skjaerven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *Bmj* 2000;321:546-7.

Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJ. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3006-10.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 1:S4-19.

Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.

Frankenburg KW, Dodds J, Archer P, Bresnick B. Denver II: Thechnical Manual and Training Manual. In: Denver: Denver developmental materials Inc.; 1990.

Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999;93:9-14.

Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology* 2004;15:733-7.

Goldman JA, Schechter A. Effect of cigarette smoking on glucose tolerance in pregnant women. *Isr J Med Sci* 1967;3:561-4.

Gunton JE, Davies L, Wilmshurst E, Fulcher G, McElduff A. Cigarette smoking affects glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:796-7.

Hadden DR. Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34 Suppl 2:8-12.

Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.

Halpern R, Giugliani ER, Victora CG, Barros FC, Horta BL. Risk factors for suspicion of developmental delays at 12 months of age. *J Pediatr* 2000;76:421-8.

Harris MI. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes Care* 1988;11:402-11.

Heckbert SR, Stephens CR, Daling JR. Diabetes in pregnancy: maternal and infant outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1988;2:314-26.

Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *Jama* 2002;287:2534-41.

Innes KE, Wimsatt JH. Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance: evidence for a connection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:263-84.

Institute of Medicine (IOM). Nutrition during pregnancy. Washington, DC: Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy/Subcommittee on Dietary Intake and Nutrient Supplements During Pregnancy/ Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation/Food and Nutrition Board/ National Academy of Science; 1990.

James WP. Will feeding mothers prevent the Asian metabolic syndrome epidemic? *Asia Pac J Clin Nutr* 2002;11 Suppl 3:S516-23.

Jang HC, Min HK, Lee HK, Cho NH, Metzger BE. Short stature in Korean women: a contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:778-83.

Jarrett RJ. Gestational diabetes: a non-entity? *Bmj* 1993;306:37-8.

Jeng JR, Sheu WH, Jeng CY, Huang SH, Shieh SM. Impaired fibrinolysis and insulin resistance in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:484-90.

Kale SD, Yajnik CS, Kulkarni SR, Meenakumari K, Joglekar AA, Khorsand N, et al. High risk of diabetes and metabolic syndrome in Indian women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;21:1257-8.

Kalies H, Heinrich J, Borte N, Schaaf B, von Berg A, von Kries R, et al. The effect of breastfeeding on weight gain in infants: results of a birth cohort study. *Eur J Med Res* 2005;10:36-42.

Khine ML, Winklestein A, Copel JA. Selective screening for gestational diabetes mellitus in adolescent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1999;93:738-42.

Kieffer EC, Martin JA, Herman WH. Impact of maternal nativity on the prevalence of diabetes during pregnancy among U.S. ethnic groups. *Diabetes Care* 1999;22:729-35.

King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B9-13.

Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995;44:586-91.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

Kumari AS, Badrinath P. Extreme grandmultiparity: is it an obstetric risk factor? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:22-5.

Lauszus FF, Paludan J, Klebe JG. Birthweight in women with potential gestational diabetes mellitus--an effect of obesity rather than glucose intolerance? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:520-5.

Law CM. Fetal and infant influences on non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabet Med* 1996;13:S49-52.

Lee CP, Wang ZQ, Duthie SJ, Ma HK, Zhang JZ, Zhou SM, et al. A multicentre study to investigate the prevalence of abnormal carbohydrate metabolism in Chinese pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22:401-7.

Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989;73:103-6.

Lohman TG. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.

Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 1985;7:702-6.

Lucas MJ, Lowe TW, Bowe L, McIntire DD. Class A1 gestational diabetes: a meaningful diagnosis? *Obstet Gynecol* 1993;82:260-5.

Macfarlane CM, Tsakalakos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem* 1988;6:68-73.

Maffei HV, Padula NN, Annicchino GP, Ferrari GF, Goldberg TB. Nutritional management and weight changes during hospitalization of Brazilian infants with diarrhoea: primary reliance on oral feeding or continuous nasogastric drip with locally made, modulated minced chicken formula. *J Trop Pediatr* 1990;36:240-6.

Martin AO, Simpson JL, Ober C, Freinkel N. Frequency of diabetes mellitus in mothers of probands with gestational diabetes: possible maternal influence on the predisposition to gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:471-5.

McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *Bmj* 1994;308:942-5.

Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:197-201.

Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B161-7.

Mi J, Law C, Zhang KL, Osmond C, Stein C, Barker D. Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann Intern Med* 2000;132:253-60.

Ministério da Saúde. Assistência Pré-Natal: normas e manuais técnicos. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.

Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-17.

Modan M, Halkin H, Almog S. Hyperinsulinemia a link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.

Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev* 2005;6:143-54.

Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ, et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1995;18:1270-3.

Moses RG, Moses J, Knights S. Birth weight of women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1059-62.

National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039-57.

Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1591-6.

Newborg J, Stock J, Wnek L, Guidabaldi J, Svinicki J. Battelle developmental Inventory. Itasca, Ill.: Riverside Publishing; 1988.

O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:901-4.

O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria For The Oral Glucose Tolerance Test In Pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.

Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness A, Dunger DB. Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatrics* 2006;117:e503-8.

Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 3:545-53.

Pan WH, Yeh WT, Hwu CM, Ho LT. Undiagnosed diabetes mellitus in Taiwanese subjects with impaired fasting glycemia: impact of female sex, central obesity, and short stature. *Chin J Physiol* 2001;44:44-51.

Pan XR LG, Hu YH, Wang JX, Yang WY et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The DaQing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;537-544.

Perry IJ. Commentary: smoking and diabetes--accumulating evidence of a causal link. *Int J Epidemiol* 2001;30:554-5.

Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 1985;34 Suppl 2:119-22.

Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B138-41.

Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980;3:458-64.

Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care* 1987;10:76-80.



Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B150-5.

Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002;25:16-22.

Plante LA. Small size at birth and later diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:781-4.

Plante LA. Low birth weight may not predict diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1759-60.

Ramachandran A, Snehalatha C, Shyamala P, Vijay V, Viswanathan M. Prevalence of diabetes in pregnant women--a study from southern India. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:71-4.

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.

Reichelt AJ, Oppermann MIR, Schmidt MI. Recomendações do 2º Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:574-581.

Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999;130:278-84.

Rishel PE, Sweeney P. Comparison of breastfeeding rates among women delivering infants in military treatment facilities with and without lactation consultants. *Mil Med* 2005;170:435-8.

Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health* 2001;91:76-83.

Rodekamp E, Harder T, Kohlhoff R, Franke K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care* 2005;28:1457-62.

Sargeant LA, Khaw KT, Bingham S, Day NE, Luben RN, Oakes S, et al. Cigarette smoking and glycaemia: the EPIC-Norfolk Study. *European Prospective Investigation into Cancer. Int J Epidemiol* 2001;30:547-54.

Savona-Ventura C, Chircop M. Birth weight influence on the subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003;40:101-4.

Sayeed MA, Hussain MZ, Banu A, Rumi MA, Azad Khan AK. Prevalence of diabetes in a suburban population of Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;34:149-55.

Schaefer-Graf UM, Hartmann R, Pawliczak J, Passow D, Abou-Dakn M, Vetter K, et al. Association of Breast-feeding and Early Childhood Overweight in Children From Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:1105-1107.

Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24:1151-5.

Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, de Lima L, Duncan BB. Prevalence of gestational diabetes mellitus--do the new WHO criteria make a difference? Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabet Med* 2000;17:376-80.

Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Metabolism* 1996;45:699-706.

Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Ances IG, Smith WK. Gestational weight gain, pregnancy outcome, and postpartum weight retention. *Obstet Gynecol* 1995;86:423-7.

Seghieri G, Anchini R, De Bellis A, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Relationship between gestacional Diabetes Mellitus and low maternal birth weight. *Diabetes Care* 2002;25:1761-65.

Sepe SJ, Connell FA, Geiss LS, Teutsch SM. Gestational diabetes. Incidence, maternal characteristics, and perinatal outcome. *Diabetes* 1985;34 Suppl 2:13-6.

Shaw GM, Todoroff K, Carmichael SL, Schaffer DM, Selvin S. Lowered weight gain during pregnancy and risk of neural tube defects among offspring. *Int J Epidemiol* 2001;30:60-5.

Silverman BL, Landsberg L, Metzger BE. Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers. Association with the subsequent development of childhood obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1993;699:36-45.

Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B142-9.

Singer P, Godicke W, Voigt S, Hajdu I, Weiss M. Postprandial hyperinsulinemia in patients with mild essential hypertension. *Hypertension* 1985;7:182-6.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetes Gestacional. In: Sociedade Brasileira de Diabetes, editor. Atualização Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2005.

Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama* 1997;278:1078-83.

Stanner SA, Bulmer K, Andres C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *Bmj* 1997;315:1342-8.

Stata Corporation. Stata Statistical Software: release 8.0. College Station, TX: Stata Corporation; 2003.

Terry PD, Weiderpass E, Ostenson CG, Cnattingius S. Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive pregnancies. *Diabetes Care* 2003;26:2994-8.

The Cebu Study Team. Underlying and proximate determinants of child health: The Cebu Longitudinal Health and Nutrition Study. *Am J Epidemiol* 1991;133:185-201.

Thorsdottir I, Torfadottir JE, Birgisdottir BE, Geirsson RT. Weight gain in women of normal weight before pregnancy: complications in pregnancy or delivery and birth outcome. *Obstet Gynecol* 2002;99:799-806.

Touger L, Looker HC, Krakoff J, Lindsay RS, Cook V, Knowler WC. Early growth in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2005;28:585-9.

Turck D. [Breast feeding: health benefits for child and mother.]. *Arch Pediatr* 2005;12S3:S145-S165.

US Department of health and human services. Women and smoking: a report of the surgeon general. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2001.

US Preventive Services Task Force. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Series Screening for Gestational Diabetes Mellitus 2003 [Access; Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsgdm.htm>

Victora CG, Araujo CL, Menezes AM, Hallal PC, Vieira Mde F, Neutzling MB, et al. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Rev Saude Publica* 2006;40:39-46.

Victora CG, Barros FC, Vaughan JP, Martines JC, Beria JU. Birthweight, socio-economic status and growth of Brazilian infants. *Ann Hum Biol* 1987;14:49-57.

Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997;26:224-7.

Vohr BR, Lipsitt LP, Oh W. Somatic growth of children of diabetic mothers with reference to birth size. *J Pediatr* 1980;97:196-9.

Ward WK, Johnston CL, Beard JC, Benedetti TJ, Porte D, Jr. Abnormalities of islet B-cell function, insulin action, and fat distribution in women with histories of gestational diabetes: relationship to obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1039-45.

Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1336-7.

Whitaker RC, Pepe MS, Seidel KD, Wright JA, Knopp RH. Gestational diabetes and the risk of offspring obesity. *Pediatrics* 1998;101:E9.

WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.

Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281-393.

World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. WHO Tech Rep Series 1999.

World Health Organization. Screening for type 2 diabetes: report of World Health Organization and International Diabetes Federation Meeting. Geneva: WHO; 2003.

Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Yu L, Dong L, Li J, et al. Gestational diabetes mellitus in women of single gravidity in Tianjin City, China. *Diabetes Care* 2002;25:847-51.

Yue DK, Molyneaux LM, Ross GP, Constantino MI, Child AG, Turtle JR. Why does ethnicity affect prevalence of gestational diabetes? The underwater volcano theory. *Diabet Med* 1996;13:748-52.

Zadik Z, Borondukov E, Zung A, Reifen R. Adult height and weight of breast-fed and bottle-fed Israeli infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:462-7.

Zaren B, Lindmark G, Wibell L, Folling I. The effect of smoking on glucose homeostasis and fetal growth in pregnant women. *Ups J Med Sci* 2000;105:41-56.

Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid

physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:543-8.

Zhang S, Folsom AR, Flack JM, Liu K. Body fat distribution before pregnancy and gestational diabetes: findings from coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Bmj* 1995;311:1139-40.

## 13 ALTERAÇÕES REALIZADAS NO PROJETO ORIGINAL

Serão escritos quatro artigos:

**Artigo 1 – Artigo de revisão:** Maternal birth weight and gestational diabetes: a systematic review of the literature. Será realizada uma revisão sistemática na literatura nas bases de dados *Web of science*, *Medline*, *Cochrane*, *Lilacs* e PAHO com o objetivo de reunir as publicações existentes sobre peso ao nascer materno como fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional. Será colocado como limite para a revisão os artigos publicados nos últimos 10 anos. Serão considerados para revisão os artigos que apresentarem diabetes mellitus gestacional como desfecho e peso ao nascer materno como exposição.

**Artigo 2:** Validade do auto-relato de diabetes mellitus gestacional no pós-parto imediato. Este artigo será fruto de um estudo de validação do Diabetes Mellitus Gestacional auto-referido.

**Artigo 3:** Prevalência e fatores associados ao Diabetes Mellitus Gestacional. Este artigo mostrará a frequência e os fatores de risco associados ao aparecimento de DMG nas gestantes que tiveram filhos em 2004 na cidade de Pelotas.

**Artigo 4:** Conseqüências do Diabetes Mellitus Gestacional sobre a antropometria nos dois primeiros anos de vida- Este artigo mostrará as o efeito do DMG sobre os variáveis antropométricas do nascimento aos dois anos de idade

**I.b PROJETO ESTUDO DE VALIDAÇÃO**

**DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: VALIDAÇÃO DO AUTO-RELATO  
DA DOENÇA NO PÓS-PARTO IMEDIATO**

**Março 2007**

## I. b PROJETO DE PESQUISA DO ESTUDO DE VALIDAÇÃO

### 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) e o Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez (GTDG) recomendam que o rastreamento da diabetes mellitus gestacional (DMG) deva ser universal (através de glicemia de jejum na 20ª semana de gestação) e, na presença de fatores de risco, sendo esse primeiro negativo, que seja repetido o rastreamento no terceiro trimestre.

Em 2004 foi iniciado estudo de coorte no qual foram entrevistadas todas as mulheres que deram à luz em hospitais da cidade de Pelotas e que residiam na cidade. Neste questionário, foram realizadas 256 perguntas, entre as quais se investigou se a mãe recebeu o diagnóstico de diabetes mellitus (DM) durante a gestação atual.

A prevalência de DMG no Brasil, utilizando os critérios da OMS, é de 7,6% em gestantes com mais de 20 anos de idade. A maioria alcança somente o critério para tolerância a glicose diminuída fora da gravidez, ou seja, apresentar glicemia acima de 100 mg/dl e menor e igual a 126 mg/dl.

Estudo realizado em 1987, em nove capitais brasileiras, mostrou que metade dos portadores de DM desconhece sua condição. Outro estudo, a Campanha Nacional de Detecção de Diabetes Mellitus, realizada em 2001, mostrou em uma amostra probabilística que aproximadamente metade das pessoas que haviam realizado o teste, ao serem indagadas em suas residências lembrava-se de tê-lo realizado.

O conhecimento correspondente sobre o DMG é desconhecido. Apesar de a gravidez ser momento de visita ao obstetra por 99% das mulheres gestantes para a realização do pré-natal e de ser orientação do MS o rastreamento universal, não se sabe ao certo se a prática tem sido executada. Soma-se a isto a incerteza de que mesmo tendo sido diagnosticada, a gestante saberia informar esta condição.



## 2 OBJETIVO DO ESTUDO

O presente estudo será realizado com o objetivo de validar a questão realizada no estudo perinatal da coorte de 2004. Pretende-se saber se o médico que atendeu a gestante seguiu as recomendações do MS, solicitando glicemia de jejum e/ou teste e tolerância com sobrecarga de glicose por volta da 20<sup>o</sup> semana de gestação. E quando solicitado, se a gestante sabe informar corretamente a presença ou não do diagnóstico.

### 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo deste estudo foi investigar a validade do auto-relato da presença de DMG no pós-parto imediato.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.1.1 Avaliar a cobertura de realização de glicemia de jejum na gravidez

2.1.2 Descrever com quantas semanas gestacionais a glicemia/teste de tolerância foi realizado

2.1.3 Investigar a validade de um instrumento, baseado em duas questões, quanto (a acurácia para identificar indivíduos que foram diagnosticados com DMG, a gestante sabe informar corretamente sua condição de diabética ou não diabética).

## 3 METODOLOGIA

### 3.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo terá um delineamento transversal.

### 3.2 POPULAÇÃO ALVO

Gestantes que tiveram filhos durante os meses de abril até dezembro de 2007 em três hospitais de Pelotas (Santa Casa de Misericórdia, Hospital Miguel Pilcher, Hospital São Francisco de Paula) e que eram residentes na cidade.

### **3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO**

#### **3.3.1 Critérios de inclusão:**

Serão utilizados os seguintes critérios de inclusão: a) parturientes de todas as idades que chegarem ao hospital entre 01 de abril e 31 de dezembro de 2007; e b) que forem moradoras na cidade de Pelotas ou Jardim América.

#### **3.3.2 Critérios de exclusão:**

Serão excluídas as que relatarem serem moradoras de outro município ou da zona rural de Pelotas.

#### **3.3.3 Instrumentos:**

3.3.3.1 Padrão ouro: o padrão ouro será o registro de resultado da glicemia ou do teste de sobrecarga na carteira da gestante feito durante o pré-natal.

3.3.3.2 Instrumento de coleta de dados: Consistirá em duas perguntas:  
Durante a gravidez...

A Sra. teve diabetes?

Se sim, já tinha diabetes antes da gravidez?

### **3.4 DEFINIÇÃO DO DESFECHO**

Será considerada portadora de DMG a gestante cujo registro na carteira mostrar glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dl confirmada por repetição, e/ou glicemia pós-carga de 75 gramas de glicose maior ou igual a 140 mg/dl confirmada após repetição.

### **3.5 TAMANHO DA AMOSTRA**

De acordo com os dados da coorte de 2004 nasceram em Pelotas cerca de 300 crianças/ mês, a maioria nos hospitais pode será realizado o atual estudo. Sendo a prevalência estimada de DMG de cerca de 8% e, se 80% dos médicos solicitarem glicemia de jejum ou teste de sobrecarga, então deverão ser identificados aproximadamente 54 diabéticas num universo de 720 nascimentos em 3 meses de coleta de dados.

### **3.6 METODOLOGIA DE ANÁLISE**

Será construída uma tabela 2x2 em que a afirmação da mãe será

comparada ao registro da carteira de gestante (Tabela 1).

A sensibilidade, especificidade, os valores preditivos e a acurácia da informação da mãe serão calculados da seguinte maneira:

$$\text{Sensibilidade} = a/a+c$$

$$\text{Especificidade} = d/b+d$$

$$\text{VPP} = a/a+b$$

$$\text{VPN} = d/c+d$$

$$\text{Acurácia} = a+d/a+b+c+d$$

**Tabela 1.** Tabela de contingência para análise para a análise da acurácia da informação da mulher no pós-parto imediato quanto ao diagnóstico de DMG

		Padrão-ouro (carteira da gestante)	
		Glicemia jejum $\geq 110$ mg/dl ou teste tolerância com 75 g $\geq 140$ mg/dl	
A Sra. teve diabetes ou açúcar o sangue durante a gestação		Sim diabéticas	Não diabéticas
	Sim	a	b
	Não	c	d

## 4 LOGÍSTICA

As entrevistadoras serão estudantes do 5º semestre da Faculdade de Medicina da UCPel. Estas irão aos hospitais em dois momentos, no fim da manhã e no fim da tarde, com o objetivo de localizar as gestantes que tiveram filhos nas últimas horas. Será perguntado a todas as mães dentro dos critérios de inclusão após a devida identificação e leitura do consentimento informado:

Durante a gravidez...

A Sra. teve diabetes?

Se sim, já tinha diabetes antes da gravidez?

Após isto será solicitado o cartão de gestante e verificado a anotação de glicemia. Através deste procedimento será respondida a primeira questão, ou seja, a frequência de solicitação de exames de glicemia.

Conforme o resultado do exame será realizado testes de sensibilidade e especificidade para obter a segunda resposta, ou seja, de acordo com o resultado de glicemia, a gestante tem DMG ou não.

## **II. RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO PRINCIPAL**

### **DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E EFEITO SOBRE A ANTROPOMETRIA ATÉ OS DOIS ANOS DE IDADE**

## **II RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO**

### **1 INTRODUÇÃO**

O delineamento de coorte prospectivo é uma estratégia poderosa para definir a incidência e investigar os potenciais preditores de uma condição clínica, assim como fornecer ao investigador a oportunidade de medir variáveis importantes de forma completa e acurada, minimizando o viés de memória que acomete estudos retrospectivos. Desde os trabalhos de Barker<sup>1</sup> que levantaram hipóteses de uma origem fetal para doenças cardiovasculares, o interesse dos pesquisadores, especialmente os que trabalham com doenças crônicas, voltou-se mais fortemente para este delineamento de estudo.

No ano de 2004, iniciou-se em Pelotas uma coorte de nascimentos. Nessa coorte, até o momento, foram realizados acompanhamentos durante o perinatal, aos três, doze e 24 meses e está em andamento o acompanhamento de 48 meses. Os instrumentos utilizados para a realização das entrevistas foram questionários e instrumentos antropométricos. Este relatório é relativo aos primeiros dois anos de acompanhamento da Coorte de Nascimentos de 2004, Pelotas, RS.

### **2 METODOLOGIA DO ESTUDO LONGITUDINAL**

#### **2.1 POPULAÇÃO ALVO**

Foram elegíveis para o estudo perinatal todos os recém-nascidos (nativos) e os natimortos com pelo menos 500 g ou 20 semanas de idade gestacional (IG), de mães residentes na zona urbana de Pelotas e no Jardim América, atualmente pertencente ao município de Capão do Leão. A inclusão deste bairro justifica-se para manter a base populacional semelhante à das coortes anteriormente realizadas nesta cidade (Coorte 1982 e 1993). Mães da

zona rural, embora não integrassem a coorte, foram entrevistadas para evitar perdas por possível incorreção de endereço. Mães residentes em outros municípios não foram entrevistadas. Mais de 99% dos partos ocorreu nos cinco hospitais do município, sendo dois desses hospitais, universitários.

## **2.2 LOGÍSTICA DO TRABALHO DE CAMPO**

Durante o ano de 2004, esses locais foram visitados diariamente, pela manhã e à tarde, por entrevistadoras especialmente treinadas para o estudo. Todos os partos ocorridos foram registrados em formulário próprio, incluindo o nome completo da mãe, data e hora do nascimento, o sexo do recém-nascido (RN), número da declaração de nascimento e local de residência da mãe. A informação sobre os partos era obtida a partir do livro de registro da enfermagem dos centros obstétricos, cuja cobertura e acurácia foram previamente avaliadas em todos os hospitais. Dados sobre o local de residência eram obtidos a partir do prontuário e confirmados pela mãe. Os casos elegíveis recebiam, já neste momento, um número de identificação. A partir deste registro, os questionários eram preparados para a aplicação com a mãe. Em paralelo, os registros do SINASC foram rastreados de forma a encontrar e entrevistar em casa as mães de crianças nascidas fora dos hospitais.

### **2.2.1 Estudo perinatal**

Dentro das primeiras 24 horas após o parto, foi realizada a entrevista com a mãe, assim como a avaliação do RN. O questionário padronizado, pré-codificado e com poucas questões abertas, era composto de nove blocos: identificação; parto e saúde do RN; pré-natal e morbidade gestacional; história reprodutiva; características da mãe e hábitos de vida; características do trabalho, do pai e renda familiar; exames da mãe no pré-natal; exame físico do RN; e dados para contato. Utilizou-se um questionário específico para o segundo RN no caso de partos gemelares, evitando-se assim a repetição desnecessária de perguntas.

A avaliação do RN incluía medidas de comprimento, perímetro cefálico, perímetro torácico e circunferência abdominal. Para o comprimento utilizou-se

um infantômetro Harpenden com precisão de 1 mm (Holtain, Crymych, UK) e técnica padronizada<sup>2</sup>. Os perímetros foram medidos com fita métrica inelástica, com precisão de 1 mm, observando-se procedimento padrão<sup>2</sup>. O peso ao nascer foi anotado a partir do livro de registro de enfermagem, que utilizou, em todos os hospitais, balança eletrônica pediátrica com precisão de 10g. Essas balanças foram aferidas semanalmente por pessoal do projeto utilizando pesos padrão.

A IG dos nativos foi avaliada através do método de Dubowitz<sup>3</sup>, baseada em características físicas e neurológicas do RN. Além dessa avaliação, a IG foi também calculada pela data da última menstruação (DUM) anotada no cartão da gestante ou referida pela mãe (nesta ordem de prioridade); e, por ultrassonografia realizada antes de 20 semanas de gestação. A IG foi atribuída seguindo a seguinte prioridade: 1- DUM; 2- Ultrasson; 3- Dubowitz. Apenas treze RN recrutados para a Coorte ficaram sem informação de IG. As avaliações antropométricas e da IG pelo método de Dubowitz foram realizadas pelas mesmas entrevistadoras treinadas para o projeto, sempre nas primeiras 24 horas de vida do RN.

As equipes de cada fase do trabalho de campo foram compostas por um coordenador, supervisores (alunos de doutorado na época), e as entrevistadoras. A equipe de apoio era formada por secretária, telefonista além de bolsistas e voluntários.

A seleção das entrevistadoras se deu por prova escrita e avaliação do desempenho durante o treinamento, descritos mais adiante.

### **2.2.2 Visita aos três meses de idade**

O primeiro acompanhamento foi realizado aos três meses de idade por uma equipe composta de um supervisor e sete entrevistadoras. Após contato telefônico, as mães receberam uma visita domiciliar ou foram agendadas para uma entrevista na Faculdade de Medicina. Mães que mudaram para outros municípios não foram entrevistadas, à exceção daquelas que viajavam a Pelotas com frequência e para as quais se conseguiu agendar a entrevista. As entrevistas buscavam manter uma janela no tempo de sete dias, incluindo o dia em que a criança completava três meses (três dias anteriores e os três

posteriores) A maioria (85%) das entrevistas foram realizadas dentro deste período. Todas as crianças nascidas em 2004 e que participaram do estudo perinatal foram buscadas.

O questionário apresentava estrutura semelhante ao do perinatal. Nesta visita as condições de saúde da criança, seu crescimento e desenvolvimento foram avaliados. Por ocasião da entrevista, a criança teve seu peso e comprimento medidos (balança eletrônica Soehnle 8300 com bandeija 5011, precisão de 10 g; estadiômetro portátil Raven Equipment Ltd., precisão de 1mm), sendo também mensurados os perímetros cefálico, torácico e abdominal (fita métrica inelástica com precisão de 1 mm). Aferiram-se também peso e a estatura da mãe (balança mecânica Glicomed, precisão de 1 kg; estadiômetro fabricado em alumínio, com escala de precisão de 1mm).

