

Impacto do Uso de Diferentes Critérios Diagnósticos na Prevalência de Dislipidemia em Gestantes

Impact of the Use of Different Diagnostic Criteria in the Prevalence of Dyslipidemia in Pregnant Women

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa,^{1,2,3} Luciana Tedgue Barreto,³ Isabela Matos da Silva,³ Felipe Freire da Silva,³ Gilson Soares Feitosa Filho³

Maternidade Professor José Maria de Magalhães Neto;¹ Hospital Santa Isabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia;² Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,³ Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Durante a gestação ocorrem, fisiologicamente, elevações do colesterol total (CT) e triglicerídios (TG). Alguns autores definem dislipidemia (DLP) gestacional quando as concentrações de CT, LDL e TG são superiores ao percentil 95 (P95%) e de HDL, inferiores ao percentil 5 (P5%) para a idade gestacional.

Objetivo: Comparar a prevalência da DLP em gestantes conforme critério por percentis com o da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e avaliar a associação com desfechos materno-fetais.

Métodos: Gestantes com patologias de alto risco, idade entre 18 a 50 anos, e, pelo menos um perfil lipídico durante a gestação foram classificadas quanto à presença de DLP por dois critérios. Dados clínicos e laboratoriais das mães e neonatos foram avaliados.

Resultados: Estudou-se 433 gestantes com idade de $32,9 \pm 6,5$ anos. A maioria (54,6%) teve o perfil lipídico coletado no terceiro trimestre. A prevalência de quaisquer das alterações lipídicas, conforme os critérios da Diretriz Nacional, foi de 83,8%: CT ≥ 200 mg/dL foi encontrado em 49,9%; LDL ≥ 160 mg/dL, em 14,3%, HDL ≤ 50 mg/dL em 44,4% e TG ≥ 150 mg/dL, em 65,3%. Quaisquer das alterações lipídicas pelo critério dos percentis foi encontrada em 19,6%: sendo que elevação superior ao P95% para CT foi encontrada em 0,7%; para LDL, em 1,7%; para TG, em 6,4% e inferiores ao P5% para o HDL em 13%. A frequência das comorbidades: hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade e pré-eclâmpsia foi semelhante entre as gestantes quando se comparou DLP pelos dois critérios.

Conclusão: A prevalência de DLP na gestação variou significativamente conforme o critério utilizado, entretanto nenhum demonstrou superioridade na associação com comorbidades. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):30-38)

Palavras-chave: Dislipidemias / diagnóstico; Gestação de Alto Risco; Complicações na Gravidez; Lipídeos; Prevalência.

Abstract

Background: There is a physiologic elevation of total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) during pregnancy. Some authors define dyslipidemia (DLP) in pregnant women when TC, LDL and TG concentrations are above the 95th percentile (p95%) and HDL concentration is below the 5th percentile (P5%) for gestational age (GA).

Objective: To compare the prevalence of DLP in pregnant women using percentiles criteria with the V Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and the association with maternal and fetal outcomes.

Results: Pregnant women with high-risk conditions, aged 18-50 years, and at least one lipid profile during pregnancy was classified as the presence of DLP by two diagnostic criteria. Clinical and laboratorial data of mothers and newborns were evaluated.

Conclusion: 433 pregnant women aged 32.9 ± 6.5 years were studied. Most (54.6%) had lipid profile collected during third trimester. The prevalence of any lipid abnormalities according to the criteria of the National Guidelines was 83.8%: TC ≥ 200 mg/dL was found in 49.9%; LDL ≥ 160 mg/dL, in 14.3%, HDL ≤ 50 mg/dL in 44.4% and TG ≥ 150 mg/dL in 65.3%. Any changes of lipid according to percentiles criteria was found in 19.6%: elevation above the P95% for TC was found in 0.7%; for LDL, 1.7%; for TG 6.4% and HDL lower than the P5% in 13%. The frequency of comorbidity: hypertension, diabetes, smoking, obesity and preeclampsia was similar among pregnant women when DLP was compared by both criteria.

Conclusion: The prevalence of DLP during pregnancy varies significantly depending on the criteria used, however none demonstrated superiority in association with comorbidities. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1):30-38)

Keywords: Dyslipidemias / diagnosis; Pregnancy / high-risk; Pregnancy Complications; Lipids; Prevalence.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luciana Tedgue Barreto •

Alameda dos Sombrieros, nº 1050, Caminho das Árvores. CEP 41820-420, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lucianatbarreto@gmail.com

Artigo recebido em 03/07/2016, revisado em 28/11/2016, aceito em 24/02/2017

DOI: 10.5935/abc.20170070

Introdução

Lípides e lipoproteínas modificam-se na gestação em função de interações entre fatores genéticos, energéticos e hormonais. A hiperlipidemia gestacional é fisiológica e resulta do aumento na resistência à insulina, síntese de lipoproteínas e lipólise no tecido adiposo que mobilizam gorduras para servir como substrato energético para o crescimento fetal.¹⁻⁴

A maioria das gestantes apresenta aumento de triglicérides (TG) no terceiro trimestre, das lipoproteínas de alta densidade (HDL) na segunda metade da gestação e elevações das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e baixa (LDL) progressivas ao longo dos trimestres.⁵

No último trimestre o colesterol total (CT) pode aumentar em 25 a 50% e o TG, em 200 a 400%.^{6,7} A dislipidemia (DLP) na gestação caracteriza-se por concentrações de TG e CT superiores ao percentil 95 e de HDL inferiores ao percentil 5⁸ e esta definição difere da usada para adultos segundo o *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP)⁹ utilizado na V Diretriz Brasileira. Diversos pesquisadores avaliaram os lípides na gestação utilizando o critério dos percentis^{5,10-14} e valores de referência por trimestre foram estabelecidos.²

