

Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou por hiperglicemia diária

Fetal macrosomia risk factors in pregnancies complicated by diabetes or daily hyperglycemia

Luciane Teresa Rodrigues Lima Kerche¹, Joelcio Francisco Abbade², Roberto Antonio Araújo Costa², Marilza Vieira Cunha Rudge³, Iracema de Mattos Paranhos Calderon⁴

RESUMO

Objetivo: identificar fatores de risco para a macrosomia fetal na população de gestantes portadoras de diabetes ou hiperglicemia diária. **Métodos:** estudo retrospectivo, tipo caso-controle, incluindo 803 pares de mães e recém-nascidos desta população específica, distribuídos em dois grupos: macrossômicos (casos, n=242) e não macrossômicos (controles, n=561). Foram comparadas variáveis relativas à idade, paridade, peso e índice de massa corporal (IMC), ganho de peso (GP), antecedentes de diabetes, hipertensão arterial e tabagismo, tipo e classificação do diabetes e indicadores do controle glicêmico no terceiro trimestre. As médias foram avaliadas pelo teste F e as variáveis categorizadas foram submetidas à análise univariada, utilizando-se o teste do χ^2 . Os resultados significativos foram incluídos no modelo de regressão múltipla, para identificação do risco independente de macrosomia, considerando-se OR, IC 95% e valor de p. Para todas as análises foi estabelecido o limite de significância estatística de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** observou-se associação significativa entre macrosomia e GP maior que 16 kg, IMC ≥ 25 kg/m², antecedentes pessoais, obstétricos e, especificamente, o de macrosomia, classificação nos grupos de Rudge (IB e IIA + IIB), média glicêmica (MG) ≥ 120 mg/dL e média de glicemia pós-prandial ≥ 130 mg/dL no terceiro trimestre. Na análise de regressão múltipla, o GP > 16 kg (OR=1,79; IC 95%: 1,23-1,60), o IMC ≥ 25 kg/m² (OR=1,83; IC 95%: 1,27-2,64), o antecedente pessoal de diabetes (OR=1,56; IC 95%: 1,05-2,31) e de macrosomia (OR=2,37; IC 95%: 1,60-3,50) e a MG ≥ 120 mg/dL no terceiro trimestre (OR=1,78; IC 95%: 1,13-2,80) confirmaram risco independente para macrosomia nestas gestações de risco. **Conclusão:** o GP superior a 16 kg, o IMC maior ou igual a 25 kg/m², a MG superior a 120 mg/dL no terceiro trimestre e a presença de antecedentes pessoais de diabetes ou de macrosomia foram identificados como fatores de risco para macrosomia fetal em gestantes portadoras de diabetes ou de hiperglicemia diária.

PALAVRAS-CHAVE: Complicações na gravidez; Hiperglicemia; Fatores de risco; Macrosomia fetal

ABSTRACT

Purpose: to identify risk factors for fetal macrosomia in pregnant women with diabetes or daily hyperglycemia. **Methods:** retrospective study, control-case, including 803 pairs of mothers and newborns belonging to this specific population, divided into two groups - macrosomic (cases, n=242) and non-macrosomic (controls, n=561). Variables regarding age, parity, weight and body mass index (BMI), weight gain (WG), diabetes history, high blood pressure and tabagism, diabetes type and classification, and glycemic control indicators in the third trimester were compared. The means were evaluated by the F test and the categorized variables were submitted to univariate analysis using the χ^2 test. The significative results were included in the multiple regression model for the identification of macrosomia independent risk considering OR, 95% CI and p value. The statistical significance limit of 5% was established for all analyses. **Results:** there was a significative association between macrosomia and WG > 16 kg, BMI ≥ 25 kg/m², personal, obstetric and macrosomic history, classification in the Rudge groups (IB and IIA + IIB), glycemic mean (GM) ≥ 120 mg/dL and postprandial glycemic mean ≥ 130 mg/dL in the third

Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – São Paulo (SP) – Brasil.

- 1 Professora Substituta do Departamento de Ginecologia e Obstetria – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – São Paulo (SP) – Brasil.
- 2 Professor Doutor do Departamento de Ginecologia e Obstetria – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – São Paulo (SP) – Brasil.
- 3 Professora Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetria – Faculdade de Medicina de Botucatu Pró-reitora de Pós-Graduação da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – São Paulo (SP) – Brasil.
- 4 Professora Livre-Docente do Departamento de Ginecologia e Obstetria – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – São Paulo (SP) – Brasil. Orientadora deste projeto de pesquisa.