Durante todo o ano de 2004, um estudo de morbi-mortalidade investigou todas as admissões hospitalares das crianças nascidas em 2004, assim como todos os óbitos. As mães foram entrevistadas, o prontuário revisado e uma entrevista com o médico responsável complementou os dados. A equipe foi composta de um supervisor e duas entrevistadoras.

### **2.2.3 Visita dos doze meses de idade**

O segundo acompanhamento foi realizado aos doze meses de idade. Todas as crianças pertencentes à Coorte que se supunham vivas foram procuradas, incluindo aquelas cujas mães se recusaram a participar na visita dos três meses. Foi realizado um contato telefônico e a entrevista agendada na residência da mãe. Tentou-se localizar também as mães que se mudaram da cidade por ocasião da visita anterior, através dos telefones de pessoas próximas. Como na visita dos três meses, as mães residentes fora do município não foram entrevistadas, a não ser que planejassem estar em Pelotas no período da entrevista. Foi estipulada uma janela de 15 dias para a realização da entrevista, incluindo-se o dia do aniversário da criança (sete dias imediatamente anteriores e posteriores).

O questionário principal dos doze meses consistia de nove blocos: identificação; cuidado e alimentação da criança; saúde da criança; características da mãe, da família e do domicílio; gastos com saúde; saúde da



mãe e contracepção; hábitos de vida; atendimento pela Pastoral da Criança; e, antropometria. Assim como na visita anterior, utilizou-se instrumento padronizado, pré-codificado, com poucas questões abertas, pós-codificadas. Avaliou-se o desenvolvimento da criança, utilizando-se os mesmos itens do teste de Denver<sup>4</sup>, já utilizado na Coorte de 1993 e o teste de rastreamento de Battele<sup>5</sup>. Foi preparado um caderno separado do questionário principal para esta avaliação, onde foram incluídos todos os itens referentes às idades de zero até a faixa etária seguinte à da idade da criança (12-18 meses). A avaliação antropométrica das crianças envolveu medidas de peso, comprimento e perímetro cefálico. As entrevistadoras foram submetidas a sessões de padronização para as medidas de comprimento e perímetro cefálico durante o treinamento e, a cada três meses, durante o trabalho de campo. O comprimento foi medido utilizando-se antropômetro de madeira, dobrável, feito sob encomenda para o estudo, utilizando-se para as medidas uma fita métrica de nylon, com precisão de 1 mm, colada em sulco feito no corpo do instrumento. Todos os aparelhos foram aferidos regularmente com medidas padrão. O perímetro cefálico foi medido com fita inextensível (Cardiomed, 7 mm de largura, com mola e peso). Os pesos da mãe e criança foram medidos com balança eletrônica (Tanita HD-317, com capacidade para 150 kg e precisão de 100 g), sendo primeiramente pesada a mãe e, em seguida, a mãe com a criança no colo. O peso da criança foi obtido pela diferença entre os dois pesos. A mãe foi pesada com roupas, mas sem agasalhos pesados, sendo anotadas as roupas que ela vestia. A criança foi pesada nua, sempre que a mãe permitiu. Em caso contrário, registrou-se o que a criança vestia.

A equipe responsável pela coleta de dados desta visita era composta por uma coordenadora geral, três supervisores e seis entrevistadoras com pelo menos ensino médio completo. O grupo contava com o auxílio de uma secretária e auxiliares para os contatos telefônicos e preparação do material necessário.

#### **2.2.4 Visita dos 24 meses de idade**

O terceiro acompanhamento foi realizado aos 24 meses pela mesma equipe. A mesma metodologia foi empregada. Questionários semelhantes foram aplicados, assim como teste de desenvolvimento adaptado para os dois anos de idade.

O questionário principal dos 24 meses foi composto de oito blocos, semelhantes aos 12 meses. Foi acrescentado um bloco de observações da entrevistadora em relação à entrevista, comportamento da mãe em relação à criança e características da criança. Além de um questionário sobre depressão. A metodologia de pesagem e medidas de comprimento e perímetros seguiu a mesma metodologia anterior.

#### **2.2.5 Outros aspectos da logística**

As entrevistadoras utilizaram um crachá de identificação e um avental branco com identificação do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Foram orientadas a manter uma média de quatro entrevistas por dia e a codificarem os questionários ao final do dia. Os supervisores estavam disponíveis diariamente na Sala da Coorte, 2004. Esses recebiam diariamente os questionários, controlavam os prazos das entrevistas (número de dias antes e depois da data de nascimento de cada criança), solucionavam dúvidas na codificação das variáveis, revisavam os questionários e a codificação e selecionavam 10% das entrevistas para controle de qualidade no domicílio. O controle de qualidade era realizado pelos supervisores no máximo uma semana após a entrevista. Quando um erro ou uma incoerência era detectado pelo supervisor, a entrevistadora telefonava ou retornava ao domicílio para fazer as devidas correções. Os supervisores orientaram as entrevistadoras quanto ao correto preenchimento dos questionários, com suas respectivas codificações, e reforçando o uso do Manual de Instruções sempre que necessário. Os supervisores ainda verificavam o seguimento rigoroso da metodologia da pesquisa e faziam reposição do material necessário ao bom andamento do trabalho.

Na Sala da Coorte, 2004 foi centralizado todo o material de pesquisa, incluindo questionários recebidos e o pessoal de apoio. Os questionários

conferidos foram etiquetados, colocados em lotes e entregues para os digitadores, após revisão pelo supervisor e suas devidas correções. Depois de digitados, os questionários foram validados e os erros detectados pelos digitadores, corrigidos. Após, foi realizada uma verificação de inconsistências dos dados digitados.

A secretária do estudo foi responsável pela entrega de vales-transporte, pagamento e material de reposição. Foram realizadas reuniões semanais com as entrevistadoras e os supervisores e destes, com a coordenação da corte, para avaliação do andamento do estudo e estabelecimento de metas para o prosseguimento do mesmo. A cada semana as balanças foram aferidas. A cada dois meses, foi realizada nova padronização da antropometria.

### **3 SELEÇÃO DAS ENTREVISTADORAS**

#### **3.1 INSCRIÇÕES**

A seleção foi realizada a partir de contato com pesquisadores que realizaram estudos nos últimos anos. Buscaram-se prioritariamente mulheres, com no mínimo segundo grau completo e com experiência prévia em pesquisa. Foi preenchida uma ficha de inscrição, onde iniciava o primeiro critério da seleção, observando-se a caligrafia e o tempo disponível para o estudo, que deveria ser de pelo menos 40 horas semanais, com disponibilidade de finais de semana.

Para o estudo perinatal, todas as entrevistadoras selecionadas eram nutricionistas. Para os estudos subseqüentes, foi solicitado pelo menos segundo grau completo. Foram realizadas entrevistas individuais para avaliar apresentação, capacidade de comunicação, motivação e interesse financeiro, sendo selecionadas 20 candidatas, que participaram do treinamento. Realizou-se uma prova escrita, foram classificadas um número duas vezes maior do que o de das vagas para seguir o treinamento. Foram empregados os seguintes critérios de avaliação: classificação na prova, nível superior, disponibilidade de horário integral, letra legível, boa comunicação, expressão e postura e condições físicas para carregar a mochila. As selecionadas foram classificadas de acordo com a melhor pontuação nos seguintes critérios de avaliação: classificação na primeira etapa, qualidade das medidas antropométricas,

qualidade na aplicação dos testes de desenvolvimento infantil e desempenho no estudo piloto, feito com os supervisores da pesquisa.

Para cada novo estudo foi realizada nova seleção, mas as entrevistadoras de estudos anteriores tinham maior possibilidade de serem selecionadas, de acordo com seu desempenho na(s) entrevista(s) anterior(es). Praticamente as mesmas entrevistadoras deram seguimento ao trabalho.

### **3.2 TREINAMENTO DAS ENTREVISTADORAS**

O treinamento foi realizado em 74 horas, com nove profissionais envolvidos, com conteúdos relacionados aos aspectos gerais e específicos da pesquisa tais como:

- Histórico do Centro de Pesquisas Epidemiológicas e sua importância
- A Coorte de Nascimentos, 2004
- Equipe do projeto
- Informações sobre remuneração (valores e data de pagamento previstos)
- Necessidade da dedicação total ao trabalho de campo
- Situações comuns ao trabalho de entrevistadora
- Postura para execução da tarefa
- Treinamento específico

#### **3.2.1. Roteiro do treinamento**

Os treinamentos foram realizados em dois turnos por dia (manhã e tarde ou noite). Foram abordados os seguintes itens:

Apresentação do trabalho e instruções gerais

Leitura do manual e questionário

Dramatização

Logística do estudo piloto

Estudo piloto

Encontro para discussão do piloto

Treinamento teórico-prático para aplicação dos testes de desenvolvimento (16horas)

Treinamento e padronização da antropometria (24horas)

Reunião para definir as oito entrevistadoras selecionadas. Para cada novo estudo foi realizado novo treinamento.

#### 4 ESTUDO PILOTO

Em todos os estudos foi realizado um piloto, com crianças que não as pertencentes à Coorte, geralmente um a dois meses antes do início do estudo. As entrevistas foram acompanhadas por um supervisor, que observou a desenvoltura, a correta aplicação do questionário e padronização das medidas, assim como a realização dos testes de desenvolvimento pela entrevistadora.

#### 5 TREINAMENTO DE MEDIDAS

Foi realizado em duas etapas: teórica e prática. Um pediatra especialista em desenvolvimento e um pediatra geral participaram das duas etapas. Cada questão do teste foi lida, explicada e fornecida orientação quanto às respostas possíveis e dúvidas que poderiam surgir na sua aplicação. Foi feita uma demonstração do material prático e como utilizá-lo com as crianças. Na parte prática, que ocorreu em duas creches, inicialmente os pediatras aplicaram o teste e após, cada entrevistadora aplicou no mínimo três vezes. Todas as outras observavam cada aplicação das colegas. As dúvidas eram discutidas no momento em que ocorriam. Após este treinamento, quinzenalmente, cada entrevistadora era acompanhada por um supervisor para observar a aplicação do questionário e o teste de desenvolvimento.

#### 6 CONFECÇÃO DO MANUAL DE INSTRUÇÕES

A confecção dos Manuais de Instruções e questionários foi realizada durante os meses de dezembro que precediam o estudo. Durante os primeiros meses do trabalho de campo, algumas instruções foram sendo acrescentadas ao manual, quando necessário.

O manual consistia de explicações gerais sobre como a entrevistadora deveria se portar diante do entrevistado, assuntos gerais sobre os locais a

serem visitados, os cuidados a serem tomados e explicações detalhadas de cada pergunta, com sua respectiva codificação.

## 7 CONFECÇÃO DO QUESTIONÁRIO E TEMPO DE APLICAÇÃO

A elaboração do questionário do perinatal baseou-se nos questionários aplicados às crianças das coortes de 1982 e de 1993. Os questionários subseqüentes basearam-se, além destes, nos anteriores da mesma Coorte. Além disso, foram acrescentados temas de interesse dos pesquisadores envolvidos no estudo. Durante o campo, algumas perguntas foram reformuladas para melhor entendimento. O tempo médio de aplicação dos questionários foi de 30 minutos. O teste de desenvolvimento consistiu de 55 perguntas referentes às habilidades, sendo que 22 necessitavam ser observadas, tendo um tempo médio de aplicação de 15 minutos. O questionário de depressão foi composto por 10 questões de escolha simples e seu tempo médio de aplicação, de 3 minutos.

## 8 TRABALHO DE CAMPO

Na primeira semana de trabalho, tanto da visita dos doze como na dos 24 meses, os supervisores acompanharam uma entrevista de cada entrevistadora, para observar desenvoltura, aplicação correta do questionário e habilidades. Foi cronometrado o tempo de permanência em cada residência.

## 9 CONTROLE DE QUALIDADE

Com o objetivo de avaliar a confiabilidade e repetibilidade das entrevistas, cerca de 10% de todos os questionários foram refeitos no domicílio, por um supervisor ou auxiliar da pesquisa, utilizando um modelo de questionário reduzido, padronizado e com codificação. A cada lote de questionários entregues, a seleção para o controle de qualidade era feita de modo aleatório, para cada entrevistadora. Todas as casas que tinham telefone

foram contatadas (pelo menos três tentativas) para a realização do controle de qualidade por telefone, utilizando o mesmo instrumento da entrevista domiciliar.

## 10 DIGITAÇÃO E VALIDAÇÕES

Os questionários receberam digitação dupla no programa Epi Info 6.0, após serem revisados pelos supervisores e organizados em lotes de 50 questionários para o caderno de desenvolvimento e quinze questionários para o questionário principal. A digitação foi realizada durante todo o trabalho de campo. Foi realizada comparação dos bancos de dados e a correção de erros de digitação, através do comando “validate” do Epi Info 6.0. Além da validação, os digitadores preenchem uma planilha com possíveis problemas que teriam passado pela supervisão, para posterior verificação e correção.

## 11 ANÁLISE DAS INCONSISTÊNCIAS

Após dupla digitação no Epi Info 6.0, os bancos de dados foram transferidos para o formato de uso no stata ( “dta”), onde foram rodados os programas de inconsistências. Os programas de verificação de inconsistências foram criados (arquivo tipo “do” do pacote estatístico STATA 9.0) com amplo detalhamento de checagem de amplitude de valores, pulos entre as questões, inconsistências, médias de medidas por entrevistadoras e presença de variáveis não respondidas. Os problemas detectados foram corrigidos ou esclarecidos buscando-se os questionários.

## 12 RELATÓRIO FINANCEIRO

Este estudo faz parte de um estudo maior, sendo as despesas incluídas no projeto total da Coorte de Nascimento, 2004.

## 13 RECUSAS E PERDAS

Todas as recusas foram buscadas por diversas vezes. Foram consideradas perdas ou recusas os casos em que, após pelo menos três

visitas da entrevistadora e uma visita do supervisor de campo, não foi respondido o questionário. Os motivos de perdas foram principalmente, mudança para outra cidade ou para zona rural, endereço não localizado e mãe nunca encontrada no endereço.

## 14 ASPECTOS ÉTICOS

As crianças cujas mães que solicitaram algum tipo de auxílio médico, foram examinadas por uma pediatra da pesquisa, para detectar necessidade de avaliação e acompanhamento, ou encaminhadas, através de agendamento, para atendimento no Ambulatório de Pediatria da Faculdade de Medicina ou nos postos de saúde da rede municipal.

As mães que após realização do teste de depressão pós-parto solicitaram atendimento ou auxílio ou que a entrevistadora observasse depressão evidente foram avaliadas por um médico da pesquisa e encaminhadas para tratamento, quando necessário, na rede municipal de postos de saúde.

## 15 EQUIPE DE TRABALHO

Pesquisadores do projeto coorte 2004: Cesar Gomes Victora, Fernando Barros, Aluísio Barros e Iná Santos

Coordenador geral: Aluísio Barros e Iná da Silva dos Santos

Coordenação operacional: Iândora Scowitz, Marlos Domingues (perinatal), Alicia Matijasevich (três meses), Andréa Bertoldi (doze meses) e Alicia Matijasevich (24 meses)

Responsável pela digitação: Marlos Domingues (perinatal, três, doze meses), Carmem Dutra (24 meses)

Responsável pelos questionários: Alicia Matijasevich

Supervisores do trabalho de campo: doutorandos Marlos Domingues e Iândora Scowitz no perinatal; Denise Mota e Maria Alice Dode aos 12 e 24 meses.

Secretária: Mara Santos



Telefonista: Ana Paula K. da Silva

Digitadores: Fabiana Pereira, Daniel Pereira e Mateus Xavier

Auxiliares de pesquisa: Ricardo Medeiros, Rubiane Soares, Ivana Daros, Angélica Xavier

Entrevistadoras: Ana Cátia Silva, Cláudia Oliveira, Cléa Azevedo, Paula Santos, Patrícia Ebling e Samanta Santos, Catiúscia Pons

Carregadores de mochilas: 4 rapazes

## 16 LIVRO DE VARIÁVEIS

As variáveis utilizadas durante os quatro acompanhamentos foram agrupadas em um livro, onde por meio de tabelas, descreve-se a variável, local onde esta se encontra seu rótulo e sua codificação de respostas. Isto facilita as análises posteriores na busca por cada variável. A divisão em blocos específicos facilita a busca por assuntos para analisar. Foram criados quatro blocos de variáveis, agrupados em perinatal, visitas dos três, doze e 24 meses.

## 17 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993 Jan;36(1):62-7.
- 2 Lohman T, Roche A, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign. Human Kinetics Books;. 1988.
- 3 Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*. 1970 Jul;77:1-10.
- 4 Frankenburg KW, Dodds J, Archer P, Bresnick B. Denver II: technical manual and training manual. Denver: Denver Developmental Materials Inc;. 1990.
- 5 Newborg J, Stock JR, Wnek L, Guidubaldi J, Svinicki J. Battelle developmental inventory. Itasca (IL):Riverside Publishing;. 1988.

## **II RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO ESTUDO DE VALIDAÇÃO**

### **DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: VALIDAÇÃO DO AUTO-RELATO DA DOENÇA NO PÓS-PARTO IMEDIATO**

## II.b RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO DO ESTUDO DE VALIDAÇÃO

O estudo de validação foi realizado com o objetivo de medir a validade do auto-relato de diabetes mellitus gestacional (DMG) pela mãe. O trabalho foi realizado durante os meses de abril a dezembro de 2007, nas maternidades dos hospitais Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, Hospital Universitário São Francisco de Paula e Hospital Miguel Pilcher.

Durante o mês de abril, a supervisora do estudo entrou em contato com os responsáveis pelos devidos hospitais para apresentação do projeto e encaminhamento deste para aprovação pelos respectivos Comitês de Ética e Pesquisa. Após a liberação por parte destes, foi iniciado o trabalho de campo, concomitantemente, nos três hospitais.

Seis estudantes de Medicina alternaram-se para a realização deste estudo. Diariamente, os entrevistadores treinados para este fim, utilizando avental e crachás de identificação, deslocaram-se aos hospitais para a realização das entrevistas. Ao chegarem ao hospital, após auto-apresentação ao responsável pela enfermagem, localizaram o livro de baixas, no qual constava os nomes das gestantes internadas e o número de seus quartos.

Ao chegarem ao quarto, após a apresentação e identificação do preenchimento dos critérios de inclusão foi feita uma breve explicação do trabalho e lido o consentimento informado. Com a concordância da gestante foi aplicado o questionário. Os critérios de inclusão foram: parturientes de todas as idades que chegaram ao hospital 01 de abril de 2007 até 31 de dezembro de 2007 e eram moradoras na cidade de Pelotas ou Jardim América

O questionário era composto de 37 questões, contendo: Bloco A – identificação (8 questões); Bloco B – morbidade da gestação atual (5 questões); e Bloco C – Carteira pré-natal (24 questões). A duração total das entrevistas foi de aproximadamente 10 minutos.

Na sala de enfermagem havia um livro para anotação das entrevistas realizadas. Ao final das entrevistas, os entrevistadores anotavam neste livro os

nomes das gestantes que haviam sido entrevistadas. O objetivo deste registro era evitar que a mesma gestante fosse entrevistada duas vezes, se houvesse revezamento entre os entrevistadores. Após a realização da entrevista, os questionários eram codificados e entregues semanalmente para o supervisor. Os entrevistadores trabalharam todos os dias da semana e foram aos hospitais no final da manhã e final da tarde.

Cabia ao supervisor fazer a revisão dos questionários e correção de erros de preenchimento. Se necessário, os questionários retornavam aos entrevistadores para esclarecimento de dúvidas.

Após revisão, os questionários eram encaminhados para dois digitadores treinados para este fim. Foi realizada dupla digitação dos dados. A validação da digitação foi feita através do programa "Validate" do software Stata. O estudo terminou em 31 de dezembro de 2007, com a realização de 1042 entrevistas.

### III ARTIGOS

**ARTIGO 1**

**MATERNAL BIRTH WEIGHT AND GESTATIONAL DIABETES: A  
SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE**

*Artigo submetido ao International Journal of Epidemiology.*

## **MATERNAL BIRTH WEIGHT AND GESTATIONAL DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE**

Authors names:

M.A. Dode<sup>1</sup>

I.S. Santos<sup>1</sup>

Institution: Center of Epidemiological Research; Faculty of  
Medicine; Federal University of Pelotas, Brazil

Corresponding author:

Maria Alice Dode

Marechal Deodoro 1160/3º andar. Pelotas, RS,

Zip Code: 96020220, Brazil

Telephone: (053) 32841300

Fax: (053) 32250731

E-mail: [malicedode@terra.com.br](mailto:malicedode@terra.com.br)

Word count:

Abstract: 221

Main Text: 2595



**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Age, obesity and family history of diabetes are well known risk factors for gestational diabetes mellitus (GDM), however, the role of the woman birth weight is still controversial. The aim of this study was to review the current literature looking for evidence to support the association between the woman own BW and the subsequent development of GDM.

**METHODS:** we carried out a search of the MEDLINE, COCHRANE, LILACS and PAHO databases, and reviewed articles published between 1986 and 2007. Keywords “birth weight,” “low birth weight,” “small birth weight,” “small birth size” and “small for gestational age” were used in combination (*AND*) with “gestational diabetes mellitus” or “pregnancy diabetes mellitus.” We evaluated the methodological quality of the selected papers using the criteria of Downs & Black, adapted for observational studies.

**RESULTS:** were retrieved 10 papers, with quality scores (0-23) ranging from 14 to 22 points. Eight studies found statistically significant associations between the woman LBW and GDM, with odds ratios ranging from 1.7 to 4.2. The funnel plot does not suggest the presence of publication bias.

**CONCLUSIONS:** the consistency of the results of cohort and case-control studies, using different methods of diagnosing of GDM, in several ethnic populations, and the strength of the observed associations indicate the existence of an inverse association between the woman BW and posterior development of GDM.

**KEYWORDS:** Gestational Diabetes Mellitus, systematic review, epidemiology.

**ABBREVIATIONS:**

GDM – Gestational diabetes mellitus

BW – Birth Weight

GA – Gestational Age

D&B criteria – Downs and Black criteria

ADA – American Diabetes Association

WHO – World Health Organization

OGTT – Oral Glucose Tolerance Test

LBW – Low Birth Weight

OR – Odds Ratio

BMI – Body Mass Index

DM – Diabetes Mellitus

IGT – Impaired Glucose Tolerance

SGA – Small for Gestational Age

LGA – Large for Gestational Age

## INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a heterogeneous disorder characterized by the intolerance to carbohydrates and varied degrees of hyperglycemia with onset or first diagnosis during pregnancy.<sup>1</sup>

Several international guidelines<sup>2-5</sup> recommend selective screening for pregnant women above age 29 or for younger women with risk factors, whereas others recommend universal screening.<sup>6</sup> Older age, obesity, and family history of diabetes are well known risk factors for GDM, and have been largely studied and discussed in the literature. Other factors such as birth weight (BW), gestational age (GA) at birth, and socio-economic characteristics have been less explored in terms of their effects on GDM incidence.

Since the fetal origin theory which states that the susceptibility to chronic diseases can be programmed in uterus,<sup>7</sup> several studies were planned to explore the association between birth weight and type 2 diabetes mellitus (DM),<sup>8-10</sup> insulin resistance,<sup>9, 11</sup> and other aspects of metabolic syndrome.<sup>8, 9, 11</sup> Pregnancy is physiologically a condition of insulin resistance; it may therefore constitute the first opportunity in a woman's life for testing her capacity to respond to physiological stress and detecting higher risk of developing diabetes in the future.

Recently, the 5<sup>th</sup> International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus<sup>12</sup> has recommended the inclusion of normal birth weight (along with low-risk ethnic group, absence of known diabetes in first-degree relatives, age < 25 years, normal weight, and no history of poor obstetric outcomes) as a necessary criterion for exclusion from routine screening for GDM.

The goal of this study was to conduct a systematic review of the current literature in search of evidence to support an association between the woman own BW and the future development of GDM.

## **METHODS**

The Medline, Cochrane, Lilacs, and PAHO databases were searched using a combination (AND) of “gestational diabetes mellitus” with the following terms: “birth weight” (777 papers), “low birth weight” (173 papers), “small birth weight” (107 papers), “small birth size” (17 papers) and “small for gestational age” (212 papers). The same combinations were used along with “pregnancy diabetes mellitus”, yielding 1250, 306, 98, 21, and 137 papers, respectively. Only studies conducted in humans and published in English, Portuguese, Spanish, or French language between 1987 and 2007 were considered for inclusion. A total 3098 titles were identified and, after eliminating duplicates, 1025 unique abstracts remained. The first selection was done by reading titles, which led to the exclusion of 668 publications, among them those describing the evaluation of GDM treatment. Only studies investigating GDM as the main outcome and including BW of the pregnant woman as a risk factor were considered for review. A complementary search was performed among the references of retrieved papers and at the international guidelines for screening and diagnosis of GDM. After all exclusions, ten publications were left for review.

The methodological quality of selected papers was evaluated using the criteria suggested by Downs & Black (D&B).<sup>13</sup> In items nos. 4, 14, and 15, “intervention” was interpreted as “exposure,” and in no. 19 “compliance with the intervention” was replaced by “avoidance of misclassification error of the exposure.” Items nos. 8, 13,

23, and 24 were not considered, since these are specific to clinical trials. The highest possible attainable grade was therefore 23. A funnel plot was drawn to explore the occurrence of publication bias favoring studies that found positive associations between woman BW and GDM.

## RESULTS AND DISCUSSION

The ten publications originated from studies conducted in the USA (Pennsylvania, Washington, New York State, Arizona),<sup>14-18</sup> Norway,<sup>19</sup> Italy (Turin, Pistola),<sup>20</sup> Australia (Wollongong),<sup>21</sup> and Malta.<sup>22</sup> Table 1 presents a summary of the studies in alphabetical order of first author surname. Table 2 shows the number of studies that adequately fulfilled the D&B criteria.

The methodological quality of studies ranged from 14 to 22 (mean 17.5; sd=2.9) As shown in Table 2, the quality of reporting (9 items that assessed whether the information provided in the paper was sufficient to allow a reader to know what was studied and to make an unbiased assessment of the findings of the study) was good. Most of the studies (eight in ten), however, lack information on representativeness (items 11 to 13 which assess external validity). With regard to internal validity (items 14 to 27) the main weaknesses identified were lack of information on the methodology used for defining the outcome and of adjustment for confounding. In addition, none of the studies presented information on the power to detect an association between BW and GDM. Characteristics of losses and refusals were also neither presented nor discussed.