A hiperlipidemia gestacional está associada a morbidades metabólicas como obesidade^{15,16} e diabetes gestacional^{1,6} e é fator de risco para pancreatite aguda,¹⁷ pré-eclâmpsia^{3,15,18,19} e parto pré-termo.^{18,20} Hipertrigliceridemia no final da gestação associa-se ao desenvolvimento de DLP nas décadas posteriores ao parto^{2,8} e a prole tem maior risco de nascer grande para a idade gestacional²¹ e de ter aterosclerose na vida adulta.²²⁻²⁵

Embora a gravidez seja reconhecida como potencial causa de DLP,²⁶ o perfil lipídico não faz parte da rotina de exames obstétricos.²⁷ A ausência de consenso a respeito dos valores de referência por trimestre, a falta de padronização do critério para diagnóstico, a ausência de determinação dos grupos de risco e de evidências que demonstrem o impacto do tratamento da DLP na gestação limitam a realização do rastreamento.

Em população de gestantes de alto risco, comparamos a prevalência da DLP definida pelos critérios da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia com os critérios específicos para a gestação. Avaliamos, também, a concordância entre os critérios e a relação entre o perfil lipídico materno com desfechos materno-fetais.

Métodos

População do estudo

A população de estudo foram gestantes com idade entre 18 a 50 anos acompanhadas no ambulatório de endocrinopatias na gestação da Maternidade Professor José Maria de Magalhães Neto (MPJMMN) da Santa Casa da Bahia entre abril de 2010 e março de 2014. Eram elegíveis as que tivessem pelo menos uma avaliação de perfil lipídico durante a gestação analisada em único laboratório e parto na MPJMMN. Os dados demográficos, clínicos, obstétricos, laboratoriais e do parto foram obtidos dos prontuários. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa local.

Mensuração de lípidos

As amostras de sangue foram coletadas após jejum de 12 horas. As concentrações plasmáticas do colesterol total, HDLc e TG foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado e o colesterol de LDL foi mensurado pelo método cinético automatizado. Nas gestantes em que havia mais de um lipidograma coletado durante a gestação, foi considerado para análise o primeiro exame realizado. Menos da metade teve mais que um lipidograma na gestação. Fizeram, respectivamente, dois, três e quatro lipidogramas durante a gravidez: 109 (25,2%), 31 (7,2%) e 6 (1,4%). A idade gestacional (IG) em semanas no momento da coleta de sangue foi obtida a partir estimativa da idade gestacional durante a primeira ultrassonografia (USG). Nas pacientes em que a primeira USG não estava disponível, estimou-se a IG na data da coleta do lipidograma pela data da última menstruação.

Definição de dislipidemia na gestação

A prevalência de dislipidemia foi avaliada considerando-se duas definições: 1. "Critério dos percentis" quando houvesse elevação das concentrações de CT, LDL-c e TG superiores ao percentil 95 e de HDL-c inferiores ao percentil 5 para a idade gestacional.⁵ Os valores de normalidade em gestantes no primeiro, segundo, terceiro trimestres gestacional foram obtidos do estudo de Piechota e Staszewski² e estão disponíveis na tabela 1. 2. "Critério da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia" quando o CT, LDL e TG fossem, respectivamente, superiores a 200 mg/dl, 160 mg/dl e 150 mg/dl, o HDL-c, inferior a 50 mg/dl.²⁸ Foi caracterizada como portadora de dislipidemia a gestante em que pelo menos uma fração lipídica estivesse alterada.

Ganho de peso materno

O ganho de peso pela gestante foi categorizado como abaixo, dentro ou acima do alvo de acordo com o recomendado pelo *Institute of Medicine*,²⁹ que orienta diferentes intervalos de ganho de peso de acordo com o IMC pré-gestacional.

Desfechos neonatais

Neonatos foram classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG) quando o peso ao nascer foi inferior ao percentil 10 e grandes para a idade gestacional (GIG) quando o peso foi superior ao percentil 90 para a idade gestacional e sexo. A referência utilizada foi a população brasileira de Pedreira et al.³⁰

A prematuridade foi definida como idade gestacional ao nascer entre 24 a 36 semanas e 06 dias de gestação. Os neonatos prematuros foram classificados segundo grau de severidade da prematuridade em: pré-termo extremo (< 31 semanas), pré-termo moderado (31 a 33 semanas e 6 dias) e pré-termo tardio (4 a 36 semanas e 6 dias). A datação da gestação foi estabelecida por meio da primeira USG e pelo Capurro somático. Nos casos em que a primeira USG não estava disponível (0,81%), estimou-se a IG ao nascer pela DUM e pelo Capurro somático.

Tabela 1 – Percentis 95 para CT, LDLc e TG e 5 para HDLc em mg/dl segundo Piechota e Staszekski²

Período	CT (mg/dl)	LDLc (mg/dl)	HDLc (mg/dl)	TG (mg/dl)
Fora da gestação	251	167	34	171
1° Trimestre	277	186	35	175
2° Trimestre	319	217	42	254
3° Trimestre	380	250	40	414

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídios.

