

Marcadores séricos inflamatórios do 1º trimestre de gravidez como preditores do risco de desenvolvimento de Diabetes Gestacional

Ana Filipa Aguiar Pereira Soares

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Co-orientadora: Prof^a Doutora Sara Monteiro Morgado Dias Nunes

abril de 2021

Agradecimentos

Ao meu orientador, professor Doutor José Moutinho, por toda a orientação e ajuda na elaboração desta dissertação, assim como pela sua dedicação e motivação ao longo desta etapa.

À professora Dra. Sara Nunes, por ter aceitado coorientar esta investigação, assim como, pela sua disponibilidade, paciência e apoio na análise estatística.

Aos meus pais, por proporcionarem e incentivarem a concretização deste sonho, por todos os ensinamentos e valores que me transmitiram e pelo amor e apoio incondicional que me dão. Obrigada por serem o meu porto seguro.

Ao meu irmão, que apesar de todas as desavenças, sempre me apoiou e encorajou a fazer mais e melhor. És o meu maior orgulho.

Ao Francisco, pela paciência que teve nestes 6 anos, bem como, por todo o carinho, apoio e força que me deu.

Aos meus amigos, por todo o companheirismo, amizade, e pelos momentos memoráveis que partilhámos.

À minha querida tuna, C'a Tuna aos Saltos, por todos os bons momentos que levo comigo no coração.

Resumo

Introdução: Na gestação ocorrem várias alterações fisiológicas ao nível dos diferentes sistemas para que se consiga corresponder às necessidades materno-fetais que esta acarreta. A diabetes gestacional é uma das principais complicações decorrente destas alterações fisiológicas na gravidez, afetando cerca de 9,4% das grávidas em Portugal. Além do mais, foi também associada a outras complicações maternas, do parto e perinatais. Esta resistência à insulina causada pelo estado gravídico, está associada a um estado inflamatório subclínico, que poderá ser detetado antes do diagnóstico clínico de diabetes gestacional.

Objetivos: Este estudo pretende averiguar a associação entre marcadores inflamatórios no 1º trimestre e o risco de desenvolvimento de diabetes gestacional, bem como, determinar a sua prevalência, identificar fatores de risco associados ao seu desenvolvimento e avaliar os *outcomes* maternos, fetais e do parto que desta advêm.

Materiais e Métodos: Investigação do tipo observacional, transversal e retrospectivo, com recurso aos processos clínicos das grávidas e respetivos recém-nascidos que realizaram o parto entre 2015 e 2019 no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira. Foram incluídas 653 grávidas neste estudo, das quais se estabeleceram dois grupos: grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional e grupo de grávidas que não desenvolveram diabetes gestacional. A análise estatística foi efetuada através dos programas informáticos Microsoft Excel 365® e IBM SPSS Statistics 27.0®.

Resultados: A prevalência de diabetes gestacional entre os anos de 2015 e 2019, nesta amostra, foi cerca de 12,1%, onde 69,6% foi diagnosticada no 1º trimestre de gravidez. A média da idade materna foi mais elevada no grupo de grávidas com diabetes, assim como, o peso e o índice de massa corporal. Pelo contrário, o aumento de peso total na gravidez foi inferior neste grupo. Os ratios neutrófilos/linfócitos, plaquetas/linfócitos e índice inflamatório sistémico, não demonstraram associação com o desenvolvimento de diabetes na gravidez. *Outcomes* negativos maternos e fetais não foram relevantes no caso em estudo, exceto o facto de no grupo de grávidas com diabetes gestacional se verificar maior percentagem de recém-nascidos com baixo peso à nascença.

Conclusão: A análise dos ratios inflamatórios não mostrou prever um maior risco de diabetes gestacional, no entanto, a realização de estudos desta natureza torna-se fundamental, de modo a identificar precocemente mulheres predispostas a desenvolver diabetes na gravidez e, assim, agir preventivamente sobre os seus principais fatores de risco e fazer um melhor seguimento e controle das suas possíveis complicações.