Correspondência: Luciane Teresa Rodrigues Lima Kerche

Rua Pedro Delmanto, 376 Jd. Paraíso – 18610-490 – Botucatu/SP – Fone: (14) 3815-1543 – e-mail: lucianekerche@uol.com.br

Recebido em: 3/10/2005

Aceito com modificações em: 17/11/2005

trimester. In the multiple regression analysis, WG >16 kg (OR=1,79; 95% CI: 1,23-1,60), BMI \geq 25 kg/m² (OR=1,83; 95% CI: 1,27-2,64), personal history of diabetes (OR=1,56; 95% CI: 1,05-2,31) and of macrosomia (OR=2,37; 95% CI: 1,60-3,50) and GM \geq 120 mg/dL in the third trimester (OR=1,78; 95% CI: 1,13-2,80) confirmed to be independent risk factors for macrosomia in these pregnancies. **Conclusion:** WG >16 kg, BMI \geq 25 kg/m², GM \geq 120 mg/dL in the third trimester and personal history of macrosomia and diabetes were identified as risk factors for fetal macrosomia in pregnant women with diabetes or daily hyperglycemia.

KEYWORDS: Pregnancy complications; Hyperglycemia; Risk factors; Fetal macrosomia

Introdução

A macrosomia fetal é definida por peso ao nascimento igual ou superior a 4.000 g. De forma alternativa, considera-se o peso fetal relacionado à idade gestacional, classificando os recém-nascidos em pequenos (PIG), com peso inferior ao 10º percentil; adequados (AIG), peso entre o 10º e o 90º percentil, e grandes para a idade gestacional (GIG), os de peso superior ao 90º percentil. Nesta última categoria estão caracterizados os macrosômicos¹.

A macrosomia fetal tem interesse clínico, por representar risco elevado de morbimortalidade materna e perinatal. A mortalidade se associa em 0,5% e a morbidade pode atingir cifras de 11,4%, decorrentes de morte intra-útero, asfixia perinatal, polidrâmnio, rotura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro e parto distócico, com distócia de ombro e traumas esqueléticos, como a fratura de clavícula e/ou a paralisia de Erb^{2,3}.

No período neonatal, os macrosômicos têm freqüência aumentada de hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, síndrome do desconforto respiratório e cardiomiopatia hipertrófica que, associadas à prematuridade, favorecem a morte perinatal⁴. Os efeitos tardios da macrosomia e da alteração metabólica do meio intra-uterino incluem obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito tipo 2 na vida adulta^{5,6}. Os filhos de mães com diabetes gestacional têm, desde a infância, elevado índice de sobrepeso e risco de desenvolver diabetes melito tipo 1, antes dos 10 anos^{7,8}. A hipertensão gestacional, o aumento nos índices de cesárea, eletiva ou de emergência, os traumas e infecções no canal de parto, as hemorragias e as retenções placentárias, decorrentes da atonia uterina, são complicações maternas, comumente associadas à macrosomia fetal⁹.

A prevalência da macrosomia depende do critério utilizado e da população estudada. Os recém-nascidos com peso igual ou superior a 4.000 g correspondem a 10% e aqueles com 4.500 g ou mais, a 1% da população geral. A macrosomia é a

característica mais comum entre mulheres múltiparas, com idade mínima de 30 anos, maior estatura e índice elevado de massa corporal (IMC), além da presença de antecedentes familiares de diabetes e obstétricos de macrosomia fetal, de intolerância à glicose ou diabetes, no pós-datismo e nos fetos do sexo masculino². Em estudos populacionais, a prevalência de macrosomia foi confirmada em 5,3% da população geral, em 15,4% das gestações pós-termo e em 10% dos casos de obesidade mórbida¹⁰. Especificamente associadas ao diabetes, as cifras variam de 28,5¹¹ até 48,8%¹⁰. Em nosso meio, a presença de diabetes ou de alterações no perfil glicêmico contribuíram, de modo significativo, para a macrosomia fetal¹². Neste contexto, ensaio clínico randomizado, incluindo 1000 gestantes com intolerância à glicose, evidenciou que o não-tratamento de qualquer grau de hiperglicemia materna representa risco de peso fetal aumentado, além de outros resultados perinatais adversos¹³.

A hiperglicemia materna resulta em hiperglicemia fetal, com conseqüente aumento na produção de insulina, determinando hipertrofia e hiperplasia das células β -pancreáticas. O estado de hiperinsulinismo e excesso de glicose no meio intra-uterino, comum nas gestações complicadas pelo diabetes, favorecem a organomegalia e a macrosomia fetal¹⁴. Além disso, o aporte excessivo de glicose, aminoácidos e lipídios do compartimento materno é repassado integralmente ao feto, estimulando o aumento de peso do recém-nascido¹⁵. Apesar das evidências de que a hiperglicemia materna é fator determinante do crescimento fetal, os elementos adicionais, como triglicérides, aminoácidos, ácidos graxos livres e cetonas, a própria insulina, alguns hormônios, os fatores de crescimento *insulin-like* (IGFs) e a leptina, também foram reconhecidos como agentes causais do desenvolvimento fetal exagerado¹⁵.