Análise estatística

Os dados foram analisados para caracterizar a normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio-padrão e, para as distribuições não-normais, como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram reportadas em valores absolutos e percentuais. Os sujeitos da pesquisa foram categorizados como portadores de dislipidemia por cada um dos dois critérios e as diferenças estatísticas entre variáveis contínuas foram obtidas por meio do teste *t* de Student não pareado quando as variáveis tinham distribuição normal ou pelo U de Mann-Whitney quando tinham distribuição não-paramétrica. A associação entre os dados laboratoriais de lípides e frações, cuja distribuição foi não normal, com variáveis clínicas: idade gestacional ao parto, peso do neonato e ganho de peso materno foram investigadas por meio dos testes de correlação de Spearman. A concordância entre os dois critérios definidores de dislipidemia foi avaliada pelo índice Kappa. Curvas ROC foram criadas, duas nas quais a variável de teste foi o critério de dislipidemia por percentis (curvas A e B) e duas (curvas C e D) com o critério da diretriz, para determinar a acurácia em prever os desfechos dicotômicos de peso do neonato superior ao percentil 90% e idade gestacional ao nascer igual ou inferior a 37 semanas. Calculamos a área sob a curva e o intervalo de confiança de 95%. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram feitas no programa SPSS versão 13.

Resultados

Foram avaliadas 433 gestantes com idade média de $32,9 \pm 6,4$ anos e idade gestacional média de $24,8 \pm 7,6$ semanas. O principal motivo de encaminhamento para o ambulatório de doenças endócrinas na gestação foi o diabetes, que representou 84,8% dos casos, doenças tireoidianas foram responsáveis por 6,9% dos encaminhamentos e 43,2% eram hipertensas. As características clínicas e demográficas da população estão na Tabela 2.

Dislipidemia por elevação do CT, LDLc e TG ou redução do HDLc foi 4,3 vezes mais frequente quando se considerou dislipidemia pelo critério da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia em relação ao critério dos percentis (83,8 vs. 19,6%). Os 85 casos de dislipidemia identificados pelo critério dos percentis estavam em meio aos 363 casos identificados pelo critério da V diretriz. A alteração lipídica mais encontrada foi a redução do HDLc, conforme o critério dos percentis e a elevação dos triglicérides, conforme o

critério da V diretriz (Tabela 3). Além disso, houve aumento da frequência de quaisquer das alterações lipídicas com a progressão dos trimestres (Figuras 1 e 2).

A frequência das comorbidades HAS, DM, tabagismo, obesidade e pré-eclâmpsia prévia foi semelhante quando comparadas com as gestantes sem dislipidemia por quaisquer dos critérios. O CT (190 vs. 206 mg/dl, $p = 0,005$) e HDLc (39 vs. 51 mg/dl, $p = < 0,0001$) foram menores nas portadoras de dislipidemia pelo critério dos percentis enquanto a concentração de TG foi significativamente maior (224 vs. 191 mg/dl, $p = 0,002$). Não houve correlações entre o colesterol e frações com a idade gestacional ao parto e peso do neonato. O colesterol total e LDL estiveram inversamente relacionados com o ganho de peso materno ($r = -0,173$, $p = 0,003$ e $r = -0,177$, $p = 0,003$, respectivamente).

A concordância entre os dois critérios definidores de dislipidemia foi de 0,09 (Kappa). Todas as gestantes com dislipidemia pelo critério dos percentis estavam contidas nas identificadas pelo critério da diretriz, entretanto 80,2% das gestantes sem dislipidemia pelo critério dos percentis eram dislipidêmicas pela Diretriz Brasileira. A área sob a curva (AUC) ROC para peso ao nascer e idade gestacional revelaram falta de acurácia de ambos os critérios de dislipidemia para prever o risco de macrossomia e prematuridade: dislipidemia pelo critério da Diretriz Nacional, AUC 0,49 (IC 95% 0,39 a 0,58) para peso ao nascer e 0,51 (IC 95% 0,43 a 0,59) para idade gestacional ao nascimento; dislipidemia pelo critério dos percentis, AUC 0,49 (IC 95% 0,4 a 0,59) para peso ao nascer e 0,47 (IC 95% 0,44 a 0,60) para idade gestacional ao nascer, conforme Figura 3.

Discussão

O presente estudo revelou, numa população de gestantes portadoras de patologias de alto risco gestacional, que a frequência do diagnóstico de dislipidemia pelo critério da V diretriz brasileira foi maior que a identificada pelo critério dos percentis e que nenhum dos critérios foi capaz de prever risco de macrossomia e prematuridade na prole de gestantes afetadas. Estes achados evidenciam o impacto da utilização de critérios diferentes na determinação da prevalência de uma mesma doença, entretanto a falta da associação entre a presença de dislipidemia e desfechos fetais gera questionamentos sobre a importância clínica da detecção da dislipidemia na gestação pelos critérios avaliados neste estudo.

Tabela 2 – Características clínicas e demográficas da população geral categorizada de acordo com a presença de qualquer alteração lipídica segundo os critérios de percentis e o da V diretriz brasileira (n = 433, resultados expressos em média, desvio padrão, mediana e variação interquartil)