Palavras-chave

Marcadores Inflamatórios; Diabetes Gestacional; 1º Trimestre; Gravidez; Diagnóstico.

Abstract

Introduction: During pregnancy, several physiological changes occur at the level of the different systems to make it possible for the maternal-fetal needs to be met. Gestational diabetes is one of the main complications resulting from these physiological changes in pregnancy, affecting about 9.4% of pregnant women in Portugal. In addition, it has also been associated with other maternal, childbirth and perinatal complications. This resistance to insulin caused by pregnancy, is associated with a subclinical inflammatory state, which can be detected before the clinical diagnosis of gestational diabetes.

Objectives: This study aims to investigate the association between inflammatory markers in the 1st trimester and the risk of developing gestational diabetes, as well as to determine its prevalence, to identify risk factors associated with gestational diabetes development and to evaluate possible maternal, fetal and childbirth outcomes deriving from this condition.

Materials and Methods: Observational, cross-sectional and retrospective investigation, assessing the clinical records of 653 women who gave birth between 2015 and 2019 at the Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, and their newborns. The pregnant women included in this study were divided in two groups: a group of women who developed gestational diabetes and a group of those who did not. Statistical analysis was performed using the Microsoft Excel 365[®] and IBM SPSS Statistics 27.0[®] software.

Results: The prevalence of gestational diabetes between the years 2015 and 2019, in this sample, was about 12.1%, of which 69.6% were diagnosed in the 1st trimester of pregnancy. The mean maternal age was higher in the group of pregnant women with diabetes, as was their weight and body mass index. On the other hand, the increase in total weight in pregnancy was lower in this group. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelets/lymphocytes ratio and systemic inflammatory index, showed no association with the development of diabetes in pregnancy. Negative maternal and fetal outcomes were not relevant in the case under study, except for the fact that in the group of pregnant women with gestational diabetes there is a higher percentage of newborns with low birth weight.

Conclusion: The analysis of the inflammatory ratios does not predict a greater risk of gestational diabetes. However, further studies in this subject are crucial to enhance early identification of pregnant women with a predisposition to diabetes, enabling a rapid intervention in preventing the main risk factors and a better follow-up and control of its possible complications.

Keywords

Inflammatory Markers; Gestational Diabetes; 1st Trimester; Pregnancy; Diagnosis.

Índice

1. Introdução	1
1.1 Objetivos do Estudo	2
2. Materiais e Métodos	3
2.1 Tipo de Estudo	3
2.2 Amostra em Estudo	3
2.3 Recolha de Dados	4
2.4 Análise Estatística	5
2.5 Comissão de Ética	5
3. Resultados	7
3.1 Parâmetros Sociodemográficos	7
3.2 Parâmetros Gestacionais	9
3.3 Análises de Rotina de 1º Trimestre	11
3.4 Ratios Inflamatórios	13
3.5 Parto	14
3.6 Recém-Nascido	15
4. Discussão	17
4.1 Limitações do Estudo	20
5. Conclusão	21
5.1 Perspetivas Futuras	22
6. Bibliografia	23
Anexos	27
Anexo I – Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira	29

Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição das grávidas pelo ano do parto e de acordo com o desenvolvimento de diabetes gestacional.....	7
Figura 2 - Distribuição das grávidas que desenvolveram diabetes gestacional pelo trimestre do seu diagnóstico.....	11
Figura 3 - Evolução da glicemia em jejum (mg/dl) no 1º e 2º trimestre de gravidez no grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional e no grupo de grávidas que não desenvolveram diabetes gestacional.....	12