Seven of the published works were cohort studies. Plante *et al* (1998 and 2002), Williams *et al* (1999), Egeland *et al* (2000), and Innes *et al* (2002) had the largest cohorts, with over a thousand women in each. The cohorts were mainly

population-based, with information gathered from large computerized databases.<sup>14,</sup>  
<sup>16-19</sup> In all three case-control studies, women presenting with GDM were selected from among patients of a hospital. In the study by Moses,<sup>21</sup> controls were non-pregnant women selected from the delivery book of one hospital. The criterion for selection was the next female birth of the same GA from a mother with an age within 2 years of the mother of the case. In the study conducted by Savona-Ventura,<sup>20</sup> cases were selected from among women born in a single hospital and controls were non-pregnant women randomly selected from a population-based cross-sectional study conducted in the same city. In this latter case, since the source of cases was a hospital that attended around 50% of all births in the city it is possible that the population-based selection of controls did not adequately represent the population from which cases were derived. The third study was a hospital-based case-control study in which cases and controls were selected consecutively from the same population.<sup>23</sup>

Pettitt *et al* analyzed a cohort of 831 Pima Indians. This was the only study in which BW was measured by the research team and in which the pregnant women were screened by 75-g oral glucose load to assess glucose tolerance and diagnose diabetes. The other studies used secondary data for birth weight, mainly from state live birth registries<sup>14-19</sup> or hospital records.<sup>20-23</sup> One study relied part of the collected data on self-reported birth weight.<sup>22</sup>

In some of the studies only the crude effect of BW was assessed<sup>14, 18, 19, 21</sup> whereas in others GA was taken into account by adjustment through stratification<sup>16,</sup>  
<sup>17, 19</sup> or by using multivariable methods of analysis.<sup>14, 19, 23</sup>

Some of the studies (mainly the case-controls) <sup>20-23</sup> compared mean BW between cases and non-cases. Of these, only one had adjustment for maternal diabetes. <sup>23</sup>

The BW category of comparison varied among the studies. Some authors divided BW into quartiles and others into deciles, with the lowest quartile or decile being compared to the highest one. <sup>22, 23</sup> Other authors categorized BW according to their own criteria, with the reference category being defined as 4000-4500 g, 3500-3999 g, or 3000-3999 g, respectively, by Egeland *et al*, Innes *et al* and Willians *et al*.  
<sup>14, 18, 19</sup>

In the majority of studies, diagnosis of GDM was based on a secondary data source, usually medical records. <sup>14, 16-18, 20, 21</sup> Glucose overload was used in three studies. <sup>15, 22, 23</sup> Bo *et al* used the Carpenter&Coustan criteria, <sup>24</sup> whereas Seghieri *et al* used the American Diabetes Association (ADA) (1999), <sup>3</sup> and Pettit *et al*, the World Health Association (WHO) criteria <sup>11</sup> for defining suspected or diagnosed GDM. Egeland *et al* used self-reported information extracted from medical birth registries. <sup>19</sup>

Some of the authors reported offering a 50g 1-h oral glucose tolerance test (OGTT) at 24-28 weeks of gestational age as their routine universal screening test, <sup>22</sup> followed by a 100g 3-h OGTT for all those with positive results. Others reported that the routine was to directly perform a universal screening/diagnosis test using a 75g glucose tolerance test at the beginning of the 3<sup>rd</sup> trimester. <sup>15, 20, 21</sup> In other studies the authors did not describe how the diagnosis was done. <sup>14, 16-19</sup> It is important to highlight that different diagnostic criteria were used. Also, different cutoff points were employed, increasing or decreasing test sensitivity. The WHO criterion, for instance is more sensitive than the others. <sup>1</sup>

Regarding differential diagnosis between GDM and pre-gestational diabetes, only one of the studies reported inability to discriminate between GDM and pre-gestational diabetes.<sup>16, 17</sup> In three studies women with pre-gestational diabetes were excluded<sup>14, 18, 23</sup> and in the remaining there was no information on what the action taken for such subjects.

Despite the differences in methodology, eight studies<sup>14-16, 18-20, 22, 23</sup> found a statistically significant association between low birth weight (LBW) and GDM with odds ratios (OR) ranging from 1.7 to 4.2. Some studies made adjustments for age,<sup>15, 18</sup> and others for age, GA, maternal GDM, and pre-gestational body mass index (BMI).<sup>14, 22, 23</sup> Only one study adjusted for age plus maternal diabetes mellitus (DM) and age plus maternal DM and GA.<sup>19</sup> Two studies did not make any adjustments.<sup>20, 21</sup> Plante *et al* in 2004 did not find any association when analyzing BW stratified for GA, and Moses *et al* found no association when comparing means of BW without adjustment.<sup>17, 21</sup>

The case-control study conducted in an Italian hospital with 50 women with GDM and 50 with impaired glucose tolerance (IGT) compared to 200 women with normal glucose tolerance,<sup>23</sup> and the study including 162 Maltese women with GDM that delivered in a government-run hospital in Malta<sup>20</sup> showed higher frequency of GDM among women in lower birth weight categories.<sup>20, 23</sup> The Italian study detected a statistically significant difference in mean birth weight between the two groups (GDM and normoglycemic) that increased after excluding women with history of maternal diabetes. The same study found an almost four-fold increase in risk of IGT/GDM among women in the lower birth weight quartile after adjustment for age, gestational age, and maternal diabetes.<sup>23</sup> The Australian case-control study did not



find any difference between the two groups with respect to either BW or ponderal index at birth.

It is worth remembering that when comparing mean birth weight between women with GDM and controls it should be considered that likelihood of being born heavier from a woman with DM is higher in the GDM group than among controls. This can lead to higher mean BW in a group of GDM women, as shown by Bo *et al.*<sup>23</sup> Taking family history into account (history of DM or GDM of the grandmother during the pregnancy of the index woman) could increase the OR found in some studies and also explain the negative result observed in the study by Moses *et al.*<sup>21</sup>

Considering cohort studies only, Plante *et al* found that women who were born “small for gestational age” (SGA) showed almost four-fold increase in risk for GDM.<sup>16</sup> However, when analyzing the same cohort four years later (at the ages of 24 to 26), using the same methodology, no statistical significance was found, although an inverse trend in the relationship between the woman BW and GDM had been identified. In the second sample, there was a smaller number of pregnant women that had been born SGA.<sup>17</sup> In both analyses, the authors had not adjusted for family history of DM nor did they separate mothers who had been born with adequate weight from those born large for gestational age (LGA). As discussed above, if present in the comparison group, babies large at birth born from mothers with DM or GDM could have diluted the association between small size at birth and GDM.

In a large cohort of pregnant women divided into four racial groups, (Non-Hispanic whites, African-Americans, Hispanics, and Native-Americans) Williams *et al* found for all groups an approximately two-fold increase in risk of GDM among women born weighing less than 2000 g or between 2000-2499 g, when compared to those

born weighing 3000-3999 g, even after adjustment for age, parity, marital status, health insurance, cigarette smoking, and maternal history of chronic hypertension.<sup>18</sup>

The study by Pettitt *et al* among Pima Indians showed higher prevalence of diabetes among those born weighing < 2.5 kg, when compared to those with higher birth weight. The results after adjustment for confounding were not shown.<sup>15</sup> The study by Egeland *et al* based on a large Norwegian retrospective cohort (138 714 pregnant women) identified an inverse relationship between GDM incidence and both woman BW and woman weight for GA at birth. Analyses were controlled for age, parity, and history of DM of the grandmother (mother of the pregnant woman). The main methodological weakness of this study was the use of self-reported GDM without presenting information on the validity or reliability of this information source.<sup>19</sup> The study by Innes *et al*, which enrolled 23 751 pregnant women born in New York State, showed that the adjusted analyses strengthened the inverse dose-response relationship and the magnitude of the association between BW and risk of GDM. Among the women born weighing under 2000 g, the OR was 4.23 times higher (CI 95% 1.55-11.51) than that of women born weighing 3500-3999 g. The inverse association between BW and risk of GDM was stronger for women were born before term than for those born at term.<sup>14</sup> However, the linkage of two computerized state databases was successful for only 60% of eligible pregnant women. No information was given with regard to differences in distribution of the main confounding factors between studied subjects and losses.<sup>14</sup>

The study by Seghieri *et al*, which included 604 high-risk pregnant women referred to a 100-g 3-h OGTT in an outpatient clinic for DM, found a statistically significant association between birth weight of the pregnant woman < 2600 g and GDM after adjustment for age, parity, family history of DM and pre-pregnancy BMI.

The OR for GDM was nearly two-fold higher when comparing women with birth weight < 2600 g to those with higher birth weights (OR 1.89; CI 95% 1.09-3.29).<sup>22</sup>

On the other side, the association between high maternal BW and GDM reported in some of these studies did not show statistical significance when adjusted for maternal DM/GDM.<sup>14, 15, 18, 19</sup>

The funnel plot (Figure 1) does not suggest the presence of publication bias. However, the use of different methodologies to define exposure and outcome prevented us from carrying out a meta-analysis in order to generating an aggregate measure of the effect of the woman own BW over the development of GDM.

## CONCLUSIONS

In conclusion, the available literature based on cohort and case control studies indicates the existence of an inverse association between the woman BW and GDM. It also highlights the importance of adjusting BW for family history of DM and especially for the grand-mother history of DM during the pregnancy of the index woman. Although allowing for the woman GA at birth does not seem to change the association between BW and GDM,<sup>14, 19</sup> such adjustment should be considered, given that strong enough evidence for discarding the possibility of confounding is still unavailable. The impossibility of conducting a meta-analysis highlights the need for standardizing measures of BW and GDM as well as cutoff points for GDM screening and diagnosis. Despite of this, the consistency of the results of cohort and case-control studies, using different methods of diagnosing GDM, in several ethnic populations, and the strength of the observed associations indicate the existence of an inverse association between the woman BW and posterior development of GDM.

## REFERENCES

- 1 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. WHO Tech Rep Series 1999.
- 2 American College of Obstetricians and Gynecologist. Management of diabetics in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologist 1994.
- 3 American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes care 2003;26 Suppl 1:S103-5.
- 4 Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes care 1998;21 Suppl 2:B161-7.
- 5 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care 2000;23 Suppl 1:S4-19.
- 6 World Health Organization. Screening for type 2 diabetes: report of World Health Organization and International Diabetes Federation Meeting. Geneva: WHO 2003.
- 7 Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993;36:62-7.
- 8 Law CM. Fetal and infant influences on non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Diabet Med 1996;13:S49-52.
- 9 Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. Diabetes care 1998;21 Suppl 2:B150-5.

- 10 Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999;130:278-84.
- 11 Mi J, Law C, Zhang KL, Osmond C, Stein C, Barker D. Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann Intern Med* 2000;132:253-60.
- 12 Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 2007;30 Suppl 2:S251-60.
- 13 Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377-84.
- 14 Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *Jama* 2002;287:2534-41.
- 15 Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes care* 1998;21 Suppl 2:B138-41.
- 16 Plante LA. Small size at birth and later diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:781-4.
- 17 Plante LA. Low birth weight may not predict diabetes in pregnancy. *Diabetes care* 2004;27:1759-60.
- 18 Williams MA, Emanuel I, Kimpo C, Leisenring WM, Hale CB. A population-based cohort study of the relation between maternal birthweight and risk of gestational diabetes mellitus in four racial/ethnic groups. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999;13:452-65.

- 19 Egeland GM, Skjaerven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *Bmj* 2000;321:546-7.
- 20 Savona-Ventura C, Chircop M. Birth weight influence on the subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003;40:101-4.
- 21 Moses RG, Moses J, Knights S. Birth weight of women with gestational diabetes. *Diabetes care* 1999;22:1059-62.
- 22 Seghieri G, Anchini R, De Bellis A, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Relationship between gestacional Diabetes Mellitus and low maternal birth weight. *Diabetes care* 2002;25:1761-65.
- 23 Bo S, Marchisio B, Volpiano M, Menato G, Pagano G. Maternal low birth weight and gestational hyperglycemia. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:133-6.
- 24 Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.

Table 1 – Review table: Birth Weight as a risk factor for Gestational Diabetes Mellitus

Author Place Year	Design n Data source	Gestational time/grams glucose/collection time/diagnostic criteria	Main exposure/Data source of exposure	Confounding variables	Main results in the article	Score/comments
Bo et al. Italy 2003	Case-control 300 Primary/secondary	24-28w 100-g 3h Carpenter&Coustan)	Birth weight (g) hospital records	Age, GA, maternal diabetes, pre-pregnancy BMI, and weight gain	Mean birth weight significantly decreased from normoglycemia to IGT and GDM LBW women OR 3.7 (1.72-8.00)	score = 21 *2-way mean comparison between women: excluding or not whose mothers had diabetes (mother's diabetes status) *Does not show weight categories and the reference
Egeland et al Norway 2000	Cohort 138,714 Secondary	Self-reported	Birth weight Birth weight (g)/ GA (centiles), PI at birth (g/cm) Medical birth registry of Norway	Maternal age, parity, and mothers' diabetes status	P= 0.36% LBW women OR 1.8 (1., 1-3.0) Low weight/GA OR 1.7(1.2-2.5) Low PI at birth OR 10(0.8-1.4)	score = 21 *Self-reported GDM
Innes et al USA 2002	Cohort 23,751 Secondary	Medical record (ICD 9th revision)	Birth weight (g) Live birth registry of New York State Department of Health	2 way adjustments: a)gestational age b)age, race, education, employment status, pre-pregnancy BMI, height, pregnancy weight gain	P= 1.9% a) LBW women OR 2.16 (1.04-4.50) b) LBW women OR 4.23 (1.55-11.51)	score = 22 *does not describe the 40% non linked and excluded *differences between shown data and text description
Moses et al. Australia 1999	Case-control 276 Secondary	Medical record (ADIPS)	Birth weight/ PI Annual labor ward delivery book (Wollongong Hospital)	No adjustments	Mean birth weight and mean PI comparison without association	score = 10 *Cases: referred to treat GDM, born in hospital that attended 50% of births. Controls: next baby born same hospital same GA, mother's age ( $\pm$ 2 years) to the pregnant mother case; *only collected birth weight; *no adjustments
Pettitt et al USA 1998	Cohort 831 Primary	75g -2h (WHO)	Birth weight Data source from Pima Indians cohort Study	Stratified by age	15-24 y and 25-34 y LBW highest rate prevalence	score=16 * shows only prevalence of DMG according to birth weight

w - weeks, h - hours, g - gram, BMI - body mass index, IGT - intolerance glucose test, GDM -Gestational Diabetes Mellitus; LBW - low birth weight, OR - Odds Ratio, PI - Ponderal Index, cm - centimeters, GA - gestational age, P - Prevalence, ICD - International Classification of Diseases, WHO - World Health Organization; GA - gestational age; ADIPS - *Australasian Diabetes in Pregnancy Society*, SGA - small for gestational age, ADA - American Diabetes Association

Table 1 – Review table: Birth Weight as a risk factors for Gestational Diabetes Mellitus (continuation)

Author Place Year	Design n Data source	Gestational time/grams glucose/collection time/diagnostic criteria	Main exposure/Data source of exposure	Confounding variables	Main results in the article	Score/comments
Plante et al USA 1998	Cohort 6,550 Secondary	Medical record	Birth weight/GA Birth certificate records from Pennsylvania State	No adjustment	P=1.5% SGA women OR 3.6(2.3-5.6)	score=18 * no a *No distinction between gestational and pre gestational diabetes *Codification was done for physician or other individual that filled out birth record
Plante et al USA 2002	Cohort 7,572 Secondary	Medical records	Birth weight/GA Birth certificate records from Pennsylvania State	No adjustment	P= 3.0% SGA women OR 1.08(0.63-1.83)	score=18 *No distinction between gestational and pre gestational diabetes *Codification was done for physician or other individual that filled out birth record
Savona-Ventura et al Malta 2003	Case-control 162 Secondary	Medical records	Birth weight Birth weight registry (government-run hospital)	No adjustment	Birth weight distribution significantly different from that of the general population	score=15 *cases: diabetes pregnant from government-run hospital; controls: birth weight distribution between general Maltese population
Seghieri et al Italy 2002	Cohort 604 Primary/secondary	24-28s 100-g 3h ADA	Birth weight Birth weight records 75% +self reported (25%)	Age, parity, family history of diabetes, prepregnancy BMI	Mean birth weight comparison between normal tolerance and GDM without association (no adjustment) Lowest birth weight deciles OR=1.89(1.09-3.3)	score =17 *Self referred birth weight for 25% *high risk population comparisons
Willians et al EUA 1999	Cohort 41,839 Secondary	Medical records (ICD 9th revision)	Birth weight Birth weight certificate Washington State	Age, parity, marital status, Medicaid status, cigarette smoking, maternal history of hypertension	Non-Hispanic whites: <2000g –OR=1.7 (0.8-3.3) 2000-2499gOR= 2.4 (1.8-3.3) African-Americans: <2000g-OR=2.8 (1.2-6.1) 2000-2499gOR=1.1(0.6-2.0) Native-Americans: <2000gOR=3.1 (1.2-8.2) 2000-2499gOR=1.9 (1.0-3.5) Hispanics: <2000g-OR=2.4 (0.9-6.0) 2000-2499gOR1.6 (0.9-3.0)	score = 18 *Linkage was successful for 88.8% Differences between linked and non-linked women *did not adjust for maternal diabetes

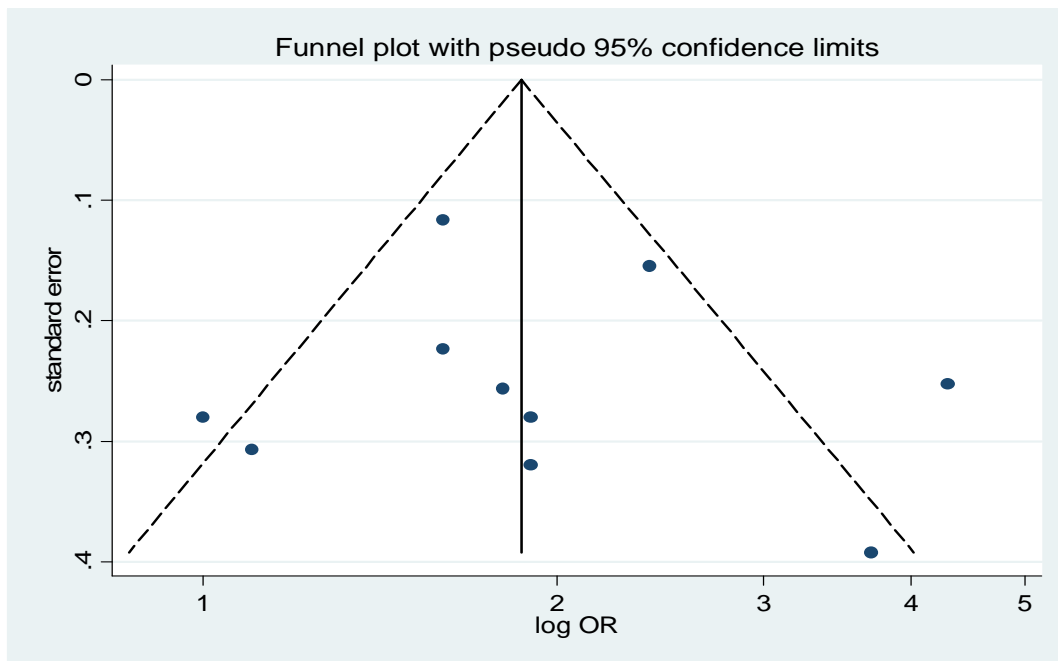
w - weeks, h - hours, g - gram, BMI - body mass index, IGT - intolerance glucose test, GDM -Gestational Diabetes Mellitus; LBW - low birth weight, OR - Odds Ratio, PI - Ponderal Index, cm - centimeters, GA - gestational age, P - Prevalence, ICD - International Classification of Diseases, WHO - World Health Organization; GA - gestational age; ADIPS - *Australasian Diabetes in Pregnancy Society*, SGA - small for gestational age, ADA - American Diabetes Association



**Table-2** Downs & Black adapted criteria and articles that fulfill these criteria

<b>CRITERIA</b>	<b>Number of articles</b>	
	<b>Adequate</b>	<b>Unadequate</b>
<b>REPORTING</b>		
1. Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?	10	0
2. Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section?	10	0
3. Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?	10	0
4. Are the interventions of interest clearly described?	10	0
5. Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described?	7	3
6. Are the main findings of the study clearly described?	7	3
7. Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes?	10	0
8. Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported?	xxxx	xxxx
9. Have the characteristics of patients lost to follow-up been described?	6	4
10. Have actual probability values been reported (e.g 0.035 rather) for the main outcomes except where the probability values is less than 0.001?	8	2
<b>EXTERNAL VALIDY</b>		
11. Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?	7	3
12. Were those subjects who were prepared for participating representative of the entire population from which they were recruited?	2	8
13. Were the staff, places and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?	xxxx	xxxx
<b>INTERNAL VALIDITY – BIAS</b>		
14. Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?	8	2
15. Was an attempt made to blind those measuring the main outcome of the intervention?	7	3
16. If any of the results of the study were based on “data dredging”, was this made clear?	10	0
17. In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for case and controls?	8	2
18. Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?	7	3
19. Was the compliance with the interventions reliable?	9	1
20. Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?	6	4
<b>INTERNAL VALIDITY – CONFOUNDING</b>		
21. Were the patients in different intervention groups (trial and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?	8	2
22. Were study subjects in different intervention groups (trial and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?	8	2
23. Were study subjects randomized to intervention groups?	xxxx	xxxx
24. Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?	xxxx	xxxx
25. Was there adequate adjustment for confounding in the analysis from which the main findings drawn?	6	4
26. Were losses of patients to follow-up taken into account?	3	7
<b>POWER</b>		
27. Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for difference being due to chance is less than 5%?	0	10

Figure 1- Funnel Plot



*'Competing Interests: None declared'*

## **ARTIGO 2**

### **VALIDADE DO AUTO-RELATO DE DIABETE MELLITUS GESTACIONAL NO PÓS-PARTO IMEDIATO**

Artigo submetido aos Cadernos de Saúde Pública. Aceito para publicação em  
12 de agosto de 2008. (anexo 6)

**Este artigo foi apresentado como Pôster no XVIII Congresso Mundial de  
Epidemiologia e VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia, tendo  
recebido Menção Honrosa.**

**VALIDADE DO AUTO-RELATO DE DIABETE MELLITUS GESTACIONAL NO  
PÓS-PARTO IMEDIATO**  
**VALIDITY OF SELF-REPORTED GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN  
IMMEDIATE POST-PARTUM**

**Validade do auto-relato de Diabetes Mellitus Gestacional**

Autores:

Maria Alice Souza de Oliveira Dode<sup>1</sup>

Iná S. Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituição: Centro de Pesquisas Epidemiológicas, Faculdade de  
Medicina, Universidade Federal de Pelotas

Correspondência:

Maria Alice Dode

Padre Anchieta 2023/801

CEP: 96015420

Telefone: (053) 32841300

Fax: (053) 32250731

E-mail: [malicedode@terra.com.br](mailto:malicedode@terra.com.br)

Contagem de palavras:

Abstract: 185

Resumo: 186

Texto: 2791

## RESUMO

Pesquisas baseadas no auto-relato de fatores de risco, ou morbidade são úteis em saúde pública, principalmente pelo baixo custo e facilidade de coleta, no entanto a acurácia dos dados coletados é importante para a validade interna da investigação. O objetivo deste estudo foi avaliar a concordância entre o auto-relato de diabetes mellitus gestacional (DMG) e registros do cartão da gestante (padrão ouro). A concordância foi medida através da sensibilidade, especificidade, acurácia, estatística Kappa e intervalos de confiança (IC95%). De julho a dezembro de 2007, todas as mulheres que tiveram filhos em três maternidades de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, foram visitadas no pós-parto imediato. Foram entrevistadas 1.047 mulheres, das quais 872 portavam a carteira de gestante; destas, 869 possuíam registro de glicemia. A média de idade foi 26,7 anos. A prevalência de DMG conforme padrão ouro foi 4,3% (IC95% 3,0-5,8) e auto-referida, 4 % (IC95% 2,8-5,5). A sensibilidade do auto-relato de DMG foi 72,9% (IC95% 55,9-86,2), especificidade, 99,0% (IC95% 98,1-99,6), acurácia, 97,9% (IC95% 96,7-98,7), Kappa, 74%. Para esta população, auto-relato de DMG é uma informação válida e pode ser usada em estudos de base populacional.

**ABSTRACT**

Researches based on self-report of risk factors or morbidity are useful in public health, mainly because they have low cost and are easy to collect. However, the accuracy of the data collected is important for the internal validity of the study. The aim of this study was to evaluate the agreement between self-report gestational diabetes mellitus (GDM) and the medical record through the pregnancy card (gold standard). The agreement was measured by sensibility, specificity, accuracy, Kappa statistic and 95% confidence intervals (95% CIs). From July to December, 2007 all women that delivered in three of the hospitals of Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, were visited immediately post partum. A total of 1,047 women were interviewed: 872 had the pregnancy card and 869 pursued the register of glycemia. The mean age was 26.7. Prevalence of GDM according to gold standard was 4.3% (95%CI 3.0-5.8) and according to self report 4.0% (95%CI 2.8-5.5). Sensibility of self-reported DMG was 72.9% (95%CI 55.9-86.2), specificity 99% (95%CI 98.1-99.6), accuracy 97.9% (95%CI 96.7-98.7), and Kappa 74,0%. For this population, self-reported GDM is valid information and can be used in population-based studies.

## INTRODUÇÃO

A prevalência e distribuição de determinados agravos à saúde são freqüentemente obtidas através de inquéritos populacionais <sup>1-5</sup>. Os inquéritos de saúde utilizam quase que exclusivamente questionários como instrumento de coleta de dados. Mas a obtenção de determinadas medidas pode necessitar, por vezes, equipamentos específicos, como aparelhos de medida de pressão arterial, estadiômetros, balanças, glicosímetros e outros mais sofisticados. A coleta destas medidas de maneira direta, seguindo as padronizações específicas, melhora a qualidade da informação e a validade interna do estudo. Contudo, as limitações de custo para aquisição de aparelhos, a dificuldade de transporte e a complexidade de realização de testes e medidas podem tornar difícil a operacionalização do campo. Como conseqüência, muitos estudos utilizam informações auto-referidas.