	Geral n = 433	Dislipidemia Critério dos percentis n = 85	Dislipidemia Critério da diretriz n = 363	Sem dados	p
Idade§	32,9 ± 6,5 33,1 (28,5–37,9)	31,9 ± 6,4 32,0 (27,6–37,5)	32,9 ± 6,4 33,1 (28,7–37,9)	0	0,1
Primigesta (%)	24,7%	31,0%	25,7%	44	0,19
n por trimestre (1°, 2° e 3°)	23/173/237 5,4/40,0/54,6%	4/34/47 4,7/40,0/55,3%	14/130/219 3,9/35,8/60,3%	0	
IMC pré-gestacional§ (kg/m ²)	30,1 ± 6,5 29,7 (25,4–34,2)	29,0 ± 6,9 27,4 (23,4–32,5)	30,3 ± 6,5 30,1 (25,9–34,3)	108	0,09
HAS prévia (%)	167 (43,2%)	27 (38,6%)	141 (43,4%)	46	0,41
DM (%)	323 (84,8%)	57 (82,6%)	275 (85,7%)	52	0,39
DLP prévia (%)	80 (21,0%)	19 (27,9%)	69 (21,6%)	52	0,1
Tabagismo (%)	9 (2,4%)	3 (4,4%)	8 (2,5%)	51	0,25
Pré-eclâmpsia prévia (%)	42 (14,0%)	7(14,9%)	36 (1,4%)	133	0,86
Parto prematuro prévio (%)	89 (20,6%)	18 (21,2%)	70 (19,3%)	0	0,58
Tipo parto (vaginal)	152 (35,1%)	31 (36,5%)	133 (36,6%)	0	0,92
CT (mg/dl) ¶	204,0 ± 83,1 199,0 (169,0–229,0)	212,8 ± 167,9 190,0 (151,0–235,0)	211,2 ± 88,2 206,1 (175,0–235,3)	6	0,005
LDLc (mg/dl) ¶	109,7 ± 42,8 105,0 (81,2–131,0)	115,2 ± 61,1 104,0 (71,0–151,0)	114,9 ± 43,6 111,0 (85,0–136,0)	22	0,22
HDLc (mg/dl) ¶	55,2 ± 15,1 54,0 (45,0–63,2)	40,9 ± 13,0 39,0 (35,0–45,8)	53,7 ± 15,4 51,0 (44,0–62,8)	11	< 0,0001
TG (mg/dl) ¶	199,9 ± 176 176,0 (136,0–229,0)	296,6 ± 664,2 224,0 (152,0–272,0)	215,8 ± 327,8 191,0 (152,0–237,0)	12	0,002
IG no parto (semanas) ¶	37,5 ± 3,0 38,0 (37,0–39,0)	37,4 ± 2,6 38,0 (37,0–39,0)	37,6 ± 2,9 38,0 (37,0–39,0)	0	0,15
Peso neonato (g) ¶	3187 ± 852 3325 (2794–3677)	3183 ± 792 3335 (2785–3695)	3195 ± 806 3325 (2812–3686)	0	0,94
HbA1c (g/dl) ¶	6,3 ± 1,7 6,0 (5,3–7,2)	6,7 ± 1,9 6,5 (5,4–7,9)	6,3 ± 1,6 6,0 (5,3–7,1)	141	0,09
Ganho de peso (kg) §	8,8 ± 8,3 8,6 (3,7–13,3)	7,9 ± 8,2 8,3 (1,1–14,2)	8,6 ± 8,2 8,7 (3,6–13,6)	136	0,46
Adequação do IMC B//A*	112/85/97 38,1/28,9/33	22/12/16 44,0/24,0/32%	92/69/84 37,6/28,2/34,3	139	

IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; IG: idade gestacional no parto. CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos. *Adequação do peso conforme Institutes of Medicine (IOM). B: baixo; I: ideal; A: alto. Para os valores de p: comparou-se os grupos de acordo com a presença de dislipidemia considerando-se os dois critérios, quando a distribuição foi normal, usou-se o teste t de Students; quando a distribuição não paramétrica, usou-se o teste U de Mann Whitney¶.

A motivação para comparar dois critérios diagnósticos para a definição de dislipidemia na gestação foi a falta de consenso sobre qual a melhor forma de diagnosticar a dislipidemia na gestação. A concordância entre os dois critérios foi pobre e isto explicou a diferença expressiva na prevalência.

A adoção de uma estratégia diagnóstica com instituição de pontos de corte e critérios definidores de uma doença não é uma tarefa simples. Nas patologias em que variáveis contínuas como lípidos, pressão arterial e glicemias são utilizadas para diagnóstico, a escolha do melhor ponto de corte para determinar a enfermidade é frequentemente difícil.³¹ Uma das estratégias utilizadas para estabelecer pontos de corte é a definição estatística baseada na frequência e distribuição da variável na população.

Entretanto a determinação de ponto corte ótimo para um diagnóstico em caso de mensuração de variáveis contínuas depende do encontro de um valor que mantenha o equilíbrio entre os custos médicos, sociais e econômicos de se fazer o diagnóstico em pessoas sem risco substancial de efeitos adversos de uma doença e o de não diagnosticar aqueles sob risco real de danos pela doença.³² Estabelecer o diagnóstico de uma doença por definição estatística nem sempre revela a associação com o risco e, desta forma, o valor do diagnóstico. Os pontos de cortes de glicemia para o diagnóstico do diabetes, por exemplo, foram justificados pela associação com o aumento dramático na prevalência de complicações microvasculares consideradas específicas para o diabetes³³ o que não foi determinado para lípidos e maus desfechos maternos fetais.

Tabela 3 – Prevalência de dislipidemia de acordo com os dois critérios (n = 433)

Colesterol e frações	Crítério dos percentis	Crítério da diretriz	Sem dados
	Prevalência geral n (%) Prevalência por trimestre n (%)	Prevalência geral n (%) Prevalência por trimestre n (%)	
CT	3 (0,7) 0 (0); 2 (66,7); 1 (33,3)	213 (49,9) 4 (1,9); 67 (31,5); 142 (66,7)	6
LDL	7 (1,7) 1(14,3); 1(14,3); 5(71,4)	40 (11) 0 (0); 13 (32,5); 27 (67,5)	22
HDL	55 (13) 1 (1,8); 18 (32,7); 36 (65,5)	161 (44,4) 12 (7,5); 51 (31,5); 98 (60,9)	11
TG	27 (6,4) 2 (7,4); 18 (66,7); 7 (25,9)	275 (65,3) 3 (1,1); 94 (34,2); 178 (64,7)	12
Qualquer alteração lipídica	85 (19,6) 4 (4,7); 34 (40); 47 (55,3)	363 (83,8) 14 (3,9); 130 (35,8); 219 (60,3)	22
Todas as alterações lipídicas	0 (0)	13 (3,6) 0(0); 2(15,4); 13(84,6)	22

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídios.