A literatura é controversa e ainda não definiu o verdadeiro papel dos vários fatores envolvidos na gênese desta complicação. O antecedente de macrosomia, a multiparidade, a altura materna elevada, o ganho de peso excessivo durante a gestação, a origem étnica, o pós-datismo e o tra-

balho de parto prolongado foram associados ao risco de macrosomia fetal^{2,6,13}. Estudo recente, avaliando gestantes brasileiras, relacionou o IMC superior a 25 kg/m² ao risco aumentado de macrosomia fetal¹⁶. Vários estudos sugerem que, a despeito da normoglicemia, a macrosomia é mais comum em gestações complicadas pelo diabete. Outros reforçam a validade do controle rigoroso da hiperglicemia materna, para prevenir o excesso de peso nos recém-nascidos de mães diabéticas^{4,10,17}. Também não está definido o período da gravidez em que a hiperglicemia materna teria maior impacto sobre os resultados perinatais. Na opinião de alguns, o adequado controle glicêmico no início da gestação, ou mesmo na pré-concepção, seria capaz de diminuir a incidência de macrosomia^{11,18}. Apesar destes achados e do risco cinco vezes maior nos casos de hiperglicemia no primeiro trimestre da gestação¹⁹, outros autores observaram relação direta entre controle glicêmico inadequado no terceiro trimestre e macrosomia fetal^{4,20}.

Apesar da origem multifatorial, a macrosomia ainda é a complicação mais comum dos filhos de mães diabéticas, o que justifica sua característica de marcador indireto da qualidade do controle glicêmico materno nestas gestações de risco^{4,20}. Assim, foi objetivo deste trabalho identificar fatores de risco para a macrosomia fetal na população de gestantes portadoras de diabete ou de hiperglicemia diária.

Métodos

Este estudo retrospectivo, do tipo caso-controle, foi realizado a partir de informações obtidas do banco de dados do Serviço de Diabete e Gravidez do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp e da revisão dos prontuários médicos e registradas em protocolo desenvolvido especificamente para o estudo.

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se a frequência de 37,8% de macrosomia entre gestantes portadoras de diabete (gestacional ou clínico) ou hiperglicemia diária²⁰, o risco relativo (OR) de 1,61 para macrosomia em gestantes com IMC maior que 25 kg/m²¹⁶, o poder estatístico de 80% e o limite de significância de 5%. Estas definições foram registradas no *software* Epi-Info que, na proporção de um caso para dois controles (1:2), determinou o tamanho amostral mínimo de 232 casos e 464 controles.

Foram considerados os recém-nascidos vivos de gestantes atendidas nesse serviço, no perí-

odo de 1º de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2003. Selecionou-se, de modo consecutivo e retrospectivo, um caso para dois controles, até o número necessário para o tamanho amostral, considerando-se 10% de eventual perda de dados. Foram excluídos os casos de gemelaridade, malformações e idade gestacional inferior a 28 semanas. Ao final deste processo, foram constituídos dois grupos experimentais: macrossômicos (casos) – 242 recém-nascidos de peso corporal superior ao percentil 90, e não macrossômicos (controles) – 561 recém-nascidos de peso corporal entre os percentis 10 e 90.