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Valores médios dos parâmetros sociodemográficos no grupo de grávidas que não desenvolveram diabetes gestacional e no grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional.....	8
Tabela 2 – Valores médios de aumento de peso na gravidez no grupo de grávidas que não desenvolveram diabetes gestacional e no grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional.....	9
Tabela 3 – Caracterização das patologias desenvolvidas durante a gravidez na amostra em estudo.....	10
Tabela 4 – Valores médios dos resultados do hemograma de rotina de 1º trimestre.....	12
Tabela 5 – Valores médios no grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional e no grupo de grávidas que não desenvolveram diabetes gestacional em relação à relação neutrófilos/linfócitos, relação plaquetas/linfócitos e índice inflamatório sistêmico.....	13
Tabela 6 – Caracterização dos parâmetros relativos ao parto da amostra em estudo.....	14
Tabela 7 – Valores médios do comprimento fetal e perímetro cefálico à nascença no grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional e no grupo de grávidas que não desenvolveram diabetes gestacional.....	15
Tabela 8 – Caracterização das variáveis referentes ao recém-nascido.....	16

Lista de Acrónimos

APGAR	Índice de Apgar
β -hCG	β -gonadotrofina coriónica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
DP	Desvio padrão
DG	Diabetes gestacional
GDG	Grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional
GNDG	Grupo de grávidas que não desenvolveram diabetes gestacional
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IMC	Índice de massa corporal
PAPP-A	Proteína plasmática A associada à gravidez
PTGO	Prova de tolerância à glicose oral
RAI/EPD	Responsável de Acesso à Informação/Encarregado de Proteção de Dados
RN	Recém-nascidos
RNL	Relação neutrófilos/linfócitos
RPL	Relação plaquetas/linfócitos
SII	Índice inflamatório sistémico
T	Trimestre

1. Introdução

A grávida com o decorrer da gestação sofre várias alterações fisiológicas ao nível dos diferentes sistemas de modo a conseguir corresponder às necessidades maternas e fetais que esta acarreta. Muito frequentemente, estas alterações podem levar a complicações e afetar o desenrolar da gravidez.

Atualmente, uma das principais complicações na gravidez é a Diabetes Gestacional (DG), sendo a sua incidência em Portugal cerca de 9,4%.¹ A Diabetes Gestacional é um subtipo de diabetes caracterizada por uma intolerância anormal à glicose, diagnosticada pela primeira vez na gravidez.²

O estado gravídico induz uma resistência à insulina, que leva a um aumento da glicose no sangue e, conseqüentemente, a uma hiperinsulinemia.³ Esta resistência pode estar associada a um processo inflamatório crónico, importante no desenvolvimento e progressão da DG⁴, podendo ser detetado mesmo antes do seu diagnóstico clínico.⁵

Os principais fatores de risco que predisõem ao seu desenvolvimento são a idade materna avançada, a obesidade, antecedentes de DG em gravidezes prévias, história pessoal e/ou familiar de diabetes e a etnia (Africana, hispânica, indiana e asiática mais predisponentes que a caucasiana).^{3,6} História de abortos ou de nado-mortos, história de parto de um bebé macrossómico (peso ≥ 4000 g) e história de hipertensão essencial ou hipertensão relacionada com a gravidez, são outros fatores de risco que também podem estar associados à DG.⁷

A predisposição à DG foi, também, associada a outras complicações durante a gravidez, durante o parto e perinatais, de destacar: complicações hipertensivas, macrossomia fetal, parto traumático, nado-morto e, principalmente, risco de desenvolvimento materno e/ou fetal de diabetes mellitus tipo 2 no futuro.^{1,8} Portanto, torna-se essencial e evidente a deteção precoce de grávidas predispostas a desenvolver DG, de modo a realizar o seu adequado seguimento ao longo da gravidez, a instituir medidas preventivas e a fazer um melhor controle do aparecimento de complicações a que está associada.