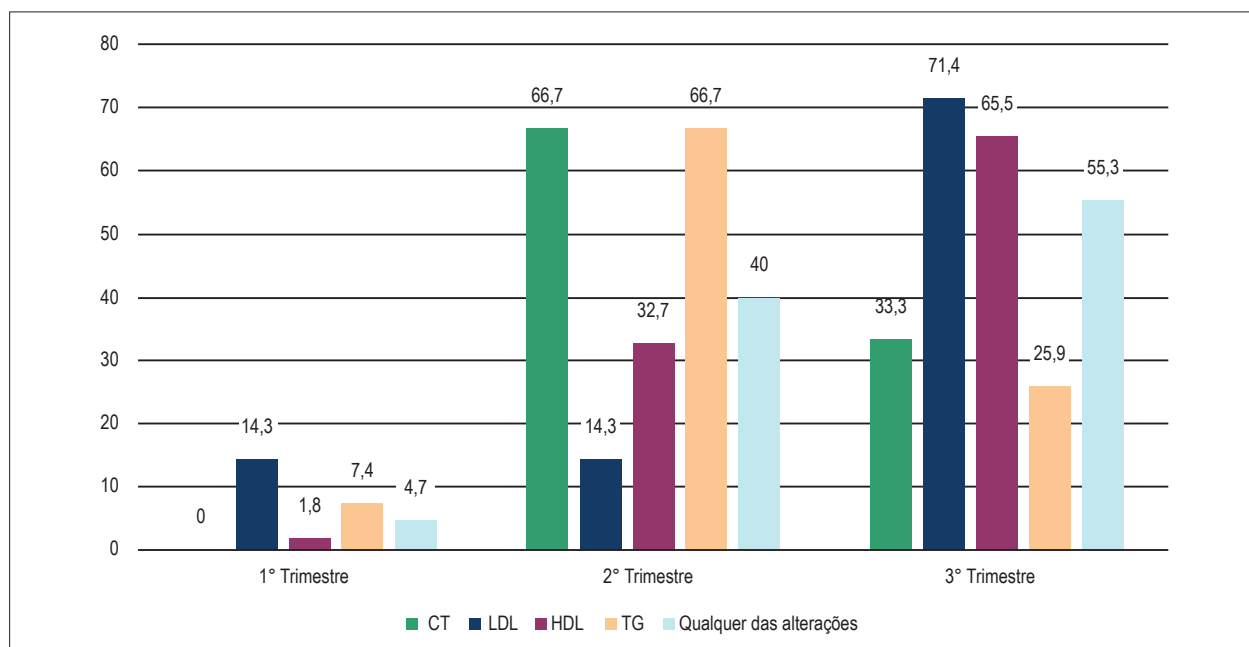


Figura 1 – Prevalência da dislipidemia conforme critérios dos percentis. CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídios.

O uso do critério para definição da dislipidemia em adultos resultou em uma prevalência 4,3 vezes maior que a encontrada pelo critério dos percentis específicos para gestantes. No entanto, a frequência das comorbidades HAS, DM e pré-eclâmpsia prévia foi semelhante nas gestantes com dislipidemia por quaisquer dos critérios, quando comparadas as sem dislipidemia, não havendo, na população estudada, superioridade de um dos critérios para identificar gestantes sob maior risco. As áreas sob a curva ROC revelaram falta de acurácia em quaisquer dos critérios para estabelecer o maior risco de macrosomia e prematuridade. É sabido que a hipertrigliceridemia associa-se com diabetes gestacional e pré-eclâmpsia,¹⁵ mas é desconhecido se a força da associação com as morbidades difere conforme o critério para dislipidemia,

no entanto o presente estudo revelou não haver associação com ambos os critérios. Ao utilizar critérios diferentes para diagnosticar uma mesma doença, o resultado foi o encontro de prevalências diferentes que poderia ter gerado investigações adicionais, custos e terapias desnecessárias. A semelhante proporção das comorbidades pode ser explicada pela homogeneidade da população do presente estudo, constituída por gestantes com patologias de alto risco em que quase 90% eram portadoras de diabetes.

O presente estudo revelou que a prevalência da dislipidemia aumentou ao longo dos trimestres quando se utilizou o critério da V diretriz. Este achado é compatível com o comportamento fisiológico da hiperlipidemia gestacional