Na literatura, diversos estudos conduzidos em diferentes grupos populacionais utilizaram o diagnóstico auto-referido de diabetes mellitus (DM) <sup>4-12</sup>. As perguntas freqüentemente empregadas para identificar DM auto-referido são: “Algum médico lhe disse que o Sr(a) tem diabetes?”, “Alguma vez o Sr(a) teve diabetes?” ou, simplesmente “O Sr(a) tem diabetes?”. O uso deste tipo de medida permite que sejam estudadas grandes amostras populacionais com maior rapidez e menor custo <sup>7, 12, 13</sup>.

O Diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma condição caracterizada por intolerância a glicose, em variados graus de intensidade, com início ou diagnosticada pela primeira vez na gravidez <sup>14</sup>. No Brasil, o ministério da saúde recomenda que todas as gestantes sejam rastreadas para DMG na primeira consulta pré-natal através de glicemia de jejum, sendo este repetido na 20ª semana. Se a glicemia for superior 85 mg/dl e, encontrando-se na faixa entre  $\geq 85$  e  $\leq 109$  mg/dl, a gestante deverá ser encaminhada para um teste de sobrecarga de 2 h, com 75 g de glicose. O teste de sobrecarga deve ser realizado entre a 24ª e 28ª semanas de gestação. As glicemias diagnósticas de DMG são  $\geq 110$  mg/dl no jejum,  $\geq 140$  mg/dl 2 hs pós sobrecarga ou, em qualquer momento, acima de 200 mg/dl. A glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dl, na 20ª semana, após repetição, também confirma o diagnóstico <sup>15</sup>.

A revisão da literatura, conduzida nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Scielo, assim como no banco de teses da Coordenação de Aperfeiçoamento de

Pessoal de Ensino Superior – CAPES - não identificou a existência de estudos que tenham avaliado a acurácia do auto-relato de DMG em população brasileira. O objetivo deste estudo foi investigar a validade do auto-relato da presença de DMG no pós-parto imediato.

## **MÉTODOS**

O presente trabalho é resultado de um estudo transversal realizado durante os meses de julho a dezembro de 2007, nas maternidades dos hospitais Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, Hospital Universitário São Francisco de Paula e Hospital Miguel Piltcher, onde ocorrem aproximadamente 70% dos nascimentos da cidade de Pelotas, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

### **Logística, instrumento, definição operacional do desfecho e padrão-ouro**

Diariamente, nas primeiras 24 horas do pós-parto, seis estudantes de Medicina realizaram as entrevistas nos três hospitais, utilizando questionários padronizados e pré-codificados. O diagnóstico de DMG auto-referido foi obtido através de duas perguntas: “Durante essa gravidez a Sra. teve diabetes?”. Se sim: “Já tinha diabetes antes da gravidez?”. Foram consideradas portadoras de DMG auto-referido as mães que responderam afirmativamente à primeira pergunta e negativamente à segunda. O padrão-ouro utilizado foi o registro na carteira da gestante do resultado de glicemia ou teste de tolerância à glicose, feito pelo médico, durante o pré-natal. Se as mães, ao invés do registro na carteira da gestante, portassem resultados de exames de glicemia feitos durante a gravidez, estes eram também anotados como padrão ouro. Foi considerada com DMG a gestante cujo registro na carteira mostrou glicemia  $\geq 110$  mg/dl, confirmado por repetição, e/ou glicemia 2 h pós-carga de 75 g glicose  $\geq 140$  mg/dl.

Foram ainda coletadas informações sobre a idade, cor da pele, peso pré-gestacional e altura auto-referidos, assim como peso pré-gestacional e altura anotados no cartão da gestante. Foi utilizada a informação de peso pré-gestacional registrado na carteira de gestante somente quando esse fora obtido nos três primeiros meses de gestação. A idade foi coletada em anos completos por ocasião do parto e posteriormente categorizada em  $\leq 19$ , 20- 29 e 30 anos



ou mais. A cor da pele foi obtida por observação dos entrevistadores e classificada como branca, negra e parda. O índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional foi calculado através da divisão do peso/altura<sup>2</sup> e após, categorizado em baixo peso (<20), normal (20/<25), sobrepeso (25/< 30) e obesidade ( $\geq$ 30).

### **Cálculo de tamanho de amostra**

Através dos dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004,<sup>16</sup> obteve-se a informação de que nascem na cidade cerca de 300 crianças ao mês. O tamanho da amostra foi calculado estimando-se que 80% dos médicos solicitassem glicemia de jejum ou teste de sobrecarga com glicose e que a prevalência de DMG fosse de cerca de 4 a 8%<sup>17</sup>. Em seis meses de trabalho de campo, seriam entrevistadas aproximadamente 1260 puérperas, 50 a 100 das quais teriam DMG. Com esse número de mães, seria possível detectar uma sensibilidade de 80 a 85%, com erro de  $\pm 0,15$ , com 95% de confiança.

### **Análises estatísticas**

Foi realizada dupla digitação dos dados. A validação da digitação foi feita através da função *validate* do software Stata (Stata Corp., College Station, Estados Unidos). Para as análises, utilizou-se tabela 2x2 em que a resposta da mãe foi comparada ao padrão-ouro. Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN) e a acurácia (A) da informação da mãe foram calculados utilizando fórmulas específicas. A S foi o quociente da divisão do número de puérperas que relataram acertadamente ter DMG pelo total de puérperas da amostra que tinham efetivamente a doença de acordo com o padrão ouro. A E foi obtida através da divisão entre o número de puérperas que relataram acertadamente não ter DMG pelo total de puérperas na amostra que efetivamente não tinham a doença. O VPP foi o quociente das que declararam ter DMG e que de fato a tinham dividido por todas as que declararam ter; e o VPN o quociente das que declararam não ter DMG e que efetivamente não tinham, dividido pelo total das que declararam não ter a doença. A acurácia foi o resultado da soma das que declaram acertadamente ter DMG e não ter DMG dividido pelo total de mulheres na amostra.

Utilizou-se a estatística Kappa para avaliar a concordância entre o auto-relato de DMG e o padrão-ouro, descontando o acaso. Para este cálculo, utilizou-se o programa Stata para os dados registrados; para os dados

expandidos o cálculo foi realizado a mão. VPP e VPN para diferentes prevalências de DMG foram estimados através do teorema de Bayes segundo as fórmulas:

$$VPP = \frac{\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}}{(\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + (1 - \text{especificidade}) (1 - \text{prevalência})}$$

$$VPN = \frac{\text{especificidade} (1 - \text{prevalência})}{(\text{especificidade} (1 - \text{prevalência}) + (1 - \text{sensibilidade}) \text{prevalência})}$$

Para investigar se fatores maternos poderiam afetar os resultados, foi realizada análise de regressão logística, em que a variável dependente foi definida como “concordância” (registro e auto-relato concordantes).

Foram calculados intervalos de confiança de 95% para todos os parâmetros avaliados. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa dos respectivos hospitais. Todas as entrevistas foram realizadas após consentimento verbal informado.

## RESULTADOS

Um total de 1.052 mulheres era elegível para o estudo. Cinco recusaram-se a responder a entrevista, restando 1.047. Entre as entrevistadas, 872 estavam com a carteira pré-natal, das quais 869 continham registro de glicemia, sendo estas incluídas na investigação. A prevalência de DMG conforme registro na carteira pré-natal (padrão ouro) foi de 4,3% (IC95% 3,0-5,8) e conforme o auto-relato, de 4,0% (IC95% 2,8-5,5).

A média de idade foi de 26,7 anos, variando de 13 a 49 anos. A média de peso pré-gestacional auto-referido foi de 61,6 kg (dp 12,7 kg) para um n de 963 puérperas. A média de peso medido nos primeiros três meses foi de 64,9 kg (dp 14,2 kg), sendo que para esta medida contava-se com a informação no cartão de gestante para somente 494 puérperas. As médias de peso pré-gestacional registrado e auto-referida foram estatisticamente diferentes ( $p < 0,001$ ). Por outro lado, com relação aos dados de altura, praticamente não houve diferença entre os valores registrados e os auto-referidos (respectivamente,  $1,60 \pm 6,6$  cm e  $1,61 \pm 6,9$  cm;  $p=0,18$ ).

Não houve diferença significativa na distribuição de idade, cor da pele e IMC pré-gestacional (calculado a partir do peso auto-referido), além do hospital de origem, entre as mulheres que levaram ou não a carteira pré-natal para o hospital (Tabela 1). (Inserir Tabela 1)

A Tabela 2 mostra os resultados de S, E, VPP e VPN do auto-relato de DMG. Dentre as 869 mulheres que portavam a carteira pré-natal com registro de glicemia, 37 apresentavam DMG, correspondendo a uma prevalência de 4,3% (IC95% 3,0-5,8). Declararam-se portadoras de DMG 35 mulheres, das quais 27 eram casos verdadeiro-positivos da doença, correspondendo a uma S de 72,9% (IC95% 55,9-86,2). A E do auto-relato de DMG foi de 99% (IC95% 98,1-99,6). Dentre as 35 que se declararam portadoras de DMG, oito eram casos falso-positivos, correspondendo a um VPP do auto-relato de DMG de 77,1% (IC95% 59,9-89,6) (em cada quatro puérperas que se declararam diabéticas, uma não o era). O VPN foi de 98,8% (IC95% 97,8-99,4) e a acurácia, 97,9% (IC95% 96,7-98,7). A estatística kappa foi de 73,9% ( $p < 0,001$ ) indicando que apenas 24,5% dos resultados concordantes deveram-se ao acaso

(Inserir Tabela 2).

Como não houve diferença estatisticamente significativa quanto à idade, cor da pele, IMC pré-gestacional e hospital do parto, entre as mães que portavam e não portavam a carteira pré-natal, optou-se por expandir os resultados encontrados para as 178 mães que não dispunham da carteira pré-natal no hospital. Para este grupo calculou-se o número de mães que teriam DMG auto-referida e o número conforme o padrão-ouro, resultando em um N total de 1047. Com esta estratégia, houve um leve estreitamento dos intervalos de confiança para os parâmetros de S e VPP (Tabela 3).

(Inserir Tabela 3)

Entre as com IMC  $\geq 30$ , a prevalência de DMG conforme registro na carteira pré-natal foi de 11,1% (IC95% 0,4-21,9). Para investigar o efeito da idade e do IMC sobre a acurácia do auto-relato de DMG, realizou-se a análise por regressão logística, tendo a variável “concordância” como desfecho. Devido ao fato de a diferença encontrada entre as médias dos pesos registrados e dos auto-referidos ser estatisticamente significativa, optou-se por usar o peso registrado para o cálculo do IMC, apesar da diminuição do tamanho da

amostra. A medida de altura utilizada foi a auto-referida. Portanto, o IMC foi calculado através da divisão do peso registrado (desde que medido até o terceiro mês de gestação) pela altura auto-referida ao quadrado. A média (dp) do IMC pré-gestacional foi de 25,2 kg/m<sup>2</sup> (dp 4,9).

Na análise ajustada por regressão logística, as gestantes mais jovens, assim como as obesas, informaram mais acuradamente a presença ou ausência de DMG, embora estas associações não tenham sido estatisticamente significativas.

A Figura 1 mostra os VPP e VPN do auto-relato conforme a prevalência de DMG na população estudada. Quanto maior a prevalência de DMG, maior o VPP do auto-relato. Para prevalências de 2,5%, por exemplo, o VPP foi de 65,2%, enquanto que, para prevalências de 6%, foi de 82,3%.

## DISCUSSÃO

Alguns estudos realizados para avaliar a validade do diagnóstico auto-referido de DM tipo2 encontraram que esta medida tem alta acurácia, sendo muitas vezes superior ao de outras doenças crônicas, como hipertensão arterial e hipercolesterolemia <sup>18-20</sup>. Estudo realizado com gestantes latinas residentes nos EUA mostrou que, para questões comportamentais durante a gravidez, a concordância era baixa, mas para eventos médicos como DMG, hipertensão arterial ou anemia era alta <sup>21</sup>. Alta concordância para DMG auto-referido também foi encontrado no estudo norte-americano das enfermeiras <sup>22</sup>.

Entretanto, a acurácia do auto-relato depende de que os respondentes tenham conhecimento da sua situação, capacidade de recordar diagnósticos médicos e desejo de informar. A gravidez aumenta a chance de contato das mulheres com os serviços de saúde e, portanto, de diagnósticos de médicos. Além disto, a consciência da responsabilidade com o feto leva a uma maior atenção da gestante a esses diagnósticos<sup>21</sup>. O estudo de coorte de nascimentos realizado em Pelotas em 2004 mostrou que aproximadamente 99% das mulheres comparecem a pelo menos uma consulta pré-natal<sup>16</sup>. No atual estudo, em 99% das mães que portavam a carteira de gestante, havia o registro de rastreamento para DMG. Portanto, em Pelotas, a oportunidade de conhecer o diagnóstico de DMG, se presente, é alta.

Este estudo encontrou boa sensibilidade e alta especificidade do auto-relato de DMG. O número observado de mulheres com DMG conforme o padrão ouro foi inferior ao estimado por ocasião do cálculo do tamanho amostral. Essa redução levou a uma menor precisão na estimativa da sensibilidade do auto-relato de DMG, que variou de 55,9 a 86,2%.

As puérperas que responderam negativamente à pergunta sobre DMG e cujo registro de exames era compatível com DMG (falso-negativas) apresentavam resultados de glicemia limítrofes (glicemia de jejum de 110-126 mg/dL). Tal achado pode estar indicando uma falha no processo diagnóstico de DMG. Valores de glicemia de jejum dessa ordem implicam na necessidade de repetição desse exame ou na realização de teste com sobrecarga de glicose. Por outro lado, as mulheres que disseram ter DMG e não tinham na carteira exames com valores compatíveis com o diagnóstico (falso-positivos), possuíam registros de glicemia de rastreamento elevada ( $\geq 90$  mg/dL), com posterior repetição do mesmo exame, sem a realização de teste de tolerância à glicose. Além desta possível falha no procedimento diagnóstico, tal achado pode também estar indicando uma possível mudança de comportamento durante a gestação. O achado de glicemia elevada no rastreamento pode ter levado o profissional a recomendar mudanças do estilo de vida da gestante (mudanças alimentares e estímulo à atividade física), antes de solicitar o exame diagnóstico confirmatório.

Devido a várias campanhas publicitárias, é de domínio público o conhecimento de que a obesidade é fator de risco para DM. Este estudo encontrou que 100% das obesas souberam referir corretamente sua condição em relação ao DMG, reforçando a idéia de uma maior atenção, tanto por parte dos médicos, quanto das gestantes, na presença de fatores de risco para DM na gravidez.

Uma limitação deste estudo pode ter sido o padrão ouro utilizado. Embora o Ministério da Saúde norteie os procedimentos de rastreamento e diagnóstico do DMG por meio de um protocolo, este nem sempre é seguido pelos profissionais de saúde<sup>15</sup>. É possível que, se a adesão dos profissionais ao protocolo fosse melhor, as proporções de casos falso-positivos e falso-negativos seriam reduzidas, com conseqüente aumento da acurácia do diagnóstico auto-referido. É importante salientar, no entanto, que quase 100%

das mães que levaram a carteira de gestante para o hospital tinham o registro de rastreamento para DMG. É possível que as mães que levaram a carteira de pré-natal para o hospital tenham recebido um pré-natal de melhor qualidade do que as que não levaram. Por sua vez, as características examinadas no atual estudo (idade, cor da pele, IMC pré-gestacional e hospital do parto) que se associam com as condições socioeconômicas da mulher, não mostraram diferença estatisticamente significativa entre quem levou e quem não levou a carteira para o hospital.

Outra limitação diz respeito à capacidade de generalização dos resultados do estudo. O diagnóstico auto-referido de DMG mostrou-se válido no pós-parto imediato, todavia não é possível afirmar que acurácia semelhante seria obtida caso as mães tivessem sido entrevistadas em um período mais distante da gestação. A capacidade de generalização dos resultados deste estudo deverá ser considerada com cuidado, pois dependerá da população de mulheres entre as quais o diagnóstico auto-referido de DMG for investigado. Fatores como a qualidade da atenção pré-natal recebida, adesão dos profissionais ao rastreamento de DMG, escolaridade materna, capacidade materna de recordação do diagnóstico médico recebido durante a gestação, bem como a valorização deste diagnóstico, deverão influenciar a validade do auto-relato em estudos conduzidos em contextos socioculturais distintos.

Em suma, os resultados deste estudo mostram que, para a população estudada, a utilização da informação de DMG auto-referida é válida, com alta especificidade e boa sensibilidade. No entanto, há necessidade de maior conscientização dos profissionais de saúde com relação ao seguimento do protocolo de rastreamento e diagnóstico de DMG.

A gravidez é uma situação de stress fisiológico, podendo ser o momento mais precoce na vida da mulher para detectar aquelas em risco do desenvolvimento de DM no futuro. Essa detecção é passível de medidas preventivas, não somente em relação a uma gravidez subsequente, mas também em relação à saúde da mulher ao longo da idade adulta e da velhice.

Portanto, rastreamento cuidadoso na gestação é uma importante oportunidade para identificar mulheres em maior risco de desenvolver DM no futuro. O rastreamento adequado, seguido de um auto-relato válido, como demonstrado no atual estudo, permitirá que estudos que se baseiam no

diagnóstico auto-referido de DMG possam ser conduzidos sem prejuízo de sua validade interna.

**Tabela 1** – Distribuição das variáveis explanatórias entre as que levaram e não levaram a carteira de registro da gestante para o hospital

Variáveis	N total*	Trouxeram a carteira n(%)	Não trouxeram carteira n(%)	Valor p
Idade (anos)				0,15
≤19	180	158 (18,3)	22 (13,1)	
20-29	533	447 (51,9)	86 (51,2)	
30-49	317	257 (29,8)	60 (35,7)	
Cor da pele da mãe				0,29
Branca	714	592 (67,7)	122 (70,9)	
Preta	215	187 (21,3)	28 (16,3)	
Outra	118	96 (11,0)	22 (12,8)	
IMC pré-gestacional (kg/m <sup>2</sup> )				0,07
≤19	160	122 (18,5)	38 (27,7)	
20-24	412	344 (52,2)	68 (49,6)	
25-29	149	130 (19,7)	19 (13,9)	
≥30	75	63 (9,6)	12 (8,8)	
Hospital de nascimento				0,62
Santa Casa	478	405 (46,3)	73 (42,5)	
São Fco de Paula	549	454 (51,9)	95 (55,2)	
M. Pilcher	20	16 (1,8)	4 (2,3)	

\*Diferenças nos N totais devem-se a perdas de informação para algumas variáveis



**Tabela 2** – Propriedades do auto-relato de diabetes mellitus gestacional (DMG) em comparação ao diagnóstico registrado de DMG na carteira pré-natal,

		Registro da carteira pré-natal		
		DMG		Total
Auto-relato DMG		presente	ausente	
	presente	27 <sup>(a)</sup>	8 <sup>(b)</sup>	35
	ausente	10 <sup>(c)</sup>	824 <sup>(d)</sup>	834
<b>Total</b>		37	832	869

S=  $a/(a+c) = 72,9\%$  (IC95% 55,9-86,2)

E=  $d/(b+d) = 99,0\%$  (IC95% 98,1-99,6)

VPP=  $a/(a+b) = 77,1\%$  (IC95% 59,9-89,6)

VPN=  $d/(c+d) = 98,8\%$  (IC95% 97,8-99,4)

Acurácia=  $a+d/a+b+c+d = 97,9\%$  (IC95% 96,7-98,7)

Prevalência auto-referida=  $(a+b)/(a+b+c+d) = 4,0\%$  (IC95% 2,8-5,5)

Prevalência conforme padrão ouro=  $(a+c)/(a+b+c+d) = 4,3\%$  (IC95% 3,0-5,8)

kappa= 0,74

**Tabela 3** – Propriedades do auto-relato de diabetes mellitus gestacional (DMG) em comparação ao diagnóstico de DMG registrado de na carteira pré-natal, com expansão dos resultados para toda a amostra

		Registro da carteira pré-natal		
			DMG	
Auto-relato DMG	presente	presente	ausente	total
	Ausente			
		33	10	43
		12	992	1004
<b>Total</b>		45	1.002	1.047

S= 73,3% (IC95% 58,1-85,4)

E= 99,0% (IC95% 98,2-99,5)

VPP= 76,7% (IC95% 61,4-88,2)

VPN= 98,8% (IC95% 97,9-99,4)

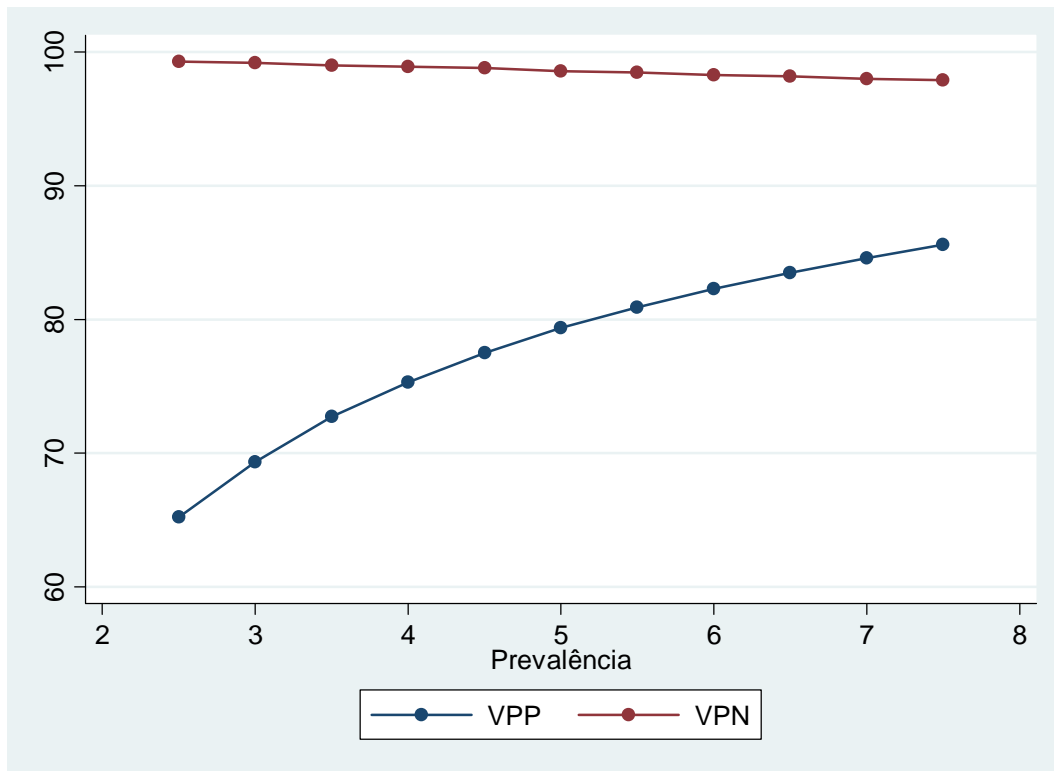
Acurácia= 97,9% (IC95% 96,8-98,7)

Prevalência auto-referida= 4,1% (IC95% 3,0-5,5 )

Prevalência conforme padrão ouro = 4,3% (IC95% 3,2-5,7)

kappa= 0,71

**Figura 1.** Valores preditivos positivos e negativos de DMG auto-referido, conforme a prevalência de DMG na população.



VPP – valor preditivo positivo; VPN- valor preditivo negativo

## REFERÊNCIAS

- 1 Centers for Disease Control and Prevention. Trends in the prevalence and incidence of self-reported diabetes mellitus -- United States, 1980-1994. *Mmwr*. 1997;46:1014-8.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Self-reported prevalence of diabetes among Hispanics--United States, 1994-1997. *Mmwr*. 1999;48:8-12.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. From the Centers for Disease Control and Prevention. Trends in the prevalence and incidence of self-reported diabetes mellitus--United States, 1980-1994. *Jama*. 1997;278:1564-5.
- 4 Borrell LN, Crawford ND, Dailo FJ. Race/ethnicity and self-reported diabetes among adults in the National Health Interview Survey: 2000-2003. *Public Health Rep*. 2007;122:616-25.
- 5 Bays HE, Bazata DD, Clark NG, Gavin JR, 3rd, Green AJ, Lewis SJ, et al. Prevalence of self-reported diagnosis of diabetes mellitus and associated risk factors in a national survey in the US population: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). *BMC public health*. 2007;7:277.
- 6 Iunes M, Franco LJ, Wakisaka K, Iochida LC, Osiro K, Hirai AT, et al. Self-reported prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1st (Issei) and 2nd (Nisei) generation of Japanese-Brazilians over 40 years of age. *Diabetes research and clinical practice*. 1994;24 Suppl:S53-7.
- 7 Tang M, Chen Y, Krewski D. Gender-related differences in the association between socioeconomic status and self-reported diabetes. *International journal of epidemiology*. 2003;32:381-5.
- 8 Goldenberg P, Franco LJ, Pagliaro H, Silva RS, Santos CA. Self-reported diabetes mellitus in the city of Sao Paulo: prevalence and inequality. *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*. 1996;12:37-45.
- 9 Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, Peppas T, Skliros E, Pappas S. Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BMC public health*. 2004;4:2.
- 10 Reti SR, Goodyear-Smith FA, McCormick RI. Self-reported diabetes in Northland, New Zealand. *Diabetes care*. 2005 May;28:1258-9.
- 11 Dallo FJ, Borrell LN. Self-reported diabetes and hypertension among Arab Americans in the United States. *Ethn Dis* 2006;16:699-705.
- 12 Mohan V, Mathur P, Deepa R, Deepa M, Shukla DK, Menon GR, et al. Urban rural differences in prevalence of self-reported diabetes in India-The WHO-ICMR Indian NCD risk factor surveillance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 80:159-68.