Ao longo da vigilância na gravidez estão preconizados três momentos onde são realizados os rastreios analíticos recomendados na gravidez: o rastreio do 1º Trimestre (T) antes das 13 semanas, o rastreio do 2º T entre as 24 e as 28 semanas e o rastreio do 3º T entre as 32 e as 34 semanas.⁹

O rastreio de DG é efetuado nos rastreios de 1º e 2ºT, sendo esta diagnosticada quando: a glicémia em jejum no sangue na primeira consulta é ≥ 92 mg/dl e < 126 mg/dl, ou quando a prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com sobrecarga de 75g de glicose, realizada entre as 24 e as 28 semanas, é positiva, ou seja, glicémia plasmática em jejum ≥ 92 mg/dl, glicémia à 1 hora ≥ 180 mg/dl ou glicémia às 2 horas ≥ 153 mg/dl.¹⁰

1.1 Objetivos do Estudo

O propósito deste trabalho de investigação é:

- averiguar a associação entre os marcadores séricos inflamatórios, recolhidos no 1º trimestre de gravidez, e o risco de a grávida desenvolver DG durante a gestação;
- determinar a prevalência da diabetes gestacional na amostra;
- identificar os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DG;
- analisar o risco de complicações maternas, fetais e relacionadas com o parto, associado à diabetes na gravidez;
- Comparar os resultados obtidos entre o grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional (GDG) e o grupo de grávidas que não desenvolveram diabetes gestacional (GNDG).

2. Materiais e Métodos

2.1 Tipo de Estudo

A presente dissertação corresponde a um estudo observacional, transversal e retrospectivo. A amostra foi recolhida no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), tendo sido incluídos todos os partos entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019.

2.2 Amostra em Estudo

Este estudo teve como população alvo todas as grávidas e recém-nascidos (RN), em que o nascimento sucedeu entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, no CHUCB. Neste período de tempo houve um total de 2595 partos, sendo que 550 realizaram-se em 2015, 531 em 2016, 541 em 2017, 530 em 2018 e 443 em 2019.

Foram excluídas deste estudo um total de 1942 gestantes, sendo considerados como critérios de exclusão a gravidez gemelar (total de 28), gravidezes prévias (total de 1515), grávidas com diabetes prévia à gestação (total de 4) doenças prévias à gravidez que pudessem alterar os resultados do hemograma e dos ratios inflamatórios (total de 118), grávidas que não tenham iniciado vigilância da gravidez até às 13 semanas (total de 40) e a ausência de análises do 1º trimestre (total de 237), tendo sido incluídas um total de 653 grávidas.

Das 653 gestantes, cerca de 79 pertencem ao grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional (GDG), enquanto as restantes 574 grávidas correspondem ao grupo de grávidas que não desenvolveram diabetes gestacional (GNDG) durante a gravidez.

Foi considerada DG quando a glicémia ≥ 92 mg/dl e < 126 mg/dl nas análises de rotina de 1º trimestre ou quando o resultado da PTGO, nas análises de 2º trimestre, apresentasse uma glicémia plasmática em jejum ≥ 92 mg/dl, uma glicémia após 1 hora ≥ 180 mg/dl ou uma glicémia após 2 horas ≥ 153 mg/dl.

2.3 Recolha de Dados

Para a recolha de dados desta dissertação foi efetuada uma análise das listas dos processos clínicos dos RN que nasceram no CHUCB entre os anos de 2015 e 2019. Através destas listas obteve-se o número dos processos clínicos das respetivas grávidas que realizaram o parto num destes 5 anos. Foi então possível consultar, com recurso ao SClínico Hospitalar, todos os processos clínicos das gestantes e respetivos RN cujo parto decorreu neste período de tempo. Durante a recolha e tratamento dos dados foi assegurada a sua confidencialidade e privacidade.

Com base na consulta dos processos clínicos maternos e neonatais foram então analisadas e recolhidas diversas variáveis referentes ao período pré-concepcional, pré-natal e perinatal. Dos processos das grávidas foram analisados os seguintes parâmetros:

- Sociodemográficos: ano do parto, idade materna, peso antes de engravidar, altura, índice de massa corporal (IMC) antes de engravidar.
- Antecedentes Pessoais: doenças prévias à gravidez.
- Antecedentes Obstétricos: paridade e abortos em gestações anteriores.
- Gravidez: número de fetos na gravidez, aumento ponderal total na gravidez, patologias que surgiram durante a gravidez, idade gestacional no momento de diagnóstico da diabetes gestacional.
- Parto: idade gestacional no momento do parto, tipo de parto, apresentação fetal no momento do parto.
- Análises de rotina do 1º trimestre: glicémia em jejum, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas.
- Análises de rotina do 2º trimestre: PTGO.
- Inflamatórios: relação neutrófilos/linfócitos (RNL), relação plaquetas/linfócitos (RPL) e índice inflamatório sistémico (SII)