As variáveis estudadas foram: a idade materna, em anos completos, categorizada em menor ou igual e maior que 25 anos⁵; a paridade, relacionada ao número de partos anteriores, classificada em zero, de um a dois e maior ou igual a três; o ganho de peso (GP) gestacional, calculado em kilogramas (kg), pela diferença dos pesos corporais prévio e do final da gestação. A diferença foi classificada em menor que 8 kg, de 8 a 16 kg e maior que 16 kg¹⁶; o IMC pré-gravídico, calculado pela relação peso/altura², foi classificada em menor que 18,5 kg/m², de 18 a 25 kg/m² e maior ou igual a 25 kg/m²¹⁶. Foram obtidos os antecedentes de diabete – considerados os familiares, pessoais e obstétricos, isolados ou em associação²⁰, – os antecedentes de macrosomia – confirmação (sim) ou negativa (não) de recém-nascido com peso superior a 4.000 g na anamnese de admissão do pré-natal, – o tipo de diabete – relacionado ao momento do diagnóstico, prévio (diabete clínico) ou durante a gestação (diabete gestacional)⁵. Os casos foram classificados de acordo com os grupos de Rudge – considerada a classificação nos grupos IB (hiperglicemia diária – TTG 100 g normal e perfil glicêmico alterado); IIA (TTG 100 g alterado e PG normal) e IIB (TTG 100 g e PG alterados)^{20,21}. A média glicêmica (MG) em mg/dL, calculada pela média aritmética das glicemias plasmáticas avaliadas em todos os perfis glicêmicos realizados no terceiro trimestre da gestação, foi classificada como adequada (MG <120 mg/dL) ou inadequada (MG ≥120 mg/dL)²⁰, e as médias glicêmicas de jejum e pós-prandial em mg/dL, foram calculadas pela média aritmética das glicemias plasmáticas de jejum e pós-prandiais, respectivamente. Estas dosagens são incluídas em todos os perfis glicêmicos realizados no terceiro trimestre da gestação, sendo classificadas como normais (MG <90 mg/dL) ou alteradas (MG ≥90 mg/dL)²⁰ para o jejum, e para as pós-prandiais, classificadas como normais (MG <130 mg/dL) e alteradas (MG ≥130 mg/dL)²⁰. O uso de insulina – presença (sim) ou ausência (não) de terapêutica insulínica, indepen-

dentemente da dose administrada –, a presença (sim) ou ausência (não) de qualquer tipo de hipertensão arterial associada à gestação em estudo e o tabagismo – confirmação (sim) ou negativa (não) do hábito de fumar, considerando-se o mínimo de cinco cigarros por dia foram registrados.

Para a análise estatística utilizou-se o pacote estatístico SPSS for Windows®. A comparação das variáveis maternas quantitativas entre os grupos foi feita por análise de variância, empregando-se o teste F. Os fatores de risco foram identificados por análise univariada, que comparou as variáveis categorizadas pelo teste do χ^2 . Os resultados significativos desta análise foram incluídos no modelo de regressão múltipla, onde os valores de OR, intervalo de confiança (IC) a 95% e respectivo p confirmaram o risco independente de algumas variáveis no desfecho de macrosomia nessa população específica de gestantes. Para todos os valores observados adotou-se 5% como limite de significância estatística ($p < 0,05$). O projeto original foi aprovado em 1º de setembro de 2003 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB-Unesp.

Resultados

Os resultados apresentados a seguir referem-se à avaliação de 803 pares de mães e recém-nascidos, distribuídos em dois grupos, de acordo com a classificação de peso ao nascimento: macrossômicos (casos, $n=242$) e não macrossômicos (controles, $n=561$).

A idade materna média de 29 anos não foi diferente entre os grupos. As médias de paridade (1,7 vs 1,5), de peso corporal (74,3 vs 70,3) e IMC (29,2 vs 28,2) pré-gravídicos, de peso final (87,5 vs 81,2) e de GP gestacional (13,4 vs 11,9) maternos foram significativamente mais elevadas nos casos, diferenciando-os dos controles (Tabela 1).

Tabela 1 - Média (μ) e desvio padrão (σ) relacionados à idade, paridade, peso corporal prévio e do final da gestação, ganho de peso (GP) gestacional e índice de massa corporal (IMC) pré-gravídico de gestantes nos grupos de recém-nascidos macrossômicos (casos) e não macrossômicos (controles).

	Macrossômicos		Não macrossômicos		p
	μ	σ	μ	σ	
Idade (anos)	29,69	6,26	29,19	7,14	0,348
Paridade*	1,75	1,61	1,47	1,47	0,016
Peso prévio (kg)*	74,31	17,03	70,28	16,30	0,002
Peso final (kg)*	87,51	17,23	81,24	16,38	0,000
GP gestacional (kg)*	13,42	7,40	11,92	6,53	0,000
IMC (kg/m ²)*	29,25	6,27	28,24	6,25	0,040

* $p < 0,05$ - diferença significativa entre os grupos.

Não se comprovou diferença na avaliação das faixas etárias iguais ou superiores a 25 anos, da paridade mínima de três filhos, da presença de síndromes hipertensivas ou do hábito de fumar entre as mães dos grupos avaliados. Comparadas aos controles, maior proporção de mães de recém-nascidos macrossômicos (casos) tinha IMC pré-gravídico mínimo de 25 kg/m² (77,8 vs 66,3%) e apresentou GP maior que 16 kg (31,0 vs 21,7%). Além disso, o percentual de mães com antecedentes pessoais e obstétricos foi significativamente maior no grupo dos recém-nascidos macrossômicos, respectivamente 28,5 e 51,6%. Avaliada de forma isolada, a macrosomia fetal em gestações anteriores também foi mais freqüente no grupo de casos (30,2%) que nos controles (15,2%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Número (n) e porcentagem (%) de gestantes categorizadas por idade, paridade, ganho de peso (GP) gestacional, índice de massa corporal (IMC) pré-gravídico e presença de antecedentes de diabetes, hipertensão arterial e tabagismo nos grupos de recém-nascidos macrossômicos (casos) e não macrossômicos (controles).