- 13 Welborn TA, Knuiman MW, Bartholomew HC, Whittall DE. 1989-90 National Health Survey: prevalence of self-reported diabetes in Australia. *Med J Aust* 1995;163:129-32.
- 14 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization;1999. (WHO Technical Report Series)
- 15 Schirmer J. Assistência pré-natal: manual técnico. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde - Ministério da Saúde;. 2000.
- 16 Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Tomasi E, Medeiros RS, Domingues MR, et al. Mothers and their pregnancies: a comparison of three population-based cohorts in Southern Brazil. *Cad Saúde Pública*; 24.Suppl 3:381-9.
- 17 Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, de Lima L, Duncan BB. Prevalence of gestational diabetes mellitus--do the new WHO criteria make a difference? Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabet Med*. 2000;17:376-80.
- 18 El Fakiri F, Bruijnzeels MA, Hoes AW. No evidence for marked ethnic differences in accuracy of self-reported diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *J Clin Epidemiol* 2007;60:1271-9.
- 19 Ngo DL, Marshall LM, Howard RN, Woodward JA, Southwick K, Hedberg K. Agreement between self-reported information and medical claims data on diagnosed diabetes in Oregon's Medicaid population. *J Public Health Manag Pract*. 2003;9:542-4.
- 20 Pendleton N, Clague JE, Cobain M, Thethi K, Jones M, Horan MA, et al. Relationship between self-reported prevalence of diabetes mellitus using the Cornell Medical Index (CMI) and prevalence determined by glycosylated hemoglobin (HbA(1c)) in an elderly community-dwelling population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;41:289-96.
- 21 Hessol NA, Missett B, Fuentes-Afflick E. Lower agreement on behavioral factors than on medical conditions in self-reported data among pregnant Latina women. *Arch Med Res* 2004;35:241-5.
- 22 Solomon CG, Willett WC, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Variability in diagnostic evaluation and criteria for gestational diabetes. *Diabetes care*. 1996;19:12-6.

### Contribuições

Maria Alice Souza de Oliveira Dode participou do projeto, revisão bibliográfica, elaboração do trabalho de campo, análise dos dados, discussão dos resultados e redação do manuscrito.

Iná S. Santos orientou a realização de todas as etapas da pesquisa e revisou o artigo.

## **ARTIGO 3**

### **FATORES DE RISCO PARA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NA COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004**

Artigo submetido aos Cadernos de Saúde Pública. Em 15 de maio 2008.

**FATORES DE RISCO PARA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NA COORTE  
DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004**  
**RISK FACTORS FOR GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN THE NEWBORN  
COHORT OF PELOTAS OF 2004**

**Fatores associados ao diabetes mellitus gestacional**

Autores:

Maria Alice Souza de Oliveira Dode<sup>1</sup>

Iná da Silva dos Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituição: Centro de Pesquisas Epidemiológicas, Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal de Pelotas

Correspondência:

Maria Alice Dode

Padre Anchieta 2023/801

CEP: 96015420

Telefone: (053) 32841300

Fax: (053) 32250731

E-mail: [malicedode@terra.com.br](mailto:malicedode@terra.com.br)

Contagem de palavras:

Resumo: 170

Abstract: 174

Texto: 3873

## RESUMO

Consensos de diversos países referem idade, obesidade e história familiar de diabetes mellitus (DM) como fatores de risco para diabetes mellitus gestacional (DMG). Outros fatores permanecem controversos.

O objetivo deste estudo foi investigar fatores associados ao DMG entre mães dos recém-nascidos da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004.

Foram entrevistadas 4243 puérperas no hospital, havendo 0,5% de recusas. O diagnóstico de DMG foi auto-referido. A prevalência de DMG foi 2,95% (IC95% 2,53-3,64). Análise bruta realizada através de testes qui-quadrado mostrou associação direta com aumento da idade, escolaridade, nível econômico e IMC; e inversa com altura materna. Cor não branca, história familiar de DM, tabagismo no primeiro e segundo trimestres e atividade física antes da gestação e no primeiro trimestre mostraram-se associados. A análise ajustada hierarquizada realizada através de regressão logística, mostrou associação com maior idade ( $p < 0,001$ ), cor não branca ( $p = 0,048$ ), maior escolaridade ( $p = 0,02$ ), história familiar de DM ( $p = 0,001$ ) e maior IMC ( $p = 0,009$ ). A altura ficou no limiar da significância ( $p = 0,06$ ). Tabagismo no primeiro e segundo trimestres foi protetor.



**ABSTRACT**

Several consensus referred age, obesity and family history of diabetes mellitus (DM) as a risk factors for gestational diabetes mellitus (GDM). Others are still controversial.

The objective of this study was investigate risk factors associated to GDM among newborns mothers from Pelotas birth cohort, 2004

It was interviewed 4243 post-partum women at hospital, 0.5% refused to participate. The GDM diagnosis was self-referred. The prevalence of GDM was 2.95 % (95%CI 2.53-3.64). The crude analysis using chi-square tests showed direct association with age, schooling, economics level and BMI, and inverse with mother height. Non-white skin color, family history of DM, smoking habits at first and second trimester of the pregnancy showed association. Practicing physical activity before gestation and in the first trimester was shown as a risk. The hierarchical logistic regression analysis showed association of GDM with older age ( $p < 0.001$ ), non-white skin color ( $p = 0,048$ ), high schooling ( $p = 0,02$ ), family history of DM ( $p = 0.001$ ) and great BMI ( $p = 0.009$ ). The height was in the threshold of the significance ( $p = 0,06$ ). Smoking at first and second trimesters was protective for GDM.

## INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma intolerância aos carboidratos, com início ou diagnosticada pela primeira vez durante a gestação <sup>1</sup>. No Brasil o Ministério da Saúde (MS), a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e o Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez (GTDG) recomendam que o rastreamento do DMG seja universal (a partir da 20ª semana de gestação). Recomendam igualmente, que, na presença de fatores de risco, sendo o primeiro rastreamento negativo, que o mesmo seja repetido no terceiro trimestre <sup>2-4</sup>. De acordo com o documento “Assistência Pré-natal: normas e manuais técnicos”, editado pelo Ministério da Saúde, são considerados fatores de risco para DMG a idade superior a 25 anos, deposição central excessiva de gordura obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual, história familiar de diabetes mellitus (DM) em parentes de 1º grau e baixa estatura ( $\leq 1,51\text{cm}$ ) <sup>2</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS), *The Australian Obstetric Center* e *The Austrian Obstetric Center* também recomendam que o rastreamento do DMG seja universal, independente da presença de fatores de risco <sup>5-8</sup>.

Por outro lado, alguns consensos de especialistas como o *Fourth International Workshop-Conference* em DMG <sup>9</sup>, em nome da Associação Americana de Diabetes, o *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* <sup>10</sup> e o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia <sup>11</sup> recomendam rastreamento seletivo para mulheres com idade igual ou superior a 30 anos e para as mais jovens com fatores de risco. Ainda recomendam rastreamento universal para mulheres de grupos étnicos com relativamente altas taxas de DM e DMG (hispânicas, afro-americanas, nativas americanas, sul e leste-asiáticas, polinésias e descendentes de aborígenes), particularmente quando residentes em países industrializados. O *Fifth International Workshop-Conference* em DMG reiterou as recomendações da *Fourth Conference*, mas incluiu “nascer com peso normal” como característica de baixo risco para DMG <sup>9, 12, 13</sup>.

Maior idade, história familiar de DM e maior peso corporal são fatores de risco para DMG evidenciados em vários consensos <sup>5, 7, 10-12</sup>. Outros fatores são ainda controversos, como nascer com baixo peso, baixa estatura na idade adulta, tabagismo na gravidez, inatividade física, multiparidade, ganho excessivo de peso na gestação e pertencer a determinados grupos raciais.

O objetivo do atual trabalho foi investigar, através de um estudo de coorte, que incluiu todos os nascimentos que ocorreram durante um ano em uma cidade de porte médio do sul do país, os fatores associados à ocorrência de DMG nesta população.

## MÉTODOS

Durante o ano de 2004, um estudo de coorte de nascimentos foi realizado na cidade de Pelotas no sul do Brasil. Todas as mães que tiveram filhos nas cinco maternidades da cidade foram entrevistadas. As entrevistas foram feitas logo após o nascimento (estudo perinatal), por nutricionistas treinadas para este fim, utilizando questionários pré-codificados e previamente testados. Foram feitos acompanhamentos subseqüentes aos três, doze e 24 meses. Os questionários incluíam questões demográficas, socioeconômicas, biológicas e comportamentais maternas, além de características da gravidez e do parto.

O diagnóstico de DMG foi auto-referido pela mãe, durante a entrevista do acompanhamento perinatal, conforme resposta às seguintes perguntas – “A Sra. teve diabetes ou açúcar no sangue durante a gravidez?” - Se sim. “Já tinha diabetes antes da gravidez?” Foram consideradas com DMG as mães que responderem afirmativamente à primeira e negativamente à segunda pergunta. Um sub-estudo realizado para investigar a validade da informação auto-referida sobre o conhecimento de DMG pela mãe, no pós-parto imediato, na população de Pelotas, mostrou um Kappa de 73% e acurácia de 97,9% (IC95% 96,8-98,7), com alta especificidade (99%; IC95% 98,1-99,6) e boa sensibilidade (72,9%; IC95% 55,9-86,2), evidenciando que para esta população, a utilização da informação de DMG auto-referida é válida <sup>14</sup>.

A idade foi coletada em anos completos no momento do parto e, após, foi categorizada em <20; 20-29; 30-34; ≥ 35 anos. A cor da pele foi obtida de duas maneiras: observada pela entrevistadora e referida pela mãe e classificada como branca, negra, parda e amarela. Quanto à cor da pele observada, as mulheres de cor parda e amarela foram agrupadas com as negras em uma única categoria (não branca). O estado civil foi dividido em duas categorias, baseado na presença ou não de companheiro. O nível econômico foi definido segundo o Indicador Econômico Nacional (IEN). Como a informação para a construção da variável de nível econômico estava completa para apenas 3265 mães, os dados foram completados para todos os participantes através de imputação <sup>15, 16</sup>. As mulheres foram divididas em quintis, cada grupo de 20% representava progressivamente o menor até o maior IEN. A

escolaridade materna foi coletada em anos completos e categorizada em 0-4; 5-8; 9-11; 12 ou mais.

A história familiar de DM foi referida pela mãe, na entrevista dos 24 meses de idade da criança, e referia-se a ter pelo menos um parente com DM (entre eles, mãe, pai, irmãos e filhos). O peso pré-gestacional foi coletado através da carteira pré-natal, quando disponível, ou auto-referido pela mãe. A altura materna foi aferida no domicílio, por ocasião do acompanhamento de três meses de idade dos bebês, através de um estadiômetro de alumínio com precisão de 1 mm, utilizando a técnica de Lohman et al<sup>17</sup>. O IMC pré-gestacional foi calculado através da divisão do peso pré-gestacional em kg pela altura em m<sup>2</sup> e categorizado em <25; 25,0-29,9 e ≥30,0. A paridade foi calculada através da informação da mãe sobre o número de partos tidos e categorizada em 1 (apenas o de 2004); 2-3 e 4 ou mais. O tabagismo foi auto-referido pela mãe, sendo esse classificado fumo durante a gestação quando esta referia ter fumado ao menos um cigarro por dia durante pelo menos 30 dias. A informação foi coletada separadamente para cada trimestre gestacional. O mesmo critério foi usado para fumo seis meses antes da gestação. O exercício físico foi coletado levando em conta somente as atividades realizadas no lazer (não no trabalho ou deslocamento), conforme relato da mãe, e referia-se a qualquer atividade física recreacional de mais de 30 minutos por dia, realizado nos três meses anteriores e em cada trimestre da gravidez. Utilizaram-se nas análises apenas as informações sobre tabagismo e atividade física referentes ao período pré-gestacional e aos dois primeiros trimestres da gestação. A história de baixo peso ao nascer (< 2500 g) da própria mãe, obtido por auto-relato, e o ganho de peso gestacional (calculado a partir dos registros da carteira pré-natal) tiveram muitas perdas de informação, sendo por isso não utilizados nas análises. Da mesma forma, não se dispunha na Coorte de informação sobre deposição central de gordura.

Testes de correlação foram utilizados para avaliar as variáveis que mais se correlacionavam com o desfecho quando havia suspeita de colinearidade. Testes qui-quadrado e de tendência linear foram usados para avaliar a associação entre variáveis categóricas e o desfecho. Valores p <0,05 bi-caudais foram considerados estatisticamente significativos. A análise ajustada foi realizada através da regressão logística, utilizando um modelo conceitual hierarquizado, previamente estabelecido

(Figura 1). Foram mantidas no modelo para controle de fatores de confusão as variáveis com nível de significância  $\leq 0,20$ .

No primeiro nível da análise hierarquizada foram incluídas as variáveis idade, cor da pele, situação conjugal, nível econômico, escolaridade e história familiar de DM. No segundo nível, IMC, altura, paridade, tabagismo e exercício físico. Neste nível, as variáveis tabagismo antes da gestação, no primeiro e segundo trimestre foram examinadas separadamente no modelo multivariado, devido à colinearidade. O mesmo procedimento foi adotado em relação ao exercício físico. Esses modelos foram testados com a variável altura dividida tanto em quartis como dicotômica (50 % mais baixas).

Todas as análises foram realizadas usando o pacote estatístico Stata<sup>18</sup>. O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas e dos respectivos hospitais de nascimento das crianças. Consentimento informado e escrito foi obtido para todas as mães que concordaram em participar do estudo.

## RESULTADOS

Foram estudadas 4243 mães, que deram à luz entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2004. Houve 0,5% de recusas ao estudo. A prevalência de DMG auto-referida foi de 2,95 % (IC 2,53-3,64).

As mulheres eram predominantemente brancas, com média de idade de 26 anos (dp 6,8 anos) e 83% viviam com companheiro. A escolaridade média destas mulheres era de oito anos. A média e desvio padrão da pontuação do IEN no mais baixo quintil foram, respectivamente, 202,8 e 56,1. A amplitude total de pontuação do IEN foi de 20 a 1086. A presença de familiar com diabetes foi relatada por 32% das mulheres. O IMC pré-gestacional médio foi 25,4; a altura média, 158,6 cm (dp 6,4 cm); e a média de paridade, 2,1. O tabagismo em qualquer momento da gravidez foi relatado por 27,6% das mães e 15,3% praticaram exercício físico nos três meses que antecederam a gestação.

Na Tabela 1, a análise bruta mostrou maior prevalência de diabetes conforme o aumento da idade, até os 34 anos. Em relação às mulheres menores de 20 anos, o Odds Ratio (OR) para ter DMG entre as com 30-34 anos foi de 6,47 (IC 2,71-15,47). Entre as mulheres de cor não branca observada, o OR para ter DMG foi 32% maior do que o das brancas, embora esta associação não apresente significância estatística. As

mulheres de cor preta auto referida apresentaram maior prevalência de DMG, com um OR 73% maior do que as brancas. As pardas apresentaram comportamento semelhante às brancas. Ter maior escolaridade, assim como pertencer níveis econômicos mais elevados mostraram-se positivamente associados a ter DMG, com alta significância estatística (respectivamente,  $p= 0,02$  e  $p= 0,001$ ), quando comparados aos riscos das mães com menor escolaridade e nível econômico baixo.

Na Tabela 2, mulheres com história familiar de DM apresentaram OR 83% maior de ter diabetes na gestação comparadas as sem história familiar. Houve uma tendência de aumento no OR de ter DMG à medida que aumentou o IMC e uma tendência de proteção contra DMG, à medida que a altura aumentou. Quando analisado de forma dicotômica, o OR das mulheres com altura inferior à mediana de altura das mães da coorte foi cerca de 60% maior (OR=1,58; C95%1,09-2,27) do que o das mais altas. Mulheres com altura entre 122,0 e 154,3 apresentaram OR quase duas vezes maior do que as com altura entre 163,0 e 183,1 tomadas como referência (dados não mostrados). Não houve associação entre paridade e DMG.

O tabagismo antes da gestação, assim como no primeiro e segundo trimestres gestacionais protegeu contra DMG na análise não ajustada. As mulheres que relataram praticar atividade física recreacional durante a gestação apresentaram um OR bruto para ter DMG maior do que as que relataram não haver praticado.

A análise ajustada mostrou que, após controlar para cor da pele, escolaridade e história familiar de DM, manteve-se a tendência significativa de aumento no OR de ter DMG à medida que aumentava a idade ( $p<0,001$ ) (Tabela 3). O odds ratio das mulheres com 35 anos ou mais de ter DMG foi seis vezes maior do que a das adolescentes. O ajuste para idade, escolaridade e história familiar de DM aumentou o OR para ter DMG das mulheres de cor não branca observada e o valor  $p$  que antes se mostrava sem significância se apresentou no limiar da significância. Resultados semelhantes foram encontrados para a cor da pele auto-referida (dados não mostrados). Análises não mostradas, realizadas com agrupamento das mulheres pardas no grupo das brancas, reforçam o maior risco das pretas. O nível econômico perdeu a significância após o ajuste e a variável escolaridade manteve-se associada. As mulheres com escolaridade de 12 anos ou mais apresentaram maior razão de chances de ter diagnóstico de DMG. Para as que tinham história familiar de DM, o OR de ter DMG modificou-se pouco após os ajustes, mantendo-se quase duas vezes maior em relação às que não tinham.

Entre as variáveis do segundo nível, manteve-se a tendência de maior OR para ter DMG para aquelas com sobrepeso e obesidade, em relação às com IMC<25, embora com valores mais baixos. As mulheres obesas apresentaram um OR de ter DMG duas vezes e meia maior em relação às com menor IMC. O tabagismo, tanto no primeiro quanto no segundo trimestre da gestação, mostrou efeito protetor. Entre as fumantes, a probabilidade de ter DMG foi de 57% a 60% menor do que entre as não fumantes.

Realizar exercício físico antes da gestação e durante o primeiro trimestre da gestação, que na análise bruta tinha se mostrado associado à ocorrência de DMG, perdeu a significância com a inclusão no modelo das variáveis do primeiro e segundo níveis. O ajuste para o IMC fez com que o exercício físico perdesse a significância estatística em todos os modelos. A altura, que se mostrou associada na análise bruta, tanto categorizada em quartís, como dicotômica (50% mais baixas), perdeu a significância na análise ajustada, embora o OR de ter DMG entre as 50% mais baixas tenha sido 40% maior em relação às mais altas, em todos os modelos ( $p=0,08$ ) (dados não mostrados). OR maiores foram encontrados quando as análises foram feitas com a variável dividida em quartís de altura, ou seja, mulheres com altura entre 154,4-158,5 e 122,0-154,3 apresentaram OR de 1,94 (IC95% 1,07-3,75) e 1,78 (IC95% 0,90-3,45), respectivamente ( $p=0,06$ ). Ter maior paridade não se mostrou associado com DMG na análise ajustada.

## **DISCUSSÃO**

Dentre as limitações deste estudo encontra-se o fato de o diagnóstico de DMG ser auto-referido. Entretanto, o Ministério da Saúde recomenda a realização de rastreamento universal para DMG na 20ª semana de gestação e 98,1% das gestantes estudadas referiram ter realizado acompanhamento pré-natal <sup>19</sup>. Além disso, os resultados encontrados no sub-estudo mostraram existir alta correlação e muito boa concordância entre DMG auto-referido e os resultados das glicemias registrados na carteira da gestante <sup>14</sup>. Entre os aspectos positivos deste estudo, destacam-se o fato de terem sido investigadas todas as gestantes que tiveram parto hospitalar no município, no período de um ano, e o pequeno número de recusas.

Em resumo, este estudo mostrou que o risco estimado de DMG está associado a ter cor outra que não a branca e ter história familiar de DM. Efeito direto sobre o risco estimado de DMG foi observado com a idade, escolaridade e IMC pré-gestacional

maternos, enquanto que a altura materna associou-se inversamente com DMG. O tabagismo materno nos seis primeiros meses da gestação apresentou efeito protetor contra o DMG.

Estudos realizados do mundo inteiro, analisando as mais variadas etnias <sup>5, 7, 8, 12, 20</sup> encontraram a maior idade como forte preditor de DMG. Muitos consensos utilizam 25 anos como ponto de corte para o rastreamento. Mas, é interessante observar que, no atual estudo, uma análise complementar, categorizando a idade em < 20, 20-24, 25-29 e 30 anos ou mais, mostrou que, para as mulheres com idades entre 20-24 anos, o OR para DMG foi quase três vezes maior do que o das adolescentes (dados não mostrados). Outros estudos também mostraram maior risco para pessoas com menos de 25 anos <sup>21</sup> e até mesmo para adolescentes <sup>22</sup>. Embora as gestantes sejam pessoas relativamente jovens e, sendo o DMG uma situação fisiológica de resistência insulínica, este pode ser o momento mais precoce na vida da mulher para testar sua capacidade de responder a este estresse fisiológico e detectar aquelas em maior risco de desenvolver DM no futuro. Convém salientar que não se deve descartar a hipótese da presença de DMG tomando como base somente a baixa idade, especialmente se esta estiver associada com obesidade <sup>22</sup>. As tendências de aumento da prevalência de obesidade entre os mais jovens podem estar modificando quadro.

Nos estudos realizados em países desenvolvidos e que recebem muitos imigrantes, a maior prevalência de DMG tem sido verificada em determinadas grupos raciais/étnicos. Estudos realizados na Europa e EUA mostram que todos os grupos raciais que não os de origem anglo-saxão apresentam maior risco, ou seja, os brancos hispânicos, orientais, paquistaneses, indianos, ameríndios, negros e aborígenes. Na maioria das vezes, estas altas prevalências não são encontradas quando as gestantes são estudadas em seus países de origem <sup>21, 23, 24</sup>. Sabe-se, no entanto, que, paralelamente à industrialização, a prevalência de DMG vem aumentando na maioria dos povos. O motivo pelo qual, determinados grupos raciais/étnicos apresentam maior risco de DMG quando emigram ou quando entram em contato com estilos de vida e hábitos dos países industrializados ainda permanece sob estudo. Questões genéticas, maior estresse, inserção em classes econômicas mais baixas, baixo peso ao nascer e menor estatura estão na pauta dessa discussão. Recente artigo levantou a hipótese de que alguns desses povos muito recentemente modificaram seus hábitos, assumindo estilo de vida de países industrializados, ou seja, com maior aporte de alimentos e menor atividade física, enquanto que, há poucas gerações, viviam da caça e da



agricultura. Portanto, poderiam não ter sofrido ainda adaptações genéticas que os permitissem uma mudança alimentar e uma diminuição na atividade física sem prejuízo no seu metabolismo (o que demoraria cerca de 300-400 anos) <sup>25</sup>.

O Brasil é um país de grande imigração europeia e, ao mesmo tempo, é um dos países com maior população negra fora da África. Segundo o estudo de Pena <sup>26</sup>, a maioria das linhagens paternas da população branca do país veio da Europa (mais de 90%). Todavia, 60% das linhagens maternas são de origem ameríndia ou africana. A união do branco com negras e índias é uma marca da formação étnica do Brasil. O EBDG não encontrou associação entre DMG e raça/cor/etnia, talvez pela grande miscigenação existente entre as raças no país <sup>4, 26</sup>. As razões pelas quais o atual estudo encontrou associação entre ter outra cor que não a branca e DMG merece maior investigação. A formação étnica da região ou outras questões, como as acima citadas, poderiam ser as responsáveis por este achado. Os dados existentes não nos permitem qualquer inferência. Confundimento residual por fatores não investigados e não controlados pelas análises realizadas também poderiam explicar as associações. Outros estudos devem ser conduzidos para melhor elucidação destes dados.

A associação com maior escolaridade encontrada na análise bruta se manteve após os ajustes para as variáveis do mesmo nível (idade, cor e história familiar de DM). A associação entre escolaridade e DMG foi estudada por outros autores, tendo alguns encontrado associação negativa <sup>27</sup> e outros, não associação <sup>23, 28</sup>. Os resultados encontrados na análise podem demonstrar um maior conhecimento do diagnóstico de DMG por parte das mulheres com maior escolaridade ou mesmo uma maior investigação da doença pelos médicos que atenderam estas mulheres. Por outro lado, embora o teste de Mantel-Haenzel para interação entre escolaridade e obesidade não tenha sido estatisticamente significativo, análises estratificadas mostraram que a associação entre DMG e escolaridade maior de 12 anos foi estatisticamente significativa somente para as mulheres que apresentavam  $ICM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

O nível econômico não se mostrou associado com DMG após ajustes. Associação entre nível econômico e DM2 tem sido descrita <sup>29, 30</sup>, mas o mesmo não foi confirmado em estudos para DMG <sup>28</sup>. A associação observada entre DMG e história familiar de DM é concordante com os achados da literatura, fazendo parte dos fatores de risco enumerados por diversos consensos <sup>2, 3, 5, 6, 11, 31</sup>.

Assim como a história familiar de DM e a idade, o maior IMC também é considerado fator de risco clássico, sendo citado em todos os consensos. Este estudo

encontrou que o ajuste para a história familiar de DM, cor e escolaridade, assim como para as variáveis do mesmo nível (altura e tabagismo) diminuíram o risco estimado de ter DMG entre as mulheres com sobrepeso (OR= 1,75; IC95% 1,04-2,94) ou obesidade (OR= 2,56; IC95% 1,44-4,54), embora ainda se mantendo altamente significativo.

Vários estudos encontraram associação entre baixa estatura e maior risco de DMG<sup>32-34</sup>. Mas, diferentemente do baixo peso ao nascer, o *Fifth Workshop-conference* sobre DMG, não incluiu a baixa estatura como fator de risco para DMG. Uma revisão sistemática da literatura conduzida pelos autores do atual estudo mostrou que, embora a maioria dos estudos publicados relate associação entre quartís mais baixos de altura e DMG, não se pode descartar a presença de viés de publicação (dados não publicados). Na tentativa de identificar a variável que confundia positivamente o efeito da altura sobre o DMG, procedeu-se uma análise exploratória. Nessa análise, foi a inclusão da variável história familiar de DM que fez desaparecer o efeito da baixa estatura sobre o DMG.