Relativamente às variáveis dos RN, foi tido em conta:

- Comprimento fetal à nascença
- Perímetro cefálico à nascença
- Peso à nascença
- Género
- Índice de Apgar (APGAR) ao 1º, 5º e 10º minuto

2.4 Análise Estatística

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com recurso aos programas informáticos Microsoft Excel 365® e IBM SPSS Statistics 27.0®, tendo sido considerado um nível de significância de 5%.

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis, que consistiu no cálculo da média e do desvio padrão (DP) para as variáveis quantitativas, e da frequência relativa e absoluta para as qualitativas.

Recorreu-se a alguns testes no âmbito da inferência estatística, tal como o teste do Qui-quadrado ou, em alternativa, o teste Exato de Fisher, sempre que 20% ou mais das células apresentavam uma frequência esperada inferior a 5, de modo a verificar a associação entre os dois grupos em estudo e as diversas variáveis categóricas.

Outro teste também utilizado no tratamento de dados foi o teste de Mann-Whitney, com o intuito de verificar a existência de diferenças significativas entre o GDG e o GNDG.

2.5 Comissão de Ética

Para a concretização desta investigação foi solicitada a autorização ao Conselho Administrativo do CHUCB, ao Responsável de Acesso à Informação/Encarregado de Proteção de Dados (RAI/EPD) do CHUCB, à Comissão de Ética do CHUCB (Anexo 1) e ao Departamento de Saúde da Criança e da Mulher do CHUCB, com parecer favorável à sua realização.

3. Resultados

3.1 Parâmetros Sociodemográficos

Das 653 grávidas investigadas entre os anos de 2015 e 2019 no CHUCB, 574 não desenvolveram diabetes gestacional, e 79 desenvolveram diabetes gestacional durante a gravidez, perfazendo desta forma cerca de 12,1% do total das grávidas.

Analisando os diferentes anos, verifica-se que a prevalência de DG no ano de 2015 foi cerca de 12.1% (17 das 141 gestações), em 2016 foi de 16.2% (22 das 136 gestações), no ano de 2017 de 12.2% (17 das 139 gestações), em 2018 rondou os 9.9% (14 das 141 gestações), e por fim em 2019 foi de cerca 9.4% (9 das 96 gestações) (Figura 1).