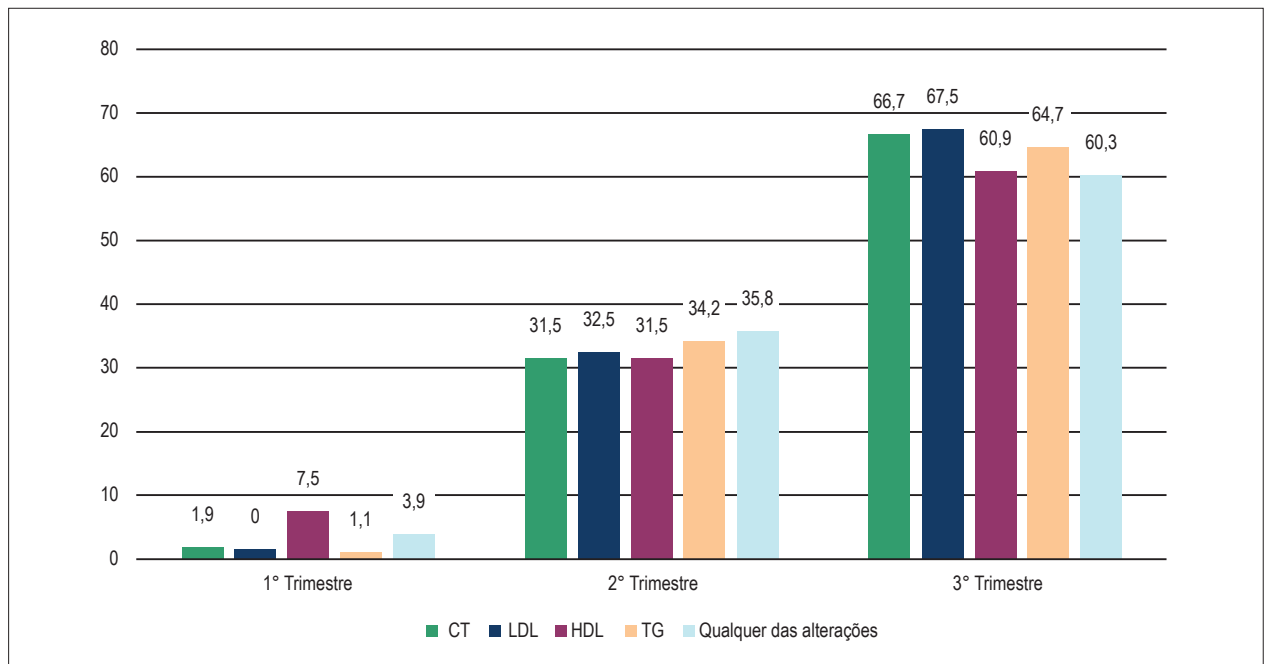


Figura 2 – Prevalência da dislipidemia conforme critério da diretriz. CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos.

e já foi demonstrado em diversos estudos.^{34,35} No entanto a frequência de alterações lipídicas não foi progressiva com o avançar da gestação para o colesterol e TG quando se usou o critério dos percentis. É possível que o número limitado de pacientes com alterações nestas frações lipídicas tenha favorecido o acaso e não demonstrado o comportamento fisiológico dos lípides para o critério dos percentis. Porém ao se analisar dislipidemia por qualquer alteração lipídica, aumentando o tamanho amostral para cada fração lipídica, verificamos que, para ambos os critérios, a dislipidemia foi mais frequente com o avançar dos trimestres.

Controvérsias e questionamentos a respeito de definições diferentes para a mesma doença são internacionais. Em relação à dislipidemia em grávidas, a comunidade científica clama por atenção e pesquisas sobre metabolismo lipídico na gestação.³ O fato de não haver uma padronização do critério ideal, poderá resultar na escolha, pelo médico que assiste a gestante, de qualquer um dos critérios sem que tenha sido demonstrado o benefício do uso. Na ausência de evidências de pontos de corte que identifiquem o(s) possível(is) risco(s), parece razoável utilizar a estratégia da definição dos percentis baseada na frequência de distribuição dos lípides na gestação. Entretanto existem problemas que limitam a utilização do critério dos percentis: é necessário existir uma tabela de referência para lípidos na gestação categorizada por trimestre para estabelecer os pontos de cortes para cada lípido e não há um padrão estabelecido e internacionalmente aceito. Há poucos estudos que reportam os valores de referência por trimestre^{2,34,36} e nenhum no Brasil, ao nosso conhecimento. Há diversas publicações brasileiras que demonstram associações entre lípidos e IMC,³⁷ sintomas depressivos,³⁸ mudanças na pressão,³⁹ risco de diabetes gestacional⁴⁰ sem, no entanto, utilizar pontos de

corte para determinar o aumento de morbidades ou riscos específicos para a dislipidemia na gestação. O presente estudo demonstrou que as gestantes com dislipidemia definida pelos critérios da diretriz tinham maior CT e HDL e menores concentrações de TG que as gestantes com dislipidemia pelos critérios dos percentis, sugerindo que o critério da diretriz seleciona os casos de maior gravidade em relação a dislipidemia. Entretanto o estudo não mostrou superioridade de quaisquer dos critérios em relação a associação com outras morbidades maternas ou fetais levantando a questão do porquê diagnosticar uma doença que não modifica desfechos clínicos materno-fetais. Estes achados, no entanto, devem ser confirmados com maior número de gestantes e em gravidezes de baixo risco para definir a importância da dislipidemia na gestação e qual o critério diagnóstico utilizar.

Este trabalho apresenta, no entanto, algumas limitações. Trata-se de estudo unicêntrico com gestantes provenientes do estado da Bahia. A amostra avaliada é, presumivelmente miscigenada, entretanto, é conhecido que importantes diferenças populacionais ocorrem de acordo com a região do país e a Bahia é o estado com maior percentual de contribuição africana na ancestralidade.⁴¹ Enquanto o impacto das diferenças étnicas/raciais na relação entre dislipidemia e taxas de doença cardiovascular carecem de determinação, negros e brancos não hispânicos são menos propensos a ter dislipidemia que asiáticos e mexicanos americanos⁴² e não sabemos se o mesmo acontece na população brasileira. Os resultados do presente estudo, portanto, não permitem a generalização nacional ou internacional e a ausência de associação com desfechos clínicos pode ter sido resultado de influência racial e/ou limitado tamanho amostral.