A associação negativa encontrada entre tabagismo e DMG permaneceu em todos os modelos analisados, mesmo após ajustes para idade, cor, escolaridade, história familiar de DM, IMC e altura. A associação de DMG e tabagismo tem sido explorada em alguns estudos e apresenta resultados contraditórios. Alguns autores<sup>36-38</sup> encontraram associação entre tabagismo e aumento da resistência insulínica, alteração da homeostase a glicose, hiperinsulinemia e DM2. Outros autores<sup>39-41</sup> não detectaram associação. A associação entre tabagismo e DMG tem sido menos estudada. Associação positiva foi encontrada em alguns estudos, que mostraram maior risco de DMG para as mulheres que relataram fumar, tanto antes<sup>42</sup>, quanto durante a gestação<sup>23, 43</sup>. Outros estudos não encontraram associação<sup>21, 44, 45</sup>. Nos estudos localizados, alguns não fizeram quaisquer ajustes para importantes variáveis confundidoras, como IMC<sup>21, 45</sup>. Estudo de England encontrou maior risco de DMG para as mulheres que fumaram no período de 13-21 semanas de gestação, mas não para as que fumaram somente até o primeiro trimestre<sup>43</sup>. Já Solomon, no estudo das enfermeiras, encontrou maior risco de DMG para as que relataram fumar antes da gestação<sup>42</sup>. Por outro lado, outros grandes estudos de coorte não encontraram associação entre fumo e DMG<sup>21, 45, 46</sup>. Proteção para DMG associado ao tabagismo (OR=0,69; IC95%=0,50-0,96) foi encontrado por Wendland na análise de uma grande coorte prospectiva brasileira. A análise estratificada por paridade naquele estudo

mostrou que a prevalência de DMG era inversamente associada com tabagismo na gravidez em mulheres nulíparas, independente da adiposidade <sup>47</sup>. Ainda, proteção para fatores inflamatórios precursores de DM2 associado ao tabagismo foi encontrada no estudo de Duncan <sup>48</sup>.

Os resultados conflitantes na literatura podem advir dos diferentes métodos diagnósticos, tanto de DMG, como de tabagismo gravidez. A falta de ajuste para importantes variáveis confundidoras como obesidade, dieta e exercício, ou mesmo erros de classificação de tabagismo na gestação, por informação errônea dessa condição pela gestante, também podem justificar a falta de concordância nos resultados. O conhecimento de que o fumo é deletério para a saúde é de domínio público e isto poderia ocasionar viés de informação por parte da gestante (omissão da condição de fumante) e, conseqüentemente, maior probabilidade de não efeito. Além disto, se o tabagismo protege contra o DMG, os poucos estudos encontrados na literatura podem ser secundários a viés de publicação, devido ao fato de esta associação ter pouca utilidade para a saúde pública.

## **CONCLUSÃO**

A definição das estratégias mais adequadas de rastreamento e diagnóstico de DMG e a análise de custo-efetividade do rastreamento universal (mesmo das mulheres de baixo risco) ainda permanecem na pauta da discussão mundial. A identificação de novos fatores de risco para o desenvolvimento de DMG é importante para o planejamento de futuras estratégias de prevenção. Além da tríade clássica (maior idade, maior IMC e história familiar de DM), o atual estudo mostrou que ter etnia não branca deve ser considerado como fator de indicação de rastreamento para DMG. A altura e a escolaridade da gestante como fatores de risco para DMG merecem maiores estudos. Assim, além da idade superior a 25 anos, deposição central excessiva de gordura, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual e história familiar de DM, a cor não branca deveria ser incluída entre os fatores de risco para DMG.

**Figura 1** - Modelo hierarquizado dos fatores de risco associados ao diabetes mellitus gestacional

<b>Níveis</b>	<b>Fatores de risco</b>		
<b>1º</b>	<b>Demográficas</b> (idade, cor da pele, situação conjugal)	<b>Socioeconômicas</b> (nível econômico IEN, escolaridade)	<b>Familiares</b> (história familiar de DM)
<b>2º</b>	<b>Reprodutiva</b> (paridade)	<b>Biológicas</b> (altura, IMC)	<b>Comportamentais</b> (tabagismo, exercício físico)

**Tabela 1** - Prevalência de diabetes mellitus gestacional (DMG), Odds Ratios (OR) brutos e intervalos de confiança de 95% (IC95%) conforme variáveis demográficas e socioeconômicas. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

Variável	N	Prevalência de DMG (%)	OR (IC95%)	Valor p
<b>Idade (anos completos)</b>	<b>4241</b>			<0,001 <sup>a</sup>
<20	806	0,74	1,00	
20-29	2107	2,80	3,84 (1,65-8,93)	
30-34	756	4,63	6,47 (2,71-15,47)	
≥35	572	4,37	6,09 (2,48-14,95)	
<b>Cor da pele observada</b>	<b>4243</b>			0,2
Branca	3091	2,72	1,00	
Não branca	1152	3,56	1,32 (0,90-1,93)	
<b>Cor da pele referida</b>	<b>4191</b>			0,02 <sup>b</sup>
Branca	2623	2,71	1,00	
Preta	698	4,58	1,73 (1,13-2,64)	
Parda	870	2,30	0,85 (0,51-1,40)	
<b>Situação conjugal</b>	<b>4243</b>			0,09 <sup>b</sup>
Sem companheiro	702	1,85	1,00	
Com companheiro	3541	3,16	1,73 (0,97-3,09)	
<b>Escolaridade (anos completos)</b>	<b>4201</b>			0,02 <sup>a</sup>
0-4	660	2,73	1,00	
5-8	1737	2,48	0,91 (0,52-1,58)	
9-11	1385	2,82	1,03 (0,59-1,82)	
12 ou mais	419	5,73	2,17 (1,16-4,04)	
<b>Nível econômico IEN (quintis)</b>	<b>4243</b>			0,001 <sup>a</sup>
20-258	1035	2,03	1,00	
259-345	862	2,32	1,14 (0,62-2,13)	
345.6-433	921	2,82	1,40 (0,78-2,51)	
433.4-593	668	3,44	1,72 (0,94-3,13)	
593.1-1086	757	4,62	2,34 (1,35-4,05)	

<sup>a</sup>teste de tendência linear; <sup>b</sup>teste de heterogeneidade

**Tabela 2-** Prevalência de diabetes mellitus gestacional (DMG), Odds Ratios (OR) brutos e intervalos de confiança de 95% (IC95%) conforme variáveis biológicas, reprodutivas e comportamentais maternas. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

Variável	N	Prevalência de DMG (%)	OR (IC95%)	Valor p
<b>História familiar de DM</b>	<b>3897</b>			0,002 <sup>a</sup>
Não	2655	2,37	1,00	
Sim	1224	4,25	1,83 (1,26-2,65)	
<b>IMC</b>	<b>3079</b>			<0,001 <sup>b</sup>
<25	1687	1,84	1,00	
25,0-29,9	935	3,74	2,08 (1,27-3,39)	
30,0-máx	457	6,56	3,75 (2,25-6,27)	
<b>Altura quartís (cm)</b>	<b>3942</b>			0,02 <sup>b</sup>
122,0-154,3	993	3,83	1,00	
154,4-158,5	1009	3,87	1,01 (0,64-1,59)	
158,6-162,9	940	2,77	0,71 (0,43-1,19)	
163,0-183,1	1000	2,20	0,57 (0,33-0,96)	
<b>Altura (mediana)</b>	<b>3942</b>			0,01 <sup>a</sup>
122,0-158,5 (50% mais baixos)	2002	3,85	1,58 (1,09-2,27)	
158,6-183,1-	1940	2,47	1,00	
<b>Paridade</b>	<b>4243</b>			0,1 <sup>b</sup>
1	1866	2,30	1,00	
2-3	1784	3,64	1,60 (1,08-2,37)	
4 ou mais	593	2,87	1,25 (0,71-2,21)	
<b>Tabagismo 6 meses antes</b>	<b>4243</b>			0,05 <sup>a</sup>
Não	2848	3,31	1,00	
Sim	1395	2,27	0,67 (0,44-1,00)	
<b>Tabagismo 1º trimestre</b>	<b>4243</b>			0,001 <sup>a</sup>
Não	3126	3,45	1,00	
Sim	1117	1,52	0,43 (0,26-0,72)	
<b>Tabagismo 2º trimestre</b>	<b>4243</b>			0,001 <sup>a</sup>
Não	3268	3,43	1,00	
Sim	975	1,33	0,38 (0,21-0,72)	
<b>Exercício 3 meses antes</b>	<b>4243</b>			0,001 <sup>a</sup>
Não	3596	2,59	1,00	
Sim	647	4,95	1,90 (1,30-2,96)	
<b>Exercício 1º trimestre</b>	<b>4243</b>			0,01 <sup>a</sup>
Não	3795	2,71	1,00	
Sim	448	4,91	1,85 (1,0-2,96)	
<b>Exercício 2º trimestre</b>	<b>4243</b>			0,2 <sup>a</sup>
Não	3875	2,84	1,00	
Sim	368	4,08	1,45 (0,84-2,52)	

DM – diabetes mellitus; <sup>a</sup> teste de heterogeneidade; <sup>b</sup> teste de tendência linear

**Tabela 3-** Odds Ratios ajustados para diabetes mellitus gestacional (DMG) conforme variáveis demográficas, socioeconômicas, biológicas, nutricionais e comportamentais maternas. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

Variável	OR <sup>a</sup> (IC95% <sup>b</sup> )	Valor p
<b>Primeiro nível</b>		
<b>Idade (anos completos)<sup>c</sup></b>		<0,001 <sup>d</sup>
<20	1,00	
20-29	3,57 (1,41-9,03)	
30-34	6,05 (2,31-15,83)	
≥ 35	6,02 (2,20-15,69)	
<b>Cor da mãe (observada)<sup>c</sup></b>		0,048 <sup>e</sup>
Branca	1,00	
Não branca	1,52 (1,01-2,31)	
<b>Escolaridade (anos completos)<sup>c</sup></b>		0,02 <sup>d</sup>
0-4	1,00	
5-8	0,93 (0,51-1,68)	
9-11	1,13 (0,63-2,05)	
12 ou mais	2,18 (1,13-4,20)	
<b>História Familiar de DM<sup>c</sup></b>		0,001 <sup>e</sup>
Não	1,00	
Sim	1,89 (1,29-2,76)	
<b>Segundo nível</b>		0,009 <sup>d</sup>
<b>ÍMC (kg/m<sup>2</sup>)<sup>f</sup></b>		
≤ 24,9	1,00	
25,0-29,9	1,75 (1,04-2,93)	
≥30,0	2,56 (1,44-4,54)	
<b>Altura (cm)<sup>f</sup></b>		0,06 <sup>d</sup>
163,0-183,1	1,00	
158,6-162,9	1,40 (0,76-2,78)	
154,4-158,5	1,94 (1,07-3,75)	
122,0-154,3	1,78 (0,90-3,45)	
<b>Tabagismo 1º trimestre<sup>f</sup></b>		0,009 <sup>e</sup>
Não	1,00	
Sim	0,40 (0,20-0,79)	
<b>Tabagismo 2º trimestre<sup>f</sup></b>		0,02 <sup>e</sup>
Não	1,00	
Sim	0,43 (0,21-0,87)	

<sup>a</sup> OR – Odds ratio; <sup>b</sup> IC – intervalo de confiança <sup>c</sup> análise realizada ajustando uma para as outras do mesmo nível; <sup>d</sup> teste de tendência linear <sup>e</sup> teste de heterogeneidade <sup>f</sup> análise realizada ajustando uma para as outras no mesmo nível e nível superior.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. WHO Tech Rep Series. 1999
2. Ministério da Saúde. Assistência Pré-Natal: normas e manuais técnicos. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde 1998.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetes Gestacional. In: Sociedade Brasileira de Diabetes, ed. *Atualização Brasileira de Diabetes*. Rio de Janeiro: Diagraphic 2005.
4. Reichelt AJ, Oppermann MIR, Schmidt MI. Recomendações do 2º Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:574-81.
5. World Health Organization. Screening for type 2 diabetes: report of World Health Organization and International Diabetes Federation Meeting. Geneva: WHO 2003.
6. McElduff A, Cheung NW, McIntyre HD, Lagstrom JA, Oats JJ, Ross GP, et al. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *Med J Aust* 2005; 83:373-7.
7. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. Gestational diabetes mellitus--management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. *Med J Aust* 1998;169:93-7.
8. Zeck W, Panzitt T, Schlembach D, Lang U, McIntyre D. Management of diabetes in pregnancy: comparison of guidelines with current practice at Austrian and Australian obstetric center. *Croat Med J* 2007;48, 68, 31-41
9. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B161-7.
10. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 1:S4-19.
11. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105:675-85.



12. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S251-60.
13. Pettitt DJ, Jovanovic L. Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S147-9.
14. Dode MASO, Santos IS. Validade do auto-relato de diabetes mellitus gestacional no pós-parto imediato. *Cad Saude Publica* 2008; no prelo.
15. Barros AJ, Victora CG. A nationwide wealth score based on the 2000 Brazilian demographic census. *Rev Saude Publica* 2005;39:523-9.
16. Yu LM, Burton A, Rivero-Arias O. Evaluation of software for multiple imputation of semi-continuous data. *Stat Methods Med Res* 2007;16:243-58.
17. Lohman T, Roche A, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign (IL): Human Kinetics Books;1988.
18. Boston RC, Sumner AE. STATA: a statistical analysis system for examining biomedical data. *Adv Exp Med Biol* 2003;537:353-69.
19. Barros AJ, da Silva dos Santos I, Victora CG, Albernaz EP, Domingues MR, Timm IK, et al. The 2004 Pelotas birth cohort: methods and description. *Rev Saúde Pública* 2006;40:402-13.
20. Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, de Lima L, Duncan BB. Prevalence of gestational diabetes mellitus--do the new WHO criteria make a difference? Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabet Med* 2000;17:376-80.
21. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 1992;135:965-73.
22. Khine ML, Winklestein A, Copel JA. Selective screening for gestational diabetes mellitus in adolescent pregnancies. *Obstet gynecol* 1999;93:738-42.
23. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Yu L, Dong L, Li J, et al. Gestational diabetes mellitus in women of single gravidity in Tianjin City, China. *Diabetes Care* 2002;25:847-51.
24. Cheung NW, Wasmer G, Al-Ali J. Risk factors for gestational diabetes among Asian women. *Diabetes Care* 2001;24:955-6.
25. Gerstein HC, Waltman L. Why don't pigs get diabetes? Explanations for variations in diabetes susceptibility in human populations living in a diabetogenic environment. *Cmaj* 2006;174:25-6.
26. Pena SD. Reasons for banishing the concept of race from Brazilian medicine. *Hist Cienc Saude Manguinhos* 2005;12:321-46.

27. Bo S, Menato G, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, Repetti E, et al. Low socioeconomic status as a risk factor for gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2002;28:139-40.
28. Keshavarz M, Cheung NW, Babae GR, Moghadam HK, Ajami ME, Shariati M. Gestational diabetes in Iran: incidence, risk factors and pregnancy outcomes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:279-86.
29. Brancati FL, Whelton PK, Kuller LH, Klag MJ. Diabetes mellitus, race, and socioeconomic status. A population-based study. *Ann Epidemiol* 1996;6:67-73.
30. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health* 2001;91:76-83.
31. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26 Suppl 1:S103-5.
32. Anastasiou E, Alevizaki M, Grigorakis SJ, Philippou G, Kyprianou M, Souvatzoglou A. Decreased stature in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:997-1001.
33. Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia* 2000;43:848-51.
34. Jang HC, Min HK, Lee HK, Cho NH, Metzger BE. Short stature in Korean women: a contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:778-83.
35. Kousta E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, Robinson S, Johnston DG, et al. Women with a history of gestational diabetes of European and South Asian origin are shorter than women with normal glucose tolerance in pregnancy. *Diabet Med* 2000;17:792-7.
36. Perry IJ. Commentary: smoking and diabetes--accumulating evidence of a causal link. *Int J Epidemiol* 2001;30:554-5.
37. Sargeant LA, Khaw KT, Bingham S, Day NE, Luben RN, Oakes S, et al. Cigarette smoking and glycaemia: the EPIC-Norfolk Study. European Prospective Investigation into Cancer. *Int J Epidemiol* 2001;30:547-54.
38. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993; 83:211-4.

39. Nilsson PM, Lind L, Pollare T, Berne C, Lithell HO. Increased level of hemoglobin A1c, but not impaired insulin sensitivity, found in hypertensive and normotensive smokers. *Metabolism* 1995;44:557-61.
40. Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, Karter A, Rewers M, Sholinsky P, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Ann Epidemiol* 1999;9:290-6.
41. Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, Cox BD, Day NE, Hales CN. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism* 1996;45:1551-6.
42. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama* 1997;278:1078-83.
43. England LJ, Levine RJ, Qian C, Soule LM, Schisterman EF, Yu KF, et al. Glucose tolerance and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women who smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2004;160:1205-13.
44. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *Jama* 2002;287:2534-41.
45. Terry PD, Weiderpass E, Ostenson CG, Cnattingius S. Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive pregnancies. *Diabetes Care* 2003;26:2994-8.
46. Heckbert SR, Stephens CR, Daling JR. Diabetes in pregnancy: maternal and infant outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1988;2:314-26.
47. Wendland EM, Duncan BB, Belizan JM, Vigo A, Schmidt MI. Gestational diabetes and pre-eclampsia: common antecedents? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:975-84.
48. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-805.

#### Contribuições

Maria Alice Souza de Oliveira Dode participou do projeto, revisão bibliográfica, elaboração do trabalho de campo, análise dos dados, discussão dos resultados e redação do manuscrito.

Iná S. Santos orientou a realização de todas as etapas da pesquisa e revisou o artigo.

## **ARTIGO 4**

**ANTROPOMETRIA ATÉ DOIS ANOS DE IDADE DE FILHOS DE MÃES COM  
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: COORTE DE NASCIMENTOS DE  
PELOTAS DE 2004**

## RESUMO

**Objetivo** - Descrever a antropometria, do nascimento aos dois anos, entre os filhos de mulheres com e sem diabetes mellitus gestacional (DMG), na Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004.

**Metodologia** - Mães que tiveram filhos em 2004, nas cinco maternidades da cidade de Pelotas, foram entrevistadas no pós-parto, por entrevistadoras treinadas, com questionários pré-codificados e testados. O diagnóstico de DMG foi auto-referido pela mãe. Foram coletadas medidas de peso, comprimento e circunferência abdominal e calculados escores z de peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento, ao nascer e aos três, doze e 24 meses de idade.

**Resultados** – Foram estudadas 4239 crianças. Os recém-nascidos (RN) de mulheres com DMG apresentaram menor idade gestacional (IG) ( $p= 0,004$ ), maior peso ( $p= 0,002$ ) e maior circunferência abdominal ao nascer ( $p<0,001$ ). A prevalência de RN grandes para a IG (GIG) foi três vezes maior entre mães com do que sem DMG (18,4% contra 6,8%). A média de escore z peso/idade (-0,07 contra -0,37;  $p=0,01$ ) e peso/comprimento (0,85 e 0,47;  $p<0,001$ ) também foi maior entre filhos de mães com DMG. Nos primeiros três meses, houve uma queda abrupta do crescimento entre os filhos de mães com DMG, os quais se mantiveram menores do que os filhos de mães sem DMG até os dois anos de idade. Os GIG de mães com DMG foram maiores que os GIG de mães sem DMG ao nascer e, após o terceiro mês, apresentaram crescimento semelhante aos não GIG de mães com ou sem DMG (ajustado para nível econômico, idade e IMC materno, hospitalizações e amamentação da criança).

**Conclusão** – O crescimento de filhos de mães com DMG é diferente do de mães sem DMG, podendo ser fator causal ou marcador de risco para obesidade, intolerância à glicose e diabetes mellitus no futuro.

**ABSTRACT**

**Objective** – To describe the anthropometry, from birth to two years old, among offspring of women with and without gestational diabetes mellitus (GDM), in the Pelotas Birth Cohort, 2004.

**Methodology** - Mothers that delivered their babies in 2004, in any of the five hospital wards in the Pelotas city, were interviewed at post-partum, by trained interviewers, using tested, pre-coded questionnaires. The GDM diagnosis was self-reported. Weight, height and abdominal circumference were collected and weight/age, height/age and weight/height z scores, from delivery to 3th, 12th and 24th month of life were calculated.

**Results** – 4239 children were studied. Offspring from GDM mothers (OGDM) had lower gestational age ( $p= 0,004$ ), higher weight ( $p= 0,002$ ), and higher abdominal circumference at birth ( $p<0,001$ ). The prevalence of large for gestational age (LGA) was threefold higher in the OGDM (18,4% vs 6,8%). Mean weight/age z scores (-0,07 vs -0,37;  $p=0,01$ ) and weight/height (0,85 vs 0,47;  $p<0,001$ ) z scores were also higher among OGDM. During the first 3 months, there was an abrupt catch down among the OGDM that remained smaller than non-DMG offspring until their 24th month of life. Large for gestational age (LGA) OGDM were greater than LGA offspring from non-DMG at birth and, at third month they caught down and showed similar growth as those born with an appropriate weight for gestational age (after adjustment for economic level, age and maternal BMI, child hospitalization and breastfeeding).

**Conclusions** - OGDM show different growth pattern when compared to offspring from non-GDM mothers, what may be part of a causal pathway or a risk marker for obesity, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in the future.

## INTRODUÇÃO

O crescimento fetal é dependente do suprimento nutricional da mãe. Distúrbios no metabolismo ou inapropriada nutrição materna vão oferecer ao feto um ambiente desfavorável ao crescimento. A desnutrição ou hiperglicemia maternas vão resultar em adaptações estruturais e funcionais, que afetam o crescimento, e podem alterar a programação dos tecidos e órgãos fetais <sup>1</sup>. As conseqüências destas alterações podem persistir no período pós-natal.

A gravidez complicada por Diabetes Mellitus (DM) pode trazer prejuízos tanto para a gestante quanto para o feto. Se uma gestante apresenta hiperglicemia, o excesso de glicose passa através da placenta para o feto. A insulina, hormônio responsável pelo transporte de glicose para dentro da célula, no entanto, não é transportado pela placenta. Em 1980, Freinkel levantou a hipótese de que o excesso de nutrientes poderia ser teratogênico, argumentando que, para um feto em desenvolvimento, uma concentração elevada de calorias poderia causar mudanças permanentes no sistema endócrino ou no metabolismo neuroendócrino, através de modificações na expressão fenotípica de alguns genes. Além desse mecanismo, a exposição a elevadas concentrações de glicose, amino-ácidos, lipídios, cetonas e outros nutrientes, poderia ter efeito direto no feto, aumentando a secreção de insulina e, possivelmente, levando ao posterior desenvolvimento de resistência à insulina <sup>1</sup>.

Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos têm mostrado associação entre nascer de uma mulher que apresentou diabetes mellitus gestacional (DMG) e maior prevalência de obesidade <sup>2-6</sup>, intolerância à glicose <sup>3, 6</sup> e DM2 <sup>7</sup>, tanto na infância <sup>2, 6, 8, 9</sup>, e adolescência <sup>2-5</sup>, como na idade adulta <sup>7</sup>. A maioria dos estudos mostra que, entre filhos de mães com DMG, ao redor dos dois anos de idade, inicia-se um lento processo de aumento de peso, que se acelera após os cinco anos, culminando com a ocorrência de obesidade, intolerância à glicose e DM2 na infância e adolescência. Não há na literatura estudos que tenham comparado o padrão de crescimento de filhos de mães com e sem DMG nos primeiros dois anos de vida.

O objetivo deste estudo foi descrever a antropometria, do nascimento aos dois anos de idade, entre os filhos de mulheres com e sem DMG, na Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004.

## **METODOLOGIA**

Durante o ano de 2004, um estudo de coorte de nascimentos foi iniciado na cidade de Pelotas, no sul do Brasil <sup>10</sup>. Resumidamente, todas as mães que tiveram filhos nas cinco maternidades da cidade foram entrevistadas. As entrevistas foram feitas logo após o nascimento (estudo perinatal), por nutricionistas treinadas para este fim, utilizando questionários pré-codificados e previamente testados. Foram feitos acompanhamentos domiciliares aos três, doze e 24 meses. Os questionários incluíam questões demográficas, socioeconômicas, biológicas e comportamentais maternas, além de características da gravidez e do parto. As visitas de acompanhamento foram realizadas de forma que as crianças fossem vistas num período de no máximo sete dias antes ou depois da data de cada aniversário.

Foram identificadas 4243 gestantes com partos únicos e seus recém-nascidos (RN), tendo havido 0,5% de recusas ao estudo no perinatal. A prevalência de DMG auto-referida foi de 2,95% (IC95% 2,53-3,64) <sup>11</sup>. As características das mães da coorte podem ser vistas em outra publicação <sup>12</sup>.

### **Variáveis da criança**

As medidas de peso e comprimento foram coletadas no perinatal e aos três, doze e 24 meses. O peso ao nascimento, durante a visita perinatal, foi extraído do livro de enfermagem. O peso ao nascimento foi obtido, em todos os hospitais, através de balança eletrônica pediátrica com precisão de 10 g. Foram também mensurados os perímetros cefálico, torácico e abdominal (fita métrica inelástica com precisão de 1 mm). Aos três meses a criança teve seu peso medido em balança eletrônica com precisão de 10 g.

Aos doze e 24 meses, as pesagens foram realizadas utilizando-se balança digital, com precisão de 100 g, aferida semanalmente com peso-padrão, colocada em um lugar firme e nivelado. As mães foram pesadas com a criança ao colo, sem sapatos, com o mínimo de roupas possível, e o peso do corpo distribuído sobre os dois pés colocados centralmente. O peso foi anotado em kg, com uma casa decimal. A criança no colo da mãe estava sem roupa. Se a mãe não permitisse, anotava-se o tipo de roupa que a criança vestia e, posteriormente, descontava-se. Após, pesou-se a mãe sozinha. O peso da criança foi calculado através da diferença entre o peso da mãe com a criança e o peso da mãe sozinha.

As medidas de comprimento foram coletadas em centímetros (cm), em



decúbito, e realizadas através de infantômetros portáteis, com precisão de 1 mm, no perinatal e aos três, doze e 24 meses.

A idade gestacional (IG) foi calculada no período perinatal, seguindo o algoritmo proposto pelo National Center for Health Statistics, com a idade estimada baseada na data da última menstruação (DUM) e no método de Dubowitz<sup>13</sup>. A DUM foi utilizada somente quando essa era consistente com o peso ao nascimento, comprimento e circunferência da cabeça, de acordo com as curvas normais para esses parâmetros, a cada semana da idade gestacional<sup>14</sup>. No caso da DUM não ser disponível ou inconsistente, foi adotada a estimativa da maturidade com base no método de Dubowitz, o qual foi aplicado em todos os RN.

Os indicadores antropométricos calculados foram escores z de peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento, utilizando-se as curvas da Organização Mundial da Saúde (OMS) como referência, através do software WHO Anthro 2005<sup>1</sup>. A adequação do peso para a idade gestacional ao nascer foi avaliada através das curvas de Williams<sup>15</sup>. A circunferência abdominal, obtida no estudo perinatal, foi medida no nível de maior extensão, ao final de uma expiração normal, através do uso de fita métrica inelástica, com 1 mm de precisão.

A amamentação foi detalhadamente coletada em todos os acompanhamentos e, posteriormente, categorizada em exclusiva, predominante, parcial e desmamada. As hospitalizações ocorridas no período foram registradas.