	Macrossômicos		Não macrossômicos		p
	n	%	n	%	
Idade ≥ 25 a	173	71,5	372	66,3	0,086
Paridade ≥ 3	54	22,4	112	20,0	0,136
GP > 16 kg*	70	31,0	110	21,7	0,020
IMC ≥ 25 kg/m ² *	182	77,8	356	66,3	0,003
Qualquer antecedente	214	88,4	506	90,2	0,262
Antecedente familiar	182	75,2	448	79,8	0,073
Antecedente pessoal*	69	28,5	108	19,2	0,003
Antecedente obstétrico*	125	51,6	217	38,7	0,000
Macrossomia prévia*	73	30,2	85	15,2	0,000
Hipertensão arterial	85	35,0	178	31,7	0,126
Tabagismo	37	15,3	97	17,3	0,278

* $p < 0,05$ - diferença significativa entre os grupos.

O tipo do diabetes materno não interferiu na ocorrência de recém-nascidos macrossômicos. Entretanto, a classificação nos grupos de Rudge diferenciou a população de mães de macrossômicos e não macrossômicos – a proporção de gestantes classificadas como IB (hiperglicemia diária) foi menor no grupo de recém-nascidos macrossômicos (39,3 vs 47,4%) e, de modo contrário, o percentual de mães classificadas como IIA e IIB foi maior no grupo dos casos (60,7 vs 52,6%). A média glicêmica de jejum, no limite de 90 mg/dL, e o uso de insulina não diferenciaram os grupos de recém-nascidos macrossômicos e não macrossômicos. A porcentagem de gestantes com MG inadequada, igual ou maior que 120 mg/dL, representou 22,4% dos casos e 11,1% dos controles. Além disso, maior proporção de mães com média de glicemia pós-grandial no limite mínimo de 130

mg/dL foi confirmada no grupo de recém-nascidos macrossômicos (27,4 vs 19,8%). Estas diferenças foram significantes (Tabela 3).

Tabela 3 - Número (n) e porcentagem (%) de gestantes categorizadas por tipo de diabetes, grupos de Rudge, média glicêmica (MG) total e das glicemias de jejum (MGJ) e pós-prandial (MPP) no terceiro trimestre e uso de insulina nos grupos de recém-nascidos macrossômicos (casos) e não macrossômicos (controles).

	Macrossômicos		Não macrossômicos		p
	n	%	n	%	
Diabete gestacional	76	51,7	181	61,4	0,050
Diabete clínico	71	48,3	114	38,6	0,050
Grupo IB*	95	39,3	266	47,4	0,030
Grupo IIA + IIB*	147	60,7	295	52,6	0,030
MG \geq 120 mg/dL*	54	22,4	62	11,1	0,000
MGJ \geq 90 mg/dL	114	47,3	232	41,4	0,069
MPP \geq 130 mg/dL*	66	27,4	111	19,8	0,012
Insulina	110	45,5	218	39,9	0,085

*p < 0,05 - diferença significativa entre os grupos.

Entre as variáveis que diferenciaram estatisticamente os casos dos controles, cinco delas confirmaram ser risco independente para macrossomia fetal nas gestações complicadas por diabete ou hiperglicemia diária: GP materno superior a 16 kg (OR=1,79 e IC 95%: 1,23-1,60), IMC pré-gravídico maior que 25 kg/m² (OR=1,83 e IC 95%: 1,27-2,64), antecedente pessoal de diabete (OR=1,56 e IC 95%: 1,05-2,31) ou de macrossomia (OR=2,37 e IC 95%: 1,60-3,50) e MG no terceiro trimestre igual ou superior a 120 mg/dL (OR=1,78 e IC 95%: 1,13-2,80) (Figura 1).