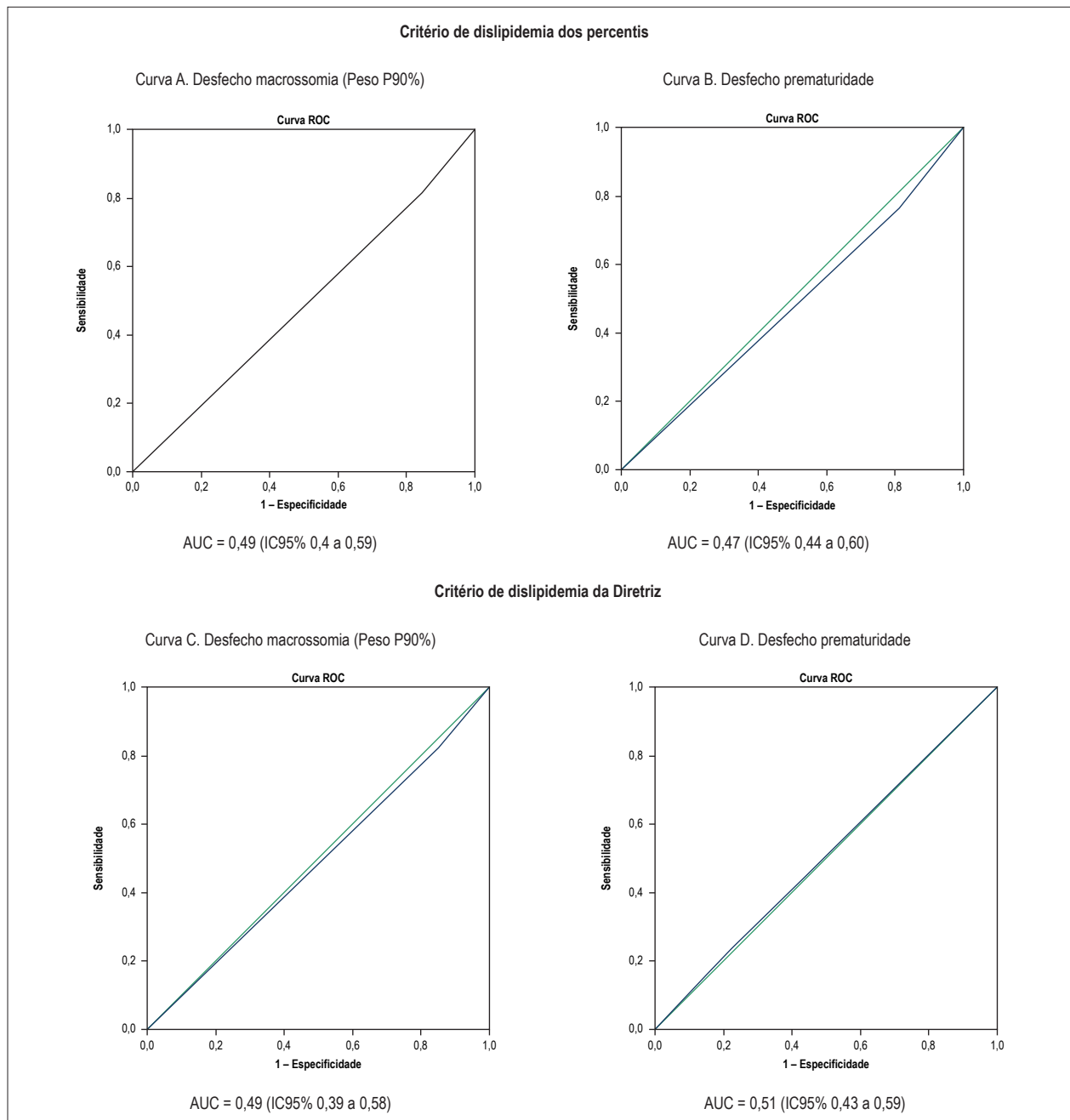


Figura 3 – Curvas ROC dos desfechos fetais e dislipidemia pelos critérios dos Percentis e da Diretriz.

A maioria das gestantes tinha apenas uma determinação do lipidograma e sabemos que as frações lipídicas, especialmente a concentração de triglicerídeos, sofrem alterações significativas a depender da alimentação, exercício e variações intra e inter ensaios laboratoriais. Apesar de reconhecer a possibilidade da influência de uma determinação isolada na redução da robustez dos achados, significativa parcela dos estudos observacionais que investigam associações entre dislipidemia e desfechos, o fazem com única determinação, de forma que o nosso estudo não difere do método comumente empregado em pesquisas nesta área. Todas as mensurações foram feitas

em jejum de 12 horas, que é também, a forma mais utilizada na determinação do lipidograma e investigação de desfechos relacionados à dislipidemia.

A natureza transversal do estudo com coleta de dados em prontuário é uma limitação, na medida em que fatores de confusão poderiam ter sido negligenciados. A falta de reconhecimento e apropriada avaliação da influência dos fatores confundidores possivelmente interferem nos resultados. A maioria das gestantes investigadas era portadora de diabetes e obesidade, morbidades associadas à dislipidemia e não foi

estabelecida a contribuição independente de cada morbidade nos achados. Enquanto a limitação em estabelecer a relação causal por falta de prova da sequência temporal entre exposição ao fator de risco e desenvolvimento da doença é uma reconhecida desvantagem de estudos transversais, este tipo de estudo é importante para o cálculo de prevalência das doenças, principal foco do presente trabalho.