### **Variáveis maternas**

O diagnóstico de DMG foi auto-referido pela mãe, durante a entrevista do acompanhamento perinatal, conforme resposta às seguintes perguntas – “A Sra. teve diabetes ou açúcar no sangue durante a gravidez?” - Se sim: “Já tinha diabetes antes da gravidez?”. Foram consideradas com DMG as mães que responderem afirmativamente à primeira e negativamente à segunda pergunta. O nível econômico foi definido segundo o Índice Econômico Nacional (IEN). Como a informação para a construção da variável de nível econômico estava disponível para apenas 3265 mães, os dados foram completados para todos os participantes através de imputação<sup>10</sup>. As mulheres foram divididas em quintis, em que cada grupo de 20% representava progressivamente o menor até o maior IEN.

---

<sup>1</sup> (<http://who.int/childgrowth/software/en/>)

O peso pré-gestacional materno foi extraído da carteira pré-natal. A altura materna foi aferida no domicílio, por ocasião do acompanhamento de três meses de idade dos bebês, através de um estadiômetro de alumínio, com precisão de 1 mm, utilizando a técnica descrita por Lohman et al <sup>16</sup>. O IMC pré-gestacional foi calculado através da divisão do peso pré-gestacional em kg pela altura em m<sup>2</sup> e categorizado em <25,0; 25,0-29,9 e ≥30,0. A história familiar materna de DM, em familiares de primeiro grau (pais, filhos e irmãos), foi obtida através do relato da mãe.

## **Análises**

Testes t foram utilizados para avaliar a associação entre DMG materno e os desfechos antropométricos. Valores p <0,05 bi-caudais foram considerados estatisticamente significativos. Análises ajustadas foram realizadas através da regressão linear, utilizando um modelo conceitual hierarquizado, previamente estabelecido. Foram mantidas no modelo para controle de fatores de confusão as variáveis com nível de significância ≤0,20.

Para cada desfecho, as análises foram realizadas separadamente por sexo. No primeiro nível da análise hierarquizada foram incluídas as variáveis IG, diabetes mellitus gestacional, idade, nível econômico, IMC e história familiar materna de DM. No segundo nível, ajustou-se para as variáveis mediadoras amamentação e hospitalizações.

Para explorar se havia diferença no crescimento entre os filhos de mães com DMG que nasceram grandes para a idade gestacional (GIG), foi criada uma variável com quatro categorias: GIG filho de mãe com DMG; GIG filho de mãe sem DMG; não-GIG filho de mãe com DMG; e não-GIG filho de mãe sem DMG.

Todas as análises foram realizadas usando o pacote estatístico Stata <sup>17</sup>. O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas e dos respectivos hospitais de nascimento das crianças. Consentimento informado e escrito foi obtido para todas as mães que concordaram em participar do estudo.

Para o cálculo de poder para detectar diferenças entre as médias de escores z entre filhos de mães com e sem DMG, levaram-se em conta os seguintes parâmetros: número de RN da coorte (4519); número de RN de mães com DMG (140); desvio padrão do escore z (1,0); nível de confiança (95% bicaudal); e poder de 80%. O

resultado deste cálculo mostrou que o estudo seria capaz de detectar diferenças em escores z maiores ou iguais a 0,42.

## RESULTADOS

A população de crianças estudadas, que tinham informação para condição de DMG da mãe, foi de 4239. Destes, 51,9% eram meninos. A média de peso ao nascer foi de 3130g (dp 596g) e a idade gestacional média, de 38,4 semanas (dp 2,7 semanas). Ao todo, 300 crianças (7%) foram categorizados como GIG.

A Tabela 1 mostra a distribuição da amostra de acordo com a condição de DMG. As 125 mulheres com DMG apresentaram em média maior IMC pré-gestacional, maior idade e maior frequência de história familiar de DM, comparativamente às que não apresentaram DMG na gestação. Os dois grupos foram semelhantes quanto às médias de anos de escolaridade e nível econômico.

Com relação ao RN, não houve diferença na distribuição de sexos entre os nascidos de mães com e sem DMG. Para os dois grupos, nasceram mais meninos do que meninas. A idade gestacional (IG) ao nascer foi em média quase uma semana menor para os RN de mulheres que apresentaram DMG ( $p= 0,004$ ). Os RN de mulheres com DMG eram mais pesados ao nascimento ( $p= 0,002$ ), mas não apresentaram diferença no comprimento ( $p= 0,1$ ). A circunferência abdominal média dos RN de mulheres com DMG foi 1 cm maior do que a dos RN de mães sem DMG ( $p<0,001$ ). A prevalência de GIG foi três vezes maior entre RN de mulheres com DMG (18,4% contra 6,8%) (Tabela1).

A Tabela 2 descreve escores z de peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento. A análise de todos os RN mostrou que a média de escore z de peso/idade ao nascer dos filhos de mulheres com DMG foram maiores do que a dos filhos de mulheres sem DMG (-0,07 contra -0,37;  $p=0,01$ ). Nos primeiros três meses, houve uma desaceleração do crescimento entre os filhos de mãe com DMG. Aos três meses a média de escore z de peso/idade dos filhos de mães com DMG foi -0,57 e entre as crianças de mães sem DMG, -0,53 ( $p=0,7$ ). A partir dos três meses de idade, os dois grupos apresentaram crescimento semelhante. Com relação ao comprimento/idade, os filhos de mulheres com DMG apresentaram maior escore z ao nascer, em relação aos filhos das sem DMG, sem significância estatística. Quanto ao escore z de peso/comprimento, os valores ao nascer foram de 0,85 e 0,47, respectivamente, entre os filhos de mães com e sem DMG ( $p<0,001$ ). Dos três meses

inclusive em diante, os escores z de peso/comprimento foram semelhantes para os dois grupos.

Não houve diferença estatística quanto aos escores z peso/idade e comprimento/idade nas análises estratificadas por sexo (Tabela 2). Do nascimento aos 24 meses de idade, os escores z de peso/idade e comprimento/idade das meninas filhas de mães com DMG foram maiores do que os das filhas de mães sem DMG. Entre os meninos, dos três aos 24 meses, observou-se o contrário. Apenas ao nascer os meninos de mães com DMG tiveram escores z de peso/idade e comprimento/idade maiores do que os de seus controles. Meninos e meninas de mães com DMG tiveram escores de peso/comprimento ao nascer maiores do que os filhos de mães sem DMG (respectivamente 0,84 e 0,45,  $p=0,005$ , para os meninos; e 0,87 e 0,48,  $p=0,006$ , para as meninas) (Tabela 2).

A Tabela 3 e Figura 1 mostram o crescimento para todas as crianças, estratificado por sexo, do nascimento aos 24 meses, após ajustes. O modelo de análise para todos os desfechos antropométricos incluiu inicialmente as variáveis: IG, idade materna, IMC pré-gestacional, escolaridade, IEN, história familiar de DM, amamentação e hospitalizações da criança. Os escores z de peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento mostram que os ajustes somente para idade gestacional (linhas pontilhadas na Figura) ou para essa e demais fatores de confusão (linhas contínuas). As crianças filhas de mães com DMG apresentaram escores menores do que as de mães sem DMG, em todos os indicadores, a partir dos três meses de idade. A única exceção foram as meninas de mães com DMG que, como na análise bruta, apresentaram escores de comprimento/idade maiores. Todas as diferenças em peso/idade ao nascer foram estatisticamente significativas. Para o indicador comprimento/idade ao nascer a diferença foi estatisticamente significativa, somente para as meninas ou quando meninos e meninas foram analisadas conjuntamente. Quanto ao peso/comprimento ao nascer a diferença foi estatisticamente significativa somente entre os meninos ou quando ambos os grupos foram analisados conjuntamente.

Os resultados das análises do crescimento de crianças GIG ao nascer são mostrados na Figura 2. As análises foram realizadas após ajustes para idade materna, IMC pré-gestacional, escolaridade, IEN, história familiar de DM, amamentação e hospitalizações da criança. Os GIG de mães com DMG, ao nascer, apresentaram escores z peso/idade maior do que os GIG de mães sem DMG

(respectivamente, 1,3 e 1,0;  $p=0,2$ ). Ambos os grupos GIG apresentaram desaceleração do crescimento até o terceiro mês, sendo essa mais pronunciada no grupo GIG de mães com DMG. Diferentemente dos GIG de mães sem DMG, que permaneceram com escore z peso/idade acima do dos nascidos não GIG, até os 24 meses, os GIG de mães com DMG, a partir dos doze meses, tiveram um crescimento paralelo e muito próximo ao das crianças não GIG. A diferença de escore z de peso/idade entre os GIG de mães com DMG e os de mães sem DMG que era de +0,30 ao nascer, favorável aos primeiros, passou para -0,21 aos três meses. Aos doze meses, a diferença era de -0,62 ( $p=0,02$ ) e, aos 24 meses de - 0,49 ( $p=0,07$ ), ambas favoráveis aos GIG de mães sem DMG.

Com relação ao escore z de comprimento/idade, a diferença de escores z entre os GIG de mães com DMG e os de mães sem DMG foram 0,33 ( $p=0,3$ ), -0,03 ( $p=0,9$ ), -0,4 ( $p=0,2$ ) e -0,13 ( $p=0,6$ ), respectivamente, ao nascer, aos três, doze e 24 meses. As diferenças de escore z de peso/comprimento foram semelhantes às dos escores z de peso/idade, respectivamente, +0,26 ( $p=0,3$ ), -0,30 ( $p=0,3$ ), -0,65 ( $p=0,02$ ) e -0,59 ( $p=0,03$ ), ao nascer, aos três, doze e 24 meses.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de DMG empregado no atual estudo foi auto-referido pela mãe. Um estudo realizado para investigar a validade da informação auto-referida sobre o conhecimento de DMG pela mãe, no pós-parto imediato, na população de Pelotas, mostrou um kappa de 0,73 e acurácia de 97,9% (IC95% 96,8-98,7), com alta especificidade (99%; IC95% 98,1-99,6) e boa sensibilidade (72,9%; IC95% 55,9-86,2), evidenciando que para esta população, a utilização da informação de DMG auto-referida é válida<sup>18</sup>.

A ausência de significância estatística na maioria das diferenças encontradas entre os grupos de crianças filhos de mães com e sem DMG provavelmente deveu-se à falta de poder, pela baixa prevalência de DMG. O cálculo de poder mostrou que o estudo somente seria capaz de detectar diferenças em escores z maiores ou iguais a 0,42.

Duas grandes coortes prospectivas avaliaram o crescimento dos filhos de mães com DMG: o estudo com os índios Pima e o *Diabetes in Pregnancy Study at Northwestern in Chicago*<sup>2, 3, 7, 9, 19-22</sup>. Outros estudos foram realizados em populações

menores<sup>6, 23, 24</sup>, com delineamento transversal<sup>5, 6, 8</sup> ou só com diabéticas<sup>25</sup>. A maioria dos estudos relata que a macrossomia ao nascer, freqüentemente existente entre filhos de mulheres com DMG, desaparece no primeiro ano de vida<sup>9, 25, 26</sup>. Estudos prospectivos mostram que por volta dos cinco anos de idade, as crianças filhas de mães com DMG já são mais pesadas do que as de mães sem DMG<sup>2, 3, 9, 21</sup>. Aos sete anos de idade, 50% dos filhos de mães com DMG da coorte de Chicago<sup>25</sup> e 35% dos GIG de mães com DMG no estudo transversal de Vohr et al<sup>6</sup> tinham peso acima do percentil 90 da população controle. Aos oito anos, os filhos de mães com DMG da coorte de Chicago eram 30% mais pesados do que os de mães sem DMG<sup>9</sup>.

O padrão de crescimento de filhos de mães com DMG, entre o nascimento e os doze meses de idade, bem como dos doze aos 60 meses, foi pouco explorado nas publicações localizadas. O atual estudo mostrou que, não apenas a macrossomia (peso/idade) desaparece até os três meses de idade, mas que os filhos de mães com DMG se mantêm menores que os de mães sem DMG até os dois anos. Resultado semelhante foi encontrado na coorte dos Índios Pima<sup>21</sup>, na qual, após ajuste para a IG, sexo, idade e comprimento, os filhos de mães com DMG apresentavam uma importante desaceleração no crescimento, do nascimento até os dezoito meses de idade<sup>21</sup>. O atual estudo mostrou que esta desaceleração inicia precocemente (antes dos três meses de idade) e persiste até os 24 meses.

Se o padrão de crescimento das crianças de Pelotas for semelhante ao das crianças descritas nas coortes anteriores, espera-se que, em algum momento, entre os dois e cinco anos de idade, deverá ocorrer uma aceleração do crescimento, com os filhos de mães com DMG tornando-se maiores do que os de mães sem DMG, como registrado por ocasião do nascimento. Futuros acompanhamentos da Coorte de Pelotas, 2004 permitirão identificar este momento.

A importância de estudar o efeito do DMG sobre a antropometria infantil reside no potencial efeito dessa na causalidade da obesidade, intolerância à glicose e DM2 no futuro. Alguns autores encontraram que o risco aumentado para esses desfechos independe do peso ao nascer<sup>4, 8, 9, 27</sup>. Outros encontraram que a associação entre DMG e obesidade na adolescência desaparecia após ajuste para o peso ao nascer<sup>5, 6</sup>. O fato de o peso ao nascer ser um mediador na cadeia causal entre DMG e obesidade no futuro pode ter sido o responsável pela perda de associação.

Na infância, a obesidade poderia estar ligada à obesidade materna, tanto por hereditariedade como por fatores comportamentais. Em alguns estudos, a associação

entre DMG e obesidade na infância manteve-se mesmo após ajuste para obesidade materna <sup>2-4, 28</sup>. Em outros, o ajuste para a obesidade materna fez diminuir <sup>9</sup> ou desaparecer a associação <sup>5</sup>.

Outra possibilidade é que a associação entre DMG e obesidade, intolerância à glicose e DM2 no futuro seria secundária a fatores genéticos. No entanto, esse argumento é enfraquecido pelo fato de que filhos de mulheres com DMG ou DM pré-gestacional apresentarem maior risco de DM no futuro do que aqueles cujas mães apresentaram DM somente após a gravidez <sup>2, 4, 28</sup> ou aqueles cujo pai tinha DM <sup>27, 28</sup>. A genética, tanto para obesidade como para DM, pode contar em parte para esta associação. Para os Índios Pima, a presença de DMG mostrou-se mais forte preditora da obesidade futura do que o peso ao nascer ou a obesidade materna <sup>4</sup>.

Os mecanismos pelos quais as crianças filhas de mães com DMG apresentam maior obesidade e alterações de glicose no futuro ainda não estão bem elucidados. Nossa coorte mostrou que os filhos de mulheres que apresentaram DMG nasceram em média com maior peso e circunferência abdominal e que o ajuste para a IG tornou a diferença ainda maior, já que a IG média dos filhos de mulheres com DMG era menor. A prevalência de GIG foi maior entre os filhos de mães com DMG. A circunferência abdominal tanto dos GIG, quanto dos não-GIG, filhos de mães com DMG, foi maior do que a dos GIG e não-GIG filhos de mãe sem DMG (respectivamente,  $p < 0,001$  e  $p = 0,005$ ) (dados não mostrados). Estudo realizado por Catalano et al <sup>23</sup> mostrou que filhos de mulheres com DMG têm 20% mais gordura corporal ao nascer do que os filhos de mulheres com tolerância a glicose normal, independente do peso ao nascimento. Vohr et al, em análises em quatro grupos (GIG filhos de mães com e sem DMG e RN com peso adequado para a IG (AIG) filhos de mães com e sem DMG), também encontraram que, ao nascer, os GIG de ambos os grupos eram maiores do que os AIG. Aos sete anos, os GIG de mães com e sem DMG e os AIG sem DMG eram mais pesados do que os AIG de mães com DMG <sup>6</sup>. Os GIG de mães com DMG, aos sete anos, tinham maiores medidas em todos os parâmetros por eles estudados (peso, circunferências do tórax e braço e pregas cutâneas).

Várias explicações têm sido formuladas para entender estas associações. É possível que a hiperinsulinemia seja o precursor da obesidade futura. O estudo de Chicago mediu insulina no líquido amniótico, entre as 32-38 semanas de gestação, e encontrou uma direta correlação entre insulina intra-uterina e obesidade em crianças

e adolescentes <sup>9</sup>. Médias mais elevadas de glicemia materna durante a gestação também se associaram com maior risco de obesidade futura <sup>27</sup>. Por outro lado, a leptina, hormônio secretado pelos adipócitos e pela placenta, também parece estar associado ao crescimento fetal. A leptina é associada com hiperfagia, diminuição da oxidação da gordura, aumento de triglicérides, resistência à insulina e obesidade <sup>29</sup>. Elevadas concentrações de leptina, no sangue do cordão umbilical, foram encontradas tanto em filhos de DM1 como de DMG, comparados com controles, o que sugere uma direta influência da hiperglicemia materna na massa de gordura fetal. A indução à resistência a leptina no útero pode ser o mecanismo pelo qual a supernutrição fetal levaria à adiposidade durante a infância <sup>30</sup>.

Vários estudos localizados na literatura mostraram análises de exposições precoces (durante a vida intra-uterina) e desfechos tardios (obesidade e DM2 na infância e adolescência). O estudo de Eriksson et al, na coorte de Helsinki, explorando as vias pelas quais o crescimento da infância levaria ao DM na idade adulta, descreveram o crescimento nos primeiros anos de vida. Nosso estudo mostrou que, mesmo entre as crianças que nasceram GIG, após ajustes para IG, IMC materno e nível econômico, a perda de escore z de peso/idade nos primeiros três meses, foi maior entre os filhos de mulheres com DMG. Perda semelhante havia sido descrita na coorte de Helsinki, para aqueles que nasceram com mais de 3,5 kg e que desenvolveram DM no futuro. <sup>31</sup>. Dessa forma, a perda abrupta de peso destas crianças nos primeiros meses ou mesmo no primeiro ano pós-parto, também poderia ser considerada nas análises do mecanismo etiológico das alterações metabólicas em períodos mais tardios.

A perda abrupta de peso entre filhos de mães com DMG foi maior entre os que nasceram GIG, mas também esteve presente entre os que nasceram com AIG, quando comparados aos filhos de mães sem DMG. As crianças que nasceram AIG de mães com DMG também apresentaram desaceleração de crescimento nos primeiros meses e se mantiveram menores do que os seus controles. Vohr et al encontraram que, aos sete anos, as que nasceram AIG de mães com DMG eram menores que todos os demais, inclusive do que os AIG de mães sem DMG. A recuperação de peso deste grupo seria mais tardia <sup>6</sup>. O estudo de Eriksson et al corrobora com esta hipótese, porque os que desenvolveram DM no futuro e que nasceram com peso menor ou igual a 3,5 kg tiveram um aceleração do crescimento em torno dos dez anos de idade <sup>31</sup>.



Este estudo não nos permite apontar os filhos de mães com DMG que apresentarão obesidade, intolerância à glicose ou DM2 no futuro, mas mostra que estas crianças apresentam crescimento diferente dos demais. A regressão à média, decorrente da queda abrupta de peso nos primeiros meses pós-parto, denotando a redução de calorias a que essas crianças estavam acostumadas no período intra-uterino, poderia, seguindo a hipótese da origem fetal, desta vez fora do útero, mas ainda nos primeiros meses, ser um importante fator na causalidade da obesidade, intolerância à glicose e DM2 no futuro.

**Tabela 1** - Características maternas e de recém-nascidos da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004, de acordo com a condição de diabetes mellitus gestacional (DMG). Pelotas, RS, 2008.

Características	Média(dp) ou Prevalência (IC95%)		Valor p
	DMG	Sem DMG	
<b>Maternas</b>			
IMC pré-gestacional (kg/m <sup>2</sup> )	28,3 (6,0)	25,3 (4,6)	<0,001
Idade (anos)	29,4 (6,1)	25,9 (6,8)	<0,001
Escolaridade (anos de estudo)	8,8 (3,9)	8,1 (3,4)	1
IEN	481,5 (205,8)	424,1 (201,1)	1
História familiar de DM	45,2 (35,9-54,8)	31,1 (29,7-32,6)	0,001
<b>Recém-nascido</b>			
Sexo			
Masculino	54,4 (45,3-63,3)	51,8 (50,3-53,4)	0,6
IG ao nascer (semanas)	37,8 (3,3)	38,5 (2,6)	0,004
Peso ao nascer (gr)	3300 (773,6)	3135 (581,6)	0,002
Comprimento ao nascer (cm)	48,5 (2,9)	48,2 (2,6)	0,1
Circunferência abdominal (cm)	28,9 (2,8)	27,9 (2,3)	<0,001
GIG*	18,4(12,0-26,3)	6,8 (6,0-7,6)	<0,001

\*GIG – Grande para a idade gestacional conforme Williams.

**Tabela 2** - Média de escore z de peso/idade (P/I), comprimento/idade (C/I) e peso/comprimento (P/C) ao nascer e aos três, doze e 24 meses de vida, entre em filhos de mulheres com e sem (s) diabetes mellitus gestacional (DMG). Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004, Pelotas, RS, 2008.

	P/I			C/I			P/C		
	DMG	s/DMG	P	DMG	s/DMG	P	DMG	s/DMG	P
<b>TODOS</b>									
<b>Ao nascer</b>	-0,07	-0,37	0,01	-0,57	-0,75	0,1	0,85	0,47	<0,001
<b>3m</b>	-0,57	-0,53	0,7	-0,32	-0,35	0,8	-0,40	-0,28	0,3
<b>12m</b>	0,30	0,34	0,7	-0,22	-0,21	1	0,55	0,60	0,6
<b>24m</b>	0,27	0,30	0,8	-0,03	-0,11	0,5	0,36	0,45	0,3
<b>MENINOS</b>									
<b>Ao nascer</b>	-0,09	-0,38	0,08	-0,65	-0,74	0,6	0,84	0,45	0,005
<b>3</b>	-0,75	-0,53	0,2	-0,51	-0,40	0,5	-0,45	-0,25	0,2
<b>12</b>	0,17	0,34	0,2	-0,38	-0,23	0,3	0,47	0,61	0,3
<b>24</b>	0,21	0,28	0,7	-0,12	-0,12	1	0,35	0,45	0,5
<b>MENINAS</b>									
<b>Ao nascer</b>	-0,05	-0,36	0,08	-0,48	-0,77	0,1	0,87	0,48	0,006
<b>3</b>	-0,36	-0,53	0,3	-0,09	-0,28	0,2	-0,33	-0,32	0,9
<b>12</b>	0,5	0,34	0,7	-0,01	-0,19	0,3	0,65	0,59	0,7
<b>24</b>	0,35	0,33	0,9	0,08	-0,10	0,3	0,36	0,46	0,3

Tabela 3 – Médias ajustadas e diferenças de escores z peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento do 0 aos 24 meses de crianças filhas de mães com e sem diabetes gestacional na Coorte de Pelotas, 2004 (Brasil). Estratificadas por sexo.

	Peso/idade				Comprimento/idade				Peso/comprimento			
	DMG	S/DMG	DIFERENÇA	P	DMG	S/DMG	DIFERENÇA	p	DMG	S/DMG	DIFERENÇA	p
<b>TODOS</b>												
<b>AO NASCER</b>	-0,051	-0,336	0,285	0,006	-0,495	-0,795	0,30	0,02	0,680	0,421	0,257	0,02
<b>3 MESES</b>	-0,084	-0,040	-0,044	0,7	0,140	0,099	0,04	0,8	-0,182	0,027	-0,209	0,1
<b>12 MESES</b>	-0,111	0,020	-0,131	0,3	-0,441	-0,411	-0,03	0,8	0,161	0,303	0,142	0,2
<b>24 MESES</b>	-0,011	0,126	-0,137	0,3	-0,07	-0,018	-0,02	0,8	0,047	0,218	-0,171	0,2
<b>MENINOS</b>												
<b>AO NASCER</b>	-0,029	-0,319	0,289	0,04	-0,516	0,766	0,250	0,03	0,725	0,410	0,316	0,046
<b>3 MESES</b>	-0,090	0,014	-0,103	0,5	0,104	0,03	0,03	0,9	-0,227	0,056	-0,282	0,1
<b>12 MESES</b>	-0,123	0,009	-0,132	0,4	-0,615	-0,413	-0,202	0,3	0,266	0,331	-0,648	0,7
<b>24 MESES</b>	-0,015	0,050	-0,066	0,7	-0,282	-0,201	-0,080	0,7	0,17	0,205	0,037	0,8
<b>MENINAS</b>												
<b>AO NASCER</b>	-0,070	-0,354	0,284	0,05	-0,397	0,795	0,397	0,03	0,636	0,434	0,202	0,2
<b>3 MESES</b>	-0,001	-0,065	0,064	0,7	0,248	0,183	0,06	0,7	-0,268	-0,097	-0,171	0,3
<b>12 MESE</b>	0,029	0,093	-0,064	0,7	-0,219	-0,399	0,180	0,2	0,201	0,361	0,161	0,4
<b>24 MESES</b>	-0,035	0,146	-0,181	0,3	0,07	-0,030	0,103	0,5	-0,087	0,184	-0,271	0,1

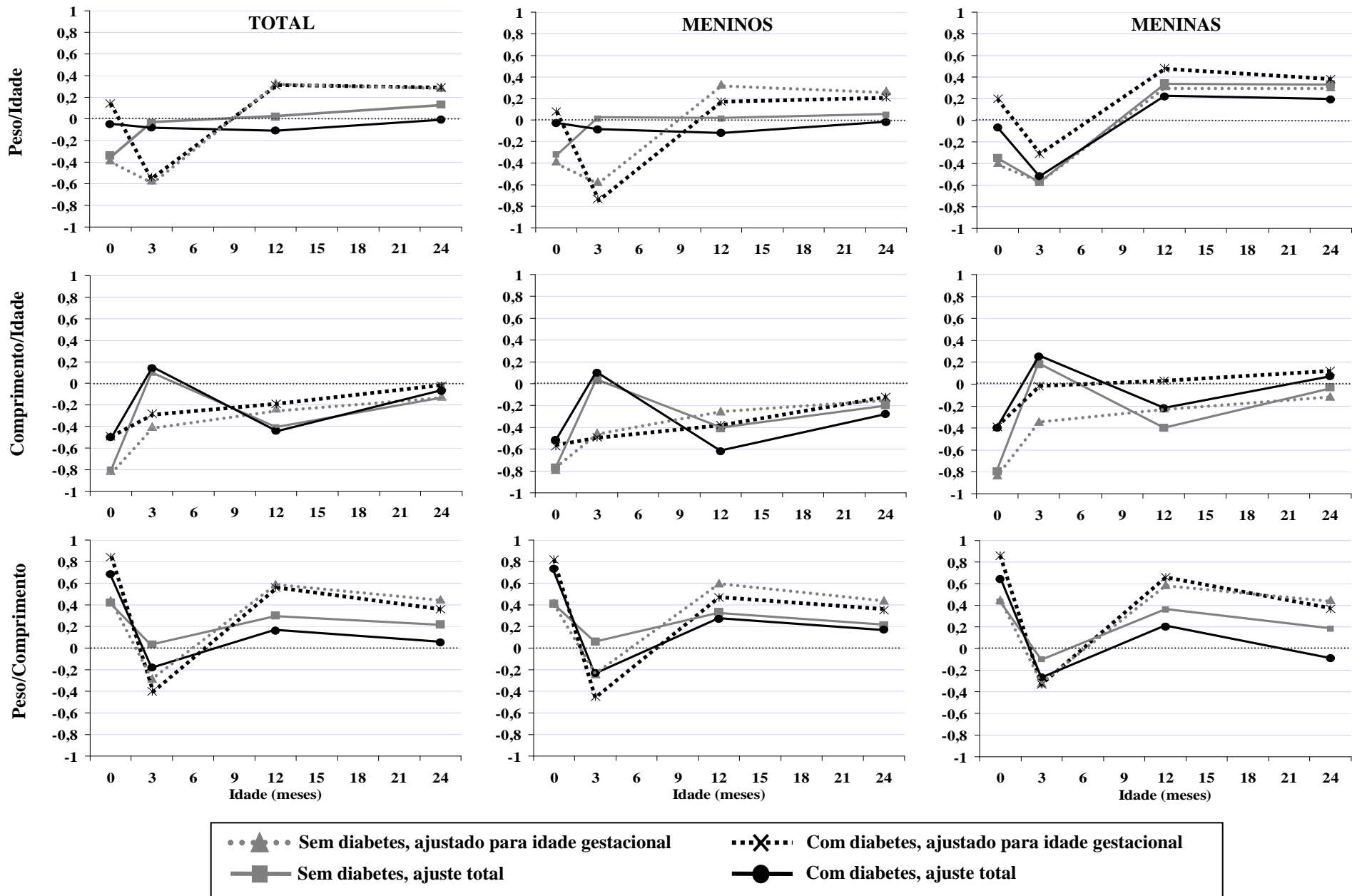


Figura 1. Escores Z peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento de 0 aos 24 meses de crianças filhas de mães com e sem diabetes gestacional na coorte de Pelotas de 2004 (Brasil). Estratificado por sexo. Ajuste total: ajuste para idade gestacional, nível socioeconômico ao nascer, idade e IMC materno, amamentação e hospitalizações.