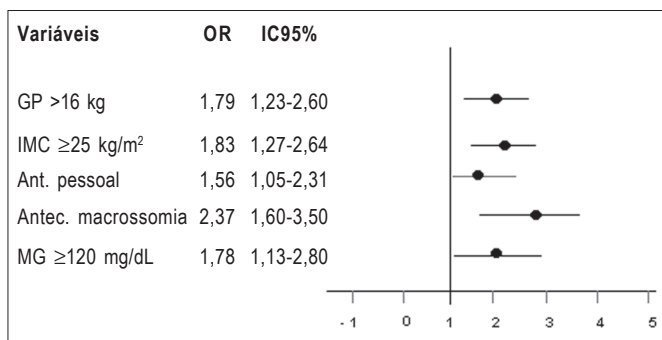


Figura 1 - Representação gráfica dos fatores de risco independente para a ocorrência de macrossomia, com os respectivos valores de *odds ratio* (OR), intervalo de confiança a 95% (IC 95%) e significância estatística (p). GP = ganho de peso; IMC = índice de massa corporal; MG = média glicêmica.

Discussão

Os resultados deste trabalho confirmaram o GP e o IMC maternos, a presença de antecedente

pessoal de diabete ou de macrossomia e a MG mantida no terceiro trimestre como fatores de risco para a macrossomia fetal em gestantes portadoras de diabete ou hiperglicemia diária. O GP >16 kg, o IMC pré-gravídico \geq 25 kg/m² e a MG \geq 120 mg/dL no terceiro trimestre representaram risco de quase duas vezes; ter antecedente pessoal de diabete significou risco equivalente a uma vez e meia e ter um filho macrossômico correspondeu a risco de quase duas vezes e meia para a ocorrência de macrossomia nesta população de gestantes.

Neste trabalho, as mães de recém-nascidos macrossômicos (casos) apresentaram características diferentes daquelas com neonatos de peso adequado (controles). Ainda que de idade equivalente, as gestantes do grupo dos casos tinham mais filhos e maior peso inicial, o IMC pré-gravídico foi mais elevado e o GP durante a gestação foi mais acentuado. Estes resultados já foram amplamente demonstrados em estudos prévios, relacionando macrossomia fetal com características de gestantes de baixo risco ou portadoras de diabete^{12,16,22,23}.

Independentemente dos níveis de glicose, a obesidade materna se associa à redução na sensibilidade à ação periférica da insulina e conseqüente hiperinsulinemia que, incrementadas por níveis elevados de lipídios e triglicérides, favorecem a macrossomia fetal²⁴. Em decorrência, estabeleceu-se a relação direta entre obesidade materna, crescimento fetal exagerado e sobrepeso nos primeiros anos de vida^{7,25}. Estudo específico com gestantes brasileiras evidenciou que aproximadamente um quarto delas apresentava peso acima do ideal na época da concepção e relacionou o sobrepeso e a obesidade com macrossomia fetal, diabete gestacional e distúrbios hipertensivos maternos¹⁶.

A macrossomia é o resultado adverso mais comumente observado nas gestações complicadas por diabete ou hiperglicemia diária^{4,12,20}. Tal condição é geralmente associada a controle glicêmico inadequado, mas algumas características maternas, tais como idade, multiparidade, obesidade, antecedentes de diabete e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional também podem contribuir para este desvio do crescimento fetal. No presente trabalho, a macrossomia fetal foi diretamente relacionada ao fenótipo materno, à qualidade do controle glicêmico no terceiro trimestre e a antecedentes pessoais de diabete e de recém-nascidos macrossômicos. Por outro lado, não dependeu da idade e da paridade maternas, dos antecedentes familiares e do tipo do diabete, além de não se relacionar a valores específicos de

glicemias de jejum e pós-prandial no terceiro trimestre, e ao uso de insulina durante a gestação. Também, não se confirmou influência da hipertensão arterial, em suas mais variadas formas, e do hábito de fumar sobre a ocorrência de macrosomia fetal.

A hipertensão gestacional e o aumento nos índices de cesárea, eletiva ou de emergência, são complicações maternas, comumente associadas à macrosomia fetal^{9,10}. Em contrapartida, a presença de síndrome hipertensiva, associada a alterações vasculares maternas e placentárias, induz à restrição do crescimento intra-uterino e, de certa forma, seria fator protetor para o crescimento fetal exagerado. Este mesmo raciocínio é válido para as alterações vasculares decorrentes do hábito de fumar¹⁰.

As análises uni e multivariadas, desenvolvidas neste estudo, também não evidenciaram relação entre antecedente familiar de diabetes e macrosomia fetal. A *American Diabetes Association* (ADA)⁵ orienta que a presença de diabetes em parentes de primeiro grau, pai, mãe e irmãos, representaria risco para o diabetes gestacional. No protocolo do Serviço são considerados, além destes, avós, primos e tios diretos (irmãos dos pais)⁴. A inclusão dos parentes de segundo grau deve ter influenciado na comparação dessa variável. Ainda, as dificuldades das gestantes em fornecer corretamente as informações, como nos casos de adoção ou quando referem familiares sem parentesco genético, sub ou superestimam os antecedentes familiares, interferindo nos resultados.