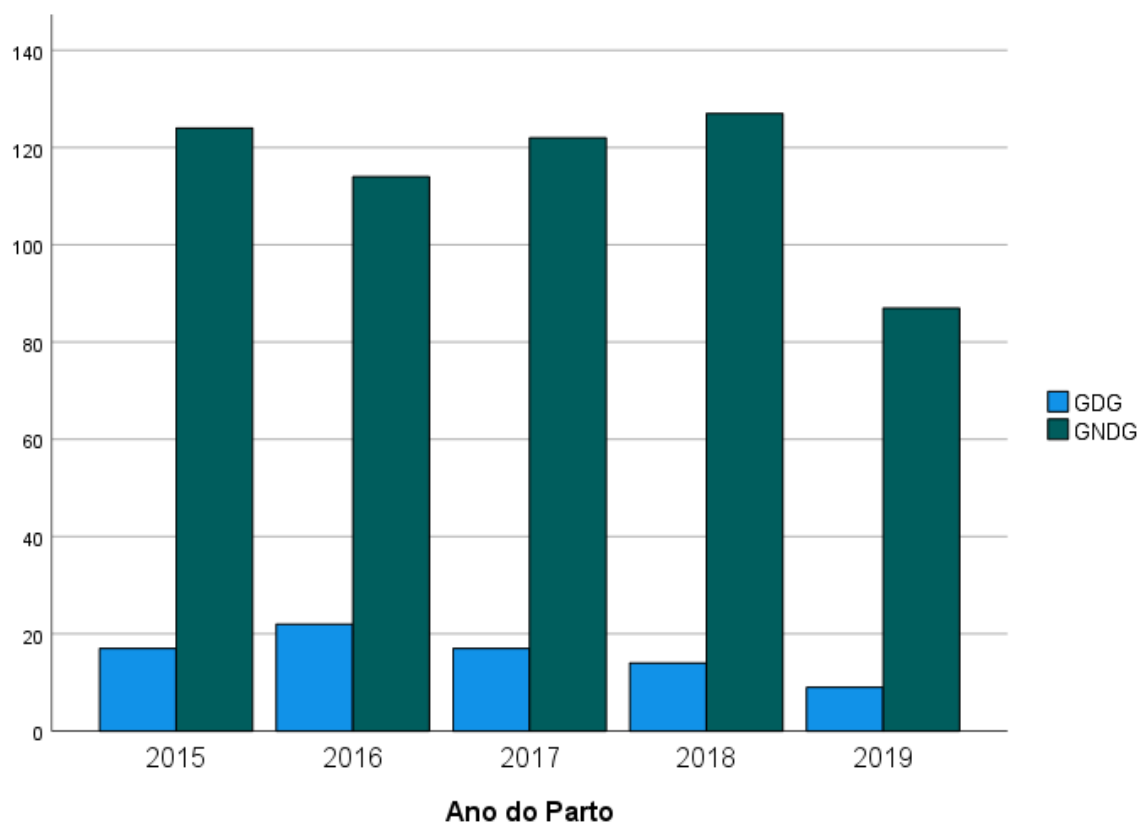


Figura 1 – Distribuição das grávidas pelo ano do parto e de acordo com o desenvolvimento de DG.

As variáveis sociodemográficas idade materna, altura, peso pré-concepcional e índice de massa corporal pré-concepcional, que nos permitem caracterizar a amostra em análise, encontram-se detalhadas na Tabela 1.

Em relação à idade materna, a idade mínima da amostra é 14 anos e a máxima de 46 anos, sendo a média de idade das gestantes em estudo de 29,3 anos com um DP de 4,9 anos. Com a análise da Tabela 1, constata-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos GNDG e GDG no que concerne à idade materna ($p\text{-value}=0,020$), sendo a idade superior no grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional durante a gravidez com uma média de 30,5 anos ($\pm 4,7$ anos).

Relativamente à altura das gestantes, a média entre o GNDG e o GDG é idêntica, pelo que não se evidencia qualquer diferença entre os dois grupos ($p\text{-value}=0,591$).

Tabela 1 – Valores médios dos parâmetros sociodemográficos no GNDG e no GDG.

Variável	Média \pm DP		<i>p-value</i>
	GNDG	GDG	
Idade Materna (anos)	29,1 \pm 4,9	30,5 \pm 4,7	0,020*
Altura (metros)	1,62 \pm 0,06	1,62 \pm 0,06	0,591*
Peso pré-concepcional (Kg)	62,2 \pm 11,7	66,3 \pm 14,0	0,013*
IMC pré-concepcional (Kg/m ²)	23,7 \pm 4,1	25,0 \pm 4,9	0,096*

*Teste de Mann-Whitney

Com base na tabela anterior, pode-se observar que o peso das grávidas antes da gestação foi em média superior no grupo de grávidas que desenvolveram DG comparativamente com o grupo que não teve DG durante a gravidez. Assim, pelo teste de Mann-Whitney, verifica-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em análise no que respeita ao peso antes da gestação ($p\text{-value}=0,013$).

Tendo em conta o IMC pré-concepcional, não se evidencia uma relação estatisticamente significativa com a DG ($p\text{-value}=0,096$), no entanto, parece haver uma tendência para a relação entre estas variáveis, destacando-se o facto de a média do GDG ser de 25 Kg/m², e assim, superior à média do GNDG que corresponde a 23,7 Kg/m².