Conclusão

A prevalência de dislipidemia avaliada pelo critério da V diretriz brasileira de dislipidemia para adultos foi maior do que a prevalência identificada pelo critério dos percentis específicos da gestação sem, no entanto, demonstrar superioridade na associação com morbidades.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Feitosa ACR; Obtenção de dados: Feitosa ACR, Barreto LT, Silva IM,

Silva FF; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Feitosa ACR, Feitosa Filho GS; Análise estatística: Feitosa ACR, Barreto LT; Redação do manuscrito: Feitosa ACR, Barreto LT, Feitosa Filho GS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1256S-61S.
- Piechota W, Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;45(1):27-35.
- Barrett HL, Dekker Nitert M, McIntyre HD, Callaway LK. Normalizing metabolism e diabetic pregnancy: is it time to target lipids? *Diabetes Care.* 2014;37(5):1484-93.
- Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):938-48.
- Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PH, Walden OE, Chapman M, Irvine S. Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143(6):626-37.
- Knopp RH, Warth MR, Carroll CJ. Lipid metabolism in pregnancy: changes in lipoprotein, triglycerides and cholesterol in normal pregnancy and the effects of diabetes mellitus. *J Reprod Med.* 1973;10:95-101.
- Sattar N, Greer IA, Loudon J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2483-91.
- Montes A, Walden CE, Knopp RH, Cheung M, Chapman MB, Albers JJ. Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia". *Arteriosclerosis.* 1984;4(4):407-17.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
- Potter JM, Nestek PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133(2):165-70.
- Ordovas JM, Pocius M, Grande F. Plasma lipids and cholesterol esterification rate during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1984;63(1):20-5.
- Oliver MF, Boyd GS. Plasma lipid and serum lipoprotein patterns during pregnancy and puerperium. *Clin Sci.* 1955;14(1):15-23.
- Alvarez RR, Gaiser DF, Simkins DM, Smith EK, Bratvold GE. Serial studies of serum lipids in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1959;77(4):743-59.
- Darmday JM, Postle AD. Lipid metabolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89(3):211-5.
- Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):482.e1-8.
- Ramsey JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4231-7.
- Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH, Blanco-Chavez J, Uhl W, Büchler M, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis: relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol.* 1991;10(3-4):261-7.
- Vrijotte TG, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, van Eijnsden M, Twickler MB, et al. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3917-25.
- Spracklen CN, Smith CJ, Saftias AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a metaanalysis. *Am J Epidemiol.* 2014;180(4):346-58.
- Mudd LM, Holzman CB, Catov JM, Senagore PK, Evans RW. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(6):726-35.
- Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecologica Scandinavica* 2010; 89: 700-4.
- Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine.* 2002;19(1):43-55.

23. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J*. 2002;16(11):1348-60.
24. Napoli C, Dármieno FP, Macini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100(11):2680-90.
25. Gunderson EP, Lewis CE, Murtaugh MA, Quesenberry CP, Smith West D, Sidney S. Long-term plasma lipid changes associated with a first birth: the coronary artery risk development in young adults study. *Am J Epidemiol*. 2004;159(11):1028-39.
26. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2969-89.
27. Assistência Pré-Natal - Manual de orientação. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia; 2016.
28. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
29. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL (Editors). *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington (DC): National Academies Press; 2009.
30. Pedreira CE, Pinto FA, Pereira SP, Costa ES. Padrões de peso ao nascimento por idade gestacional no Brasil. *An Acad Bras Ciênc*. 2011;83(2):619-25.
31. Jekel JK, Katz DL, Elmore JC, Wild DM. *Epidemiology, biostatistics and preventive medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 105-19.
32. Knowler WC. Screening for NIDDM: opportunities for detection, treatment, and prevention. *Diabetes Care*. 1994;17(5):445-50.
33. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
34. Lippi G, Albiero A, Montagnana N, Salvagno GL, Scevaralli S, Franchi M, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab*. 2007;53(3-4):173-7.
35. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasuncion MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res*. 1996;37(2):299-308.
36. Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA, Montelongo H, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In: Herrera E, Knopp RH. *Perinatal Biochemistry*. Washington: CRC Press; 1992. p. 19-52.
37. Farias DR, Franco-Sena AB, Vilela AA, Lepsch J, Mendes RH, Kac G. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort. *BJOG*. 2016;123(4):570-8.
38. Teófilo MM, Farias DR, Pinto TJ, Vilela AA, Vaz Idos S, Nardi AE, et al. HDL-cholesterol concentrations are inversely associated with Edinburgh Postnatal Depression Scale scores during pregnancy: results from a Brazilian cohort study. *J Psychiatr Res*. 2014;58:181-8.
39. Farias DR, Franco-Sena AB, Rebelo F, Schlüssel MM, Salles GF, Kac G, et al. Total cholesterol and leptin concentrations are associated with prospective changes in systemic blood pressure in healthy pregnant women. *J Hypertens*. 2014;32(1):127-34.
40. Santos-Weiss IC, Réa RR, Fadel-Picheth CM, Rego FC, Pedrosa Fde O, Gillery P, et al. The plasma logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is a predictor of low risk gestational diabetes in early pregnancy. *Clin Chim Acta*. 2013;418:1-4.
41. de Moura RR, Coelho AV, Balbino Vde Q, Crovella S, Brandão LA. Meta-analysis of Brazilian genetic admixture and comparison with other Latin America countries. *Am J Hum Biol*. 2015;27(5):674-80.
42. Frank ATH, Zhao B, Jose PO, Azar KM, Fortmann SP, Palaniappan LP. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation*. 2014;129(5):570-9.