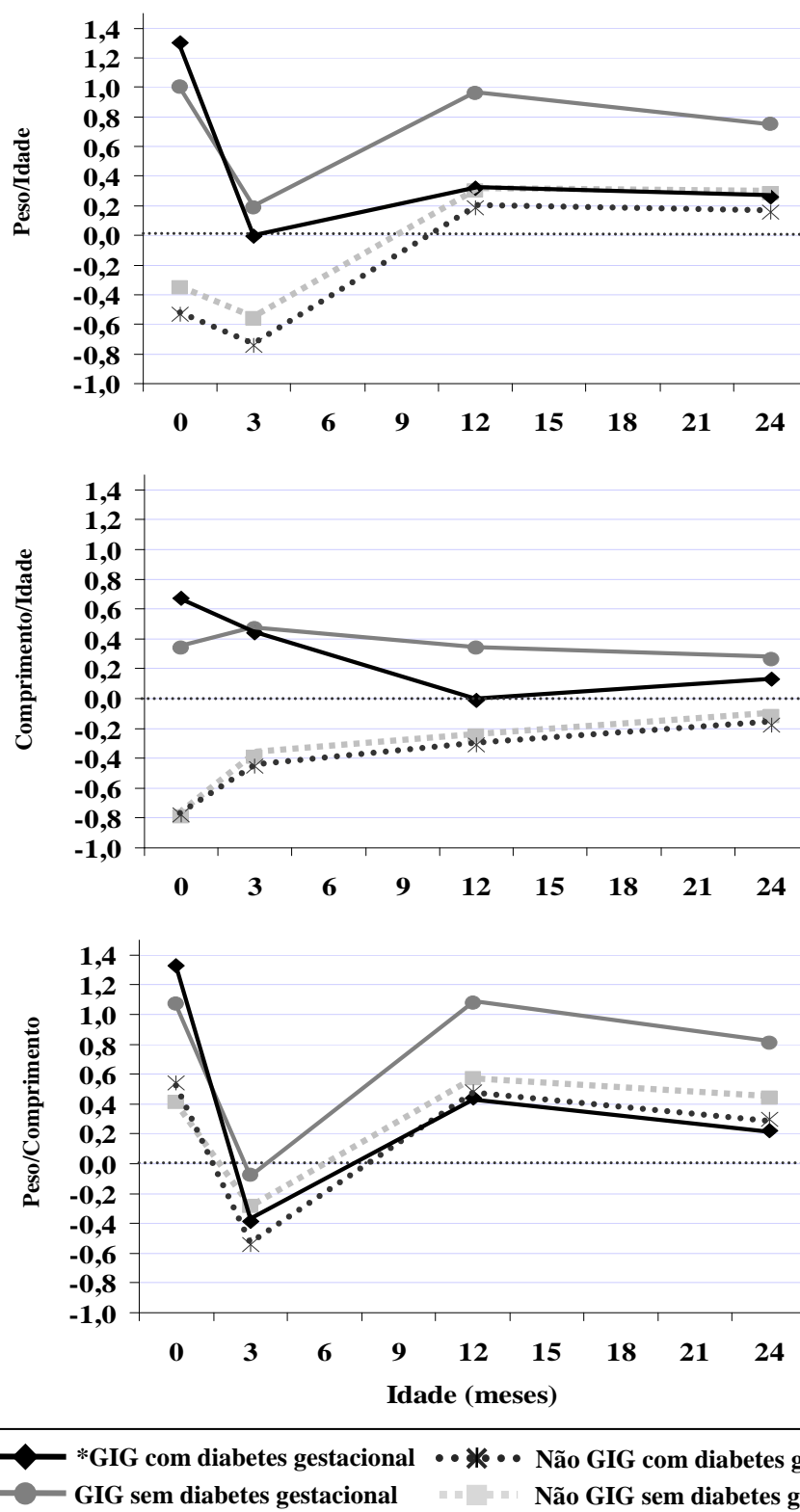


Figura 2. Escores z peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento de 0 aos 24 meses de crianças filhas de mães com e sem diabetes mellittus gestacional na coorte de Pelotas de 2004 (Brasil), estratificado por estado nutricional ao nascer. Valores ajustados para nível econômico ao nascer e IMC materno. GIG – Grande para a idade gestacional

## REFERÊNCIAS

- 1 Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980;29:1023-35.
- 2 Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;308:242-5.
- 3 Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance During Pregnancy: Long-Term Effects on Obesity and Glucose Tolerance in the Offspring. *Diabetes* 1985;34:119-22.
- 4 Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care* 1987;10:76-80.
- 5 Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003;111:221-6.
- 6 Vohr BR, McGarvey ST, Tucker R. Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age. *Diabetes Care* 1999;22:1284-91.
- 7 Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988;37:622-8.
- 8 Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007;30:2287-92.
- 9 Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:121-5.
- 10 Barros AJ, da Silva dos Santos I, Victora CG, Albernaz EP, Domingues MR, Timm IK, et al. [The 2004 Pelotas birth cohort: methods and description]. *Rev Saúde Pública* 2006;40:402-13.
- 11 Dode MASO. Diabetes Mellitus Gestacional: prevalência, fatores associados e efeito da antropometria aos dois anos de idade. 2000. 207f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.
- 12 Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Tomasi E, Medeiros RS, Domingues MR, et al. Mothers and their pregnancies: a comparison of three

population-based cohorts in Southern Brazil. *Cad Saúde Pública* 2008;24 Suppl 3:S381-9.

13 Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970;77:1-10.

14 Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13-23.

15 Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982;59:624-32.

16 Lohman T, Roche A, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign (IL): Human Kinetics Books;1988.

17 Boston RC, Sumner AE. STATA: a statistical analysis system for examining biomedical data. *Advances in experimental medicine and biology*. 2003;537:353-69.

18 Dode MASO, Santos IS. Validade do auto-relato de diabetes mellitus gestacional no pós-parto imediato. *Cad Saúde Pública* 2008 no prelo.

19 Pettitt DJ, Jovanovic L. Birth weight as a predictor of type 2 diabetes mellitus: the U-shaped curve. *Curr Diab Rep* 2001;1:78-81.

20 Pettitt DJ, Jovanovic L. Do we know how to find gestational diabetes mellitus? *Clin Chem* 2006;52:1633-4.

21 Touger L, Looker HC, Krakoff J, Lindsay RS, Cook V, Knowler WC. Early growth in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2005;28:585-9.

22 Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B142-9.

23 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* 2003;189:1698-704.

24 Buzinaro EF, Berchieri CB, Haddad AL, Padovani CR, de Paula Pimenta W. Overweight in adolescent offspring of women with hyperglycemia during pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:85-92.

25 Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1753-8.



- 26 Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Buhner C, et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1745-50.
- 27 Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B138-41.
- 28 Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama* 2007;297:2716-24.
- 29 Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:670-6.
- 30 Persson B, Westgren M, Celsi G, Nord E, Ortqvist E. Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. *Horm Metab Res* 1999;31:467-71.
- 31 Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJ. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3006-10.

## **IV ANEXOS**

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO PERINATAL E CONSENTIMENTO INFORMADO

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO TRÊS MESES E CONSENTIMENTO INFORMADO

ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO DOZE MESES E CONSENTIMENTO INFORMADO

ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO 24 MESES E CONSENTIMENTO INFORMADO

Os anexos de 1 a 4 encontram-se disponíveis no endereço:  
Dados em emilioribas\projetos\coorte2004

ANEXO 5 – CARTA DE ACEITAÇÃO DO ARTIGO DE VALIDAÇÃO  
PELOS CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA

**CSP****CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA**  
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

SECRETARIA DE  
CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA  
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE  
PÚBLICA SERGIO AROUCA  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
Rua Leopoldo Bulhões 1480  
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
Telefone: (+55-21) 2598-2511  
2598-2508  
Telefax: (+55-21) 2598-2737  
cadernos@ensp.fiocruz.br  
http://www.enp.fiocruz.br/csp

Rio de Janeiro, 12 de agosto de 2008.

Ilma. Sra.

Dra. Maria Alice Souza de Oliveira Dode:

Em nome do Conselho Editorial de **Cadernos de Saúde Pública**, comunicamos que o artigo de sua autoria, em colaboração com Iná S. Santos, intitulado "*Validade do Auto-Relato de Diabetes Mellitus Gestacional no Pós-Parto Imediato*", foi aprovado quanto ao seu mérito científico.

A conclusão do processo editorial de seu artigo dependerá da avaliação técnico-editorial com vistas a detectar dúvidas de formatação, referências bibliográficas, figuras e/ou tabelas. Comunicação nesse sentido lhe será enviada oportunamente.

Atenciosamente,



Carlos E. A. Coimbra Jr.

Editor

EDITORES  
EDITORSCarlos E. A. Coimbra Jr.  
Mario Vianna VettoreEDITORES ASSOCIADOS  
ASSOCIATE EDITORSLuiz Antonio B. Camacho  
Luis David Castiel  
Evandro da Silva Freire Coutinho  
Suely F. Deslandes  
Mark Drew Crosland Guimarães  
Gilberto Kac  
Michael Reichenheim  
Iná S. Santos  
Reinaldo Souza-Santos  
Claudia TravassosEDITOR DE ARTIGOS DE REVISÃO  
REVIEW EDITOR  
Francisco I. BastosEDITORA DE RESENHAS  
BOOK REVIEW EDITOR

Martha Cristina Nunes Moreira

EDITORES ASSISTENTES  
ASSISTANT EDITORSLeandro Carvalho  
Marcia Pietrukowicz  
Carolina RibeiroEDITOR ADMINISTRATIVO  
MANAGING EDITOR

Clayson Quintão Fuly

SECRETÁRIA EXECUTIVA  
EXECUTIVE SECRETARY

Carla Alves

## ANEXO 6 - ARTIGO PARA A IMPRENSA LOCAL

## **Filhos de mulheres que tiveram diabetes na gravidez podem ter diabetes na infância ou adolescência**

Pesquisa realizada em Pelotas pela endocrinologista Maria Alice Dode, doutoranda do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPel, estudando a Coorte de nascimentos de 2004, mostrou que cerca de 3% das mulheres da cidade podem apresentar diabetes durante a gestação. O Diabetes Mellitus Gestacional é uma desordem caracterizada pela intolerância aos carboidratos, hiperglicemia em variados graus de intensidade, com início ou diagnosticada pela primeira vez durante a gestação.

A partir dos dados coletados durante a pesquisa foi observado que o risco de ter diabetes na gestação aumenta à medida que aumenta a idade da gestante. E fica maior ainda se esta se encontra acima do peso e ou tem história familiar de diabetes. Mulheres de etnia não branca também apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença durante a gestação.

Ao avaliar o crescimento dos filhos destas mulheres, os pesquisadores observaram que aqueles cujas mães tiveram diabetes na gestação nasceram maiores que as outras crianças da mesma coorte, mas aos três meses de idade eles ficaram com menos peso que as crianças da mesma idade. Esta desaceleração no crescimento se manteve até os 24 meses, tempo de acompanhamento.

A preocupação dos pesquisadores é que as crianças filhas de mães com diabetes de Pelotas estão apresentando um padrão de crescimento semelhante ao que outros estudos já mostraram. A literatura internacional mostra que os filhos de mulheres que apresentaram diabetes na gravidez nascem grandes apresentam uma desaceleração do crescimento nos primeiros dois anos e após um aumento vertiginoso de peso que culmina com a obesidade na infância, na adolescência, na idade adulta e maior risco de diabetes. Mantendo um círculo vicioso da doença.

## ANEXO 7 – INSTRUÇÕES AOS AUTORES



## INTERNATIONAL JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

All manuscripts must be submitted online. Once you have prepared your manuscript according to the instructions below please visit the online submission web site. Instructions on submitting your manuscript online can be viewed [here](#).

The *International Journal of Epidemiology* is produced six times a year and publishes original work, reviews, articles of interest and letters in the fields of research and teaching epidemiology.

All submissions must be in the English language.

It is a condition of publication in the *Journal* that authors grant an exclusive licence to the International Epidemiological Association. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. As part of the licence agreement, authors may use their own material in other publications provided that the *Journal* is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press as the Publisher.

Articles are accepted for publication on condition that they are contributed solely to the *International Journal of Epidemiology*. The editors cannot enter into correspondence about papers considered unsuitable for publication and their decision is final. Neither the editors nor the publishers accept responsibility for the views and statements of authors expressed in their contributions.

Manuscripts should be prepared in the Vancouver Style (see e.g. *Br Med J* 1979; **1**: 532-35) and **submitted online [here](#)**. They should not normally exceed 3000 words but review articles may be twice this length. Letters intended for publication should be marked 'For Publication'. Books and monographs for review should also be sent to the Editor.

Manuscripts should be typewritten in double spacing on double-sided paper only with margins of at least 2.5 cm. All pages should be numbered. Italics should be indicated by single underlining. Numbers followed by a unit should be written as figures as should all numbers above nine. Figures should not be used to start a sentence and those between 999 and 9999 should not be separated by spaces or commas while those over 10 000 should have a space after the thousand. Per cent should be written as % throughout. Full points should not be used after initials or contractions: J Jones, FRCS, 17 g, dl, Dr, etc. All measures should be reported in SI units followed, in the text, by traditional units in parentheses. For general guidance on the International System of Units and some useful conversion factors, see 'The SI for the Health Professions' (WHO, 1977). There are two exceptions: blood pressure should be expressed in mm Hg and haemoglobin as g/dl.

If the data are appropriate, age grouping should be mid-decade to mid-decade or in five-year age groups (e.g. 35-44 or 35-39, 40-44, etc, but not 20-29, 30-39 or other groupings).

#### TITLES

Titles should be short and specific. Subtitles may be used to amplify the main title.

#### AFFILIATIONS

The affiliations of each author must be given. If an author's present affiliation is different from that under which the work was done, both should be given.

#### SUMMARY

The summary should be no more than 250 words and consist of four sections labelled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe the problem being addressed in the study, how the study was performed, the salient results and what conclusions can be made from the results. Three to ten keywords should be added to the end of the Summary.

## FUNDING

Details of all funding sources for the work in question should be given in a separate section entitled 'Funding'. This should appear before the 'Acknowledgements' section.

The following rules should be followed:

- The sentence should begin: 'This work was supported by ...'
- The full official funding agency name should be given, i.e. 'National Institutes of Health', not 'NIH' ([full RIN-approved list of UK funding agencies](#)) Grant numbers should be given in brackets as follows: '[grant number xxxx]'
- Multiple grant numbers should be separated by a comma as follows: '[grant numbers xxxx, yyyy]'
- Agencies should be separated by a semi-colon (plus 'and' before the last funding agency)
- Where individuals need to be specified for certain sources of funding the following text should be added after the relevant agency or grant number 'to [author initials]'

An example is given here: 'This work was supported by the National Institutes of Health [AA123456 to C.S., BB765432 to M.H.]; and the Alcohol & Education Research Council [hfygr667789].'

## REFERENCES

Authors are responsible for the accuracy and completeness of reference lists. References in Vancouver Style should be in the order they appear in the text and numbered accordingly. These numbers should be inserted above the line whenever a reference is cited (...confirmed by other studies **23**). Numbered references should appear at the end of the article and should consist of the surnames and initials of all authors when six or less, when seven or more list just three and add *et al.*, title of article, name of journal abbreviated according to *Index Medicus* style, year, volume, first and last page numbers,

e.g. Bull Q, Doe J. Epidemiology and public health. *Int J Epidemiol* 1970; **5**: 702-10.

Titles of books should be followed by the place of publication, the publisher, and the year. 'Unpublished Observations', 'Personal Communications' and submitted manuscripts may not be used as reference but should appear in the text. Manuscripts in press may be cited in the references and details added on proof if possible.

## ABBREVIATIONS

Words to be abbreviated should be spelt out in full the first time they appear in the text with the abbreviations in brackets. Thereafter the abbreviation should be used.

## TABLES

Tables should be numbered consecutively in arabic numerals and should be kept separate from the text. Particular care should be taken to make tables self-explanatory with adequate headings and footnotes. The position of each table in the text should be indicated (Table 1 here).

## FIGURES

Illustrations should be numbered, given suitable legends and marked lightly on the back with the author's name and the top edge indicated. Original drawings may be submitted although high quality glossy photographs are preferable. They should be kept separate from the text.

## APPENDICES

As a general rule, material of this nature should be incorporated in the text but separate sections can be published after the main text.

## SPECIAL NOTES FOR STATISTICAL PAPERS

The correct preparation of statistical manuscripts is particularly important and the precise nature and position of each symbol must be clear. Complex formulae should be drawn out on a separate sheet and attached to the text at the appropriate place. In general, distinction should be made between:

- a. capitals and small letters;
- b. ordinary and bold-faced letters;
- c. certain greek letters and similar roman letters;
- d. subscripts, superscripts and 'ordinary' symbols.

Bold-faced symbols should be underlined with a wiggly line in pencil. Statistical symbols are automatically set in italics and need not be underlined except to prevent ambiguity, e.g. when an isolated letter, such as *a*, occurs in the text. Symbols should not be used to start a sentence.

## LANGUAGE EDITING

Particularly if English is not your first language, before submitting your manuscript you may wish to have it edited for language. This is not a mandatory step, but may help to ensure that the academic content of your paper is fully understood by journal editors and reviewers. Language editing does not guarantee that your manuscript will be accepted for publication. If you would like information about one such service please click [here](#). There are other specialist language editing companies that offer similar services and you can also use any of these. Authors are liable for all costs associated with such services.

## COPY EDITING

All accepted manuscripts are subject to copy editing.

## PROOFS

The first author will receive a pdf proof of the article. Proof correction must not be used as an opportunity to revise the paper. Any essential changes should take up the same amount of space if possible. *Alterations, other than corrections of printer's errors, are expensive and may be charged to authors.* Corrections should be returned within in 3 days to guarantee inclusion.

It is particularly important to read reference lists at the proof stage in case any omissions/errors have been found and noted during copy editing.

The Editors reserve the right to make minor grammatical and other changes at any stage before publication. These are sometimes necessary to make the paper conform to the general style of the Journal. Proofs not returned to the Editorial Assistant within two weeks of the date of postmark may be held over to the next issue.

## REPRINTS

Offprints may be purchased by returning the order form (sent with the proofs) to the Journals Productions Dept, Oxford University Press, Walton Street, Oxford OX2 6DP, UK. Orders from the UK will be subject to a 17.5% VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

## SUPPLEMENTARY DATA

Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. The material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed Methods, extended data sets/data analysis, or additional figures (including colour). All text and figures must be provided in suitable electronic formats (for instructions for the preparation of Supplementary Data please go to [here](#)).

All material to be considered as Supplementary Data must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary Data upon submission. Also ensure that the Supplementary Data is referred to in the main manuscript where necessary.

Online ISSN 1464-3685 - Print ISSN 0300-5771

[Copyright ©](#) 2008 International Epidemiological Association

**Oxford Journals** *Oxford University Press*

## instruções para os autores

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuam ao estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins.

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a Cadernos de Saúde Pública.

### 1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

**1.1 Revisão** – revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à saúde pública (máximo de 8.000 palavras);

**1.2 Artigos** – resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras);

**1.3 Notas** – nota prévia, relatando resultados parciais ou preliminares de pesquisa (máximo de 1.700 palavras);

**1.4 Resenhas** – resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras);

**1.5 Cartas** – crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.200 palavras);

**1.6 Debate** – artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelo Editor, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras);

**1.7 Fórum** – seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total). Os interessados em submeter trabalhos para essa seção devem consultar o Conselho Editorial.

### 2. Normas para envio de artigos

**2.1** CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

**2.2** Serão aceitas contribuições em português, espanhol ou inglês.

### 3. Publicação de ensaios clínicos

**3.1** Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

**3.2** Essa exigência está de acordo com a recomendação da BIREME/OPAS/OMS sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da Organização Mundial da Saúde - OMS, do International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) e do Workshop ICTPR.

**3.3** As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- [Australian New Zealand Clinical Trials Registry \(ANZCTR\)](#)
- [ClinicalTrials.gov](#)
- [International Standard Randomised Controlled Trial Number \(ISRCTN\)](#)
- [Netherlands Trial Register \(NTR\)](#)
- [UMIN Clinical Trials Registry \(UMIN-CTR\)](#)

- [WHO International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#)

#### 4. Fontes de financiamento

**4.1** Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

**4.2** Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

**4.3** No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

#### 5. Conflito de interesses

**5.1** Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

#### 6. Colaboradores

**6.1** Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

**6.2** Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [International Committee of Medical Journal Editors](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

#### 7. Agradecimentos

**7.1** Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo mas que não preencheram os critérios para serem co-autores.

#### 8. Referências

**8.1** As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (Ex.: Silva <sup>1</sup>). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>).

**8.2** Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

#### 9. Nomenclatura

Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

#### 10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

**10.1** A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinki](#) (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000), da World Medical Association.

**10.2** Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

**10.3** Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão

conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Metodologia do artigo).

**10.4** Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

**10.5** O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

## 11. Processo de submissão online

**11.1** Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em:

<http://www.ensp.fiocruz.br/csp/index.html>.

Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir.

No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

**11.2** Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/index.html>. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui". **11.3** Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

## 12. Envio do artigo

**12.1** A submissão on-line é feita na área restrita de gerenciamento de artigos <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/index.html>. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o *link* "Submeta um novo artigo".

**12.2** A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP.

O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

**12.3** Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título corrido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo, *abstract* e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

**12.4** O título completo (no idioma original e em inglês) deve ser conciso e informativo, com no máximo 110 caracteres com espaços.

**12.5** O título corrido (máximo de 70 caracteres com espaços).

**12.6** As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), disponível: <http://decs.bvs.br/>.

**12.7** *Resumo*. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha ou Cartas, todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo na língua principal e em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português ou em espanhol, além do *abstract* em inglês. O resumo pode ter no máximo 1100 caracteres com espaço.

**12.8** *Agradecimentos*. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

**12.9** Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

**12.10** Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências. Esse arquivo não deve conter resumo, *abstract*, identificação/afiliação dos autores, ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas) e agradecimentos/colaboração.

**12.11** O arquivo com o texto do manuscrito deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

**12.12** O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

**12.13** O texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os

seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumo e *abstract*; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

**12.14** Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

**12.15** *Ilustrações.* O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, sendo aceito o máximo de cinco ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

**12.16** Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse esse limite e também com os custos adicionais para publicação de figuras em cores.

**12.17** Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

**12.18** *Tabelas.* As tabelas podem ter 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

**12.19** *Figuras.* Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

**12.20** Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

**12.21** Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

**12.22** As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura.

**12.23** Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text).

**12.24** As figuras devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

**12.25** Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

**12.26** *Formato vetorial.* O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

**12.27** *Finalização da submissão.* Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

**12.28** *Confirmação da submissão.* Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas entre em contato com a secretaria editorial de CSP por meio do e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

### 13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

### 14. Envio de novas versões do artigo

Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/index.html> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão". As modificações no texto.

### 15. Envio de novas versões do artigo

**15.1** Após a aprovação do artigo a prova de prelo será enviada para o autor de correspondência por e-mail. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa



Adobe Reader. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site:  
[www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html](http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html).

**15.2** A prova de prelo revisada e as declarações devidamente assinadas deverão ser encaminhadas para a secretaria editorial de CSP por e-mail ([cadernos@ensp.fiocruz.br](mailto:cadernos@ensp.fiocruz.br)) ou por fax +55(21)2598-2514 dentro do prazo de 72 horas após seu recebimento pelo autor de correspondência.

### **Cadernos de Saúde Pública**

Rua Leopoldo Bulhões 1480

Rio de Janeiro RJ 21041-210 Brasil

[cadernos@ensp.fiocruz.br](mailto:cadernos@ensp.fiocruz.br)

© 2007 Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.