Os antecedentes obstétricos e pessoais de diabetes foram relacionados à macrosomia fetal na análise univariada. Apesar disso, quando associados a outras variáveis na análise multivariada, somente a macrosomia prévia (OR=2,4) e a referência de diabetes ou hiperglicemia diária em gestações anteriores (OR=1,6) confirmaram-se como fatores indicadores para este desfecho. Merece destaque o risco aumentado para a recorrência de macrosomia aqui observado. Em outras palavras, a mãe de um filho macrosômico tem duas vezes e meia mais chance de ter outro filho com esta complicação.

Alguns fatores devem ser considerados na explicação desse resultado. A influência do genótipo fetal, presente em gestações subsequentes de um mesmo casal, é característica responsável por aproximadamente 15% das variações no peso ao nascimento, com papel predominante no início da gestação¹⁴. Neste período desenvolvem-se os tecidos não dependentes de insulina, em especial os ossos longos, determinando variações nos padrões do crescimento fetal²⁵. Além disso, o

critério de inclusão no estudo, gestantes portadoras de diabetes ou hiperglicemia diária^{4,20}, facilita a persistência de alterações metabólicas no meio intra-uterino em gestações sucessivas, contribuindo para a recorrência do crescimento fetal exagerado.

A literatura tem reforçado a idéia de que a hiperglicemia de intensidade variada, a despeito da confirmação do diabetes gestacional, está envolvida na determinação do peso ao nascimento^{4,20}. A hiperglicemia diária, identificada por alterações no perfil glicêmico, foi confirmada em 62,4% e o diabetes gestacional, diagnosticado por alterações no TTG 100 g, correspondeu a apenas 15,5% do total de mães de 315 recém-nascidos macrosômicos avaliados em nosso Serviço¹². O estudo populacional HAPO (*hyperglycemia and adverse pregnancy outcome*), ainda em desenvolvimento, alerta para a interação da hiperglicemia de graus variados com o prognóstico perinatal adverso, incluindo aumento das taxas de cesárea, macrosomia fetal, hipoglicemia neonatal e hiperinsulinismo fetal, a despeito da presença do diabetes gestacional²⁶.

Determinados aspectos continuam sem definição, entre eles, o grau de influência e o momento em que a glicemia materna exerce seu efeito mais importante no crescimento fetal^{4,10,11,19,20}. Os resultados deste trabalho demonstraram que o controle glicêmico adequado no terceiro trimestre da gestação se relacionou à menor ocorrência de macrosomia, confirmado pelo risco aumentado, em quase duas vezes, quando a MG foi mantida em limites mínimos de 130 mg/dL^{16,20}.

A influência dos níveis de glicemia no jejum ou no pós-prandial sobre o crescimento fetal exagerado continua sem definição. De acordo com alguns autores, a glicemia materna de jejum deve ser considerada para sinalizar a aceleração do crescimento fetal no terceiro trimestre²⁵. Outros autores consideram que os níveis pós-prandiais são os melhores indicadores de macrosomia fetal^{2,7,11}. Os resultados deste trabalho demonstraram que maior proporção de mães de recém-nascidos macrosômicos tinha média glicêmica pós-prandial no terceiro trimestre superior a 130 mg/dL, mas a análise de regressão multivariada não confirmou o risco independente desta variável. A média glicêmica de jejum, avaliada no terceiro trimestre, não foi significativa em qualquer tipo de análise estatística e, portanto, não representou risco para a ocorrência de macrosomia fetal.

Ser portadora de diabetes é risco para macrosomia fetal^{4,5,12,20} e, por várias décadas, a hipótese de Pedersen, relacionando hiperglicemia materna e hiperinsulinismo fetal, tem explicado a

fisiopatologia da macrosomia nessas gestações específicas. Neste trabalho, a presença de diabetes, gestacional ou clínico, não diferenciou a população de mães de recém-nascidos macrossômicos e não macrossômicos. Por outro lado, maior proporção de mães de recém-nascidos macrossômicos foi classificada nos grupos IIA e IIB de Rudge, correspondentes às classes de diabetes gestacional e clínico de P. White, e menor proporção delas, no grupo IB, caracterizado por perfil glicêmico alterado e TTG 100 g normal. Apesar disto, a análise multivariada não confirmou risco independente para macrossomia, relativo ao tipo de diabetes ou ao diagnóstico de hiperglicemia diária.

O tratamento instituído no Serviço, indiferenciado para qualquer tipo de diabetes ou mesmo para hiperglicemia diária, tem como meta a normoglicemia materna associada a ganho de peso e crescimento uterino adequados^{4,20}. Tal conduta deve ter influenciado positivamente, modulando o crescimento fetal. A manutenção da glicemia materna em níveis inferiores a 120 mg/dL, ainda que só confirmada no terceiro trimestre da gestação, corrigiu a hiperglicemia do meio intra-uterino e preveniu a macrosomia. Reforça este raciocínio a constatação de que a $MG \geq 120$ mg/dL no terceiro trimestre definiu risco aumentado, em quase duas vezes, para a ocorrência de tal complicação. Este resultado atesta a qualidade do controle glicêmico materno do Serviço e a validade da manutenção da normoglicemia intra-uterina para prevenção de efeitos perinatais adversos.

Este estudo, exclusivo da população de gestantes portadoras de diabetes, gestacional ou clínico, ou de hiperglicemia diária, confirmou que o GP materno superior a 16 kg, o IMC pré-gravídico mínimo de 25 kg/m², a MG do terceiro trimestre mantida no limite de 120 mg/dL, o antecedente pessoal de diabetes e a macrosomia prévia representaram risco para a ocorrência de macrosomia fetal. O IMC pré-gravídico e os antecedentes de diabetes ou de macrosomia fetal não dependeram diretamente do protocolo terapêutico do Serviço. O GP materno e a MG do terceiro trimestre foram fatores de risco diretamente relacionados à terapêutica instituída e, portanto, passíveis de controle.

Tais resultados validaram os limites de GP (<16 kg) e da MG do terceiro trimestre (<120 mg/dL), e reforçaram o benefício do IMC menor que 25 kg/m² no período pré-concepcional. Estas orientações devem ser apresentadas à população de gestantes portadoras de diabetes clínico ou com risco potencial de diabetes gestacional ou hiperglicemia diária, para prevenir não só a macrosomia fetal, mas todas as complicações dela decorrentes.

Referências

1. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963;32:793-800.
2. Rudge MVC, Calderon IMP. Macrosomia fetal: correlação clínica-experimental. *Femina*. 1997;25(5):469-76.
3. Dildy GA, Clark SL. Shoulder dystocia: risk identification. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(2):265-82.
4. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-year analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(2):108-12.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S5-S10.
6. Grassi AE, Giuliano MA. The neonate with macrosomia. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(2):340-8.
7. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner C, et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1745-50.
8. Dahlquist GG, Pundziute-Lycka A, Nystrom L; Swedish Childhood Diabetes Study Group; Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) Groups. Birthweight and risk of type 1 diabetes in children and young adults: a population-based register study. *Diabetologia*. 2005;48(6):1114-7.
9. Ferber A. Maternal complications of fetal macrosomia. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(2):335-9.
10. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycaemic control in type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia*. 2002;45(11):1484-9.
11. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzzer BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;64(1 Pt1):103-11.
12. Rudge MVC, Sgarbosa F, Dias CA, Calderon IMP, Costa C, Rugolo Júnior A, et al. Aspectos obstétricos da macrosomia fetal. *J Bras Ginecol*. 1990;100(9):281-5.
13. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment

- of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-86.
14. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(2):283-97.
 15. Knopp RH. Hormone-mediated changes in nutrient metabolism in pregnancy: a physiological basis for normal fetal development. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;817:251-71.
 16. Nucci LB, Schmidt MI, Duncan BB, Fuchs SC, Fleck ET, Britto MMS. Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes. *Rev Saúde Pública.* 2001;35(6):502-7.
 17. Salim R, Hasanein J, Nachum Z, Shalev E. Anthropometric parameters in infants of gestational diabetic women with strict glycemic control. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1021-4.
 18. Gold AE, Reilly R, Little J, Walker JD. The effect of glycemic control in the pre-conception period and early pregnancy on birth weight in women with IDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(4):535-8.
 19. Rey E, Attie C, Bonin A. The effects of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(1):202-6.
 20. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Maestá I, Souza LMS, Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabetes. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1995;17(1):26-32.
 21. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Suetake H, Peraçoli JC. Investigação diagnóstica do diabetes na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1996;18(1):21-8.
 22. Rosenberg TJ, Garbers S, Chavkin W, Chiasson MA. Prepregnancy weight and adverse perinatal outcomes in an ethnically diverse population. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5 Pt 1):1022-7.
 23. Jensen DM, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L, Sorensen B, Vinter C, et al. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in 481 obese glucose-tolerant women. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2118-22.
 24. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 1):776-80.
 25. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW, et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2003;26(1):193-8.
 26. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;78(1):69-77.