3.2 Parâmetros Gestacionais

Na tabela 2 encontra-se a comparação entre os grupos em estudo no que concerne ao aumento de peso durante o período gestacional.

Tabela 2 – Valores médios de aumento de peso na gravidez no GNDG e no GDG.

Variável	Média ± DP		<i>p-value</i>
	GNDG	GDG	
Aumento ponderal total na gravidez (Kg)	11,1 ± 4,4	8,9 ± 5,3	0,002*

*Teste de Mann-Whitney

O aumento de peso nas grávidas em estudo foi em média 10,8 Kg com um desvio padrão de 4,5 Kg. Analisando a média entre ambos os grupos, verifica-se que estas diferem, sendo a média do GDG inferior à do GNDG, existindo uma relação estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,002$) entre o desenvolvimento de diabetes gestacional e o menor ganho de peso durante a gravidez.

Outras doenças desenvolvidas durante a gravidez na amostra em estudo encontram-se descritas na Tabela 3.

Relativamente ao desenvolvimento de anemia durante a gravidez, foram contabilizadas um total de 16 grávidas, sendo que destas 12,5% desenvolveram DG.

Quanto ao hipotireoidismo, de um total de 653 grávidas em estudo, foram diagnosticadas apenas 7 gestantes para esta patologia, e destas 28,6% desenvolveram DG em concomitância.

Em relação à trombocitopenia, verificou-se que 29 das grávidas apresentaram trombocitopenia no decorrer da gravidez e que 4 destas (13,8%) também desenvolveram diabetes gestacional.

No que concerne à hipertensão gestacional, foi a doença com maior prevalência para além da DG, diagnosticada em cerca de 5,2% das mulheres em estudo. De entre este grupo de grávidas, 14,7% registaram em simultâneo diabetes no desenrolar da gravidez.

Do grupo de 15 grávidas que desenvolveram pré-eclâmpsia durante a gestação, salienta-se que nenhuma destas apresentou diabetes gestacional.

Tabela 3 – Caracterização das patologias desenvolvidas durante a gravidez na amostra em estudo.

Variável	Total		GNDG		GDG		<i>p-value</i>
	N	Porcentagem	N	Porcentagem	N	Porcentagem	
Anemia							
• Sim	16	2,5%	14	87,5%	2	12,5%	1,000**
• Não	637	97,5%	560	87,9%	77	12,1%	
Hipotiroidismo							
• Sim	7	1,1%	5	71,4%	2	28,6%	0,203**
• Não	646	98,9%	569	88,1%	77	11,9%	
Trombocitopenia							
• Sim	29	4,4%	25	86,2%	4	13,8%	0,770**
• Não	624	95,6%	549	88%	75	12%	
Hipertensão Gestacional							
• Sim	34	5,2%	29	85,3%	5	14,7%	0,590**
• Não	619	94,8%	545	88%	74	12%	
Pré-Eclâmpsia							
• Sim	15	2,3%	15	100%	0	0%	0,237**
• Não	638	97,7%	559	87,6%	79	12,4%	

**Teste Exato de Fisher

Analisando estas variáveis, não se obteve, pelo Teste Exato de Fisher, qualquer associação entre a anemia, hipotiroidismo, trombocitopenia, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia e a diabetes gestacional ($p > 0,05$).

3.3 Análises de Rotina de 1º Trimestre

Como já referido, do total de 653 grávidas envolvidas neste estudo, 79 desenvolveram diabetes durante a gravidez.

Dentro deste GDG, 55 das gestantes foram diagnosticadas com DG no 1º trimestre de gravidez, isto é, até às 13 semanas estas grávidas apresentaram uma glicémia em jejum ≥ 92 mg/dl e < 126 mg/dl. As restantes 24 grávidas foram diagnosticadas entre as 24 e as 28 semanas, correspondendo ao 2º trimestre da gravidez, através da PTGO (Figura 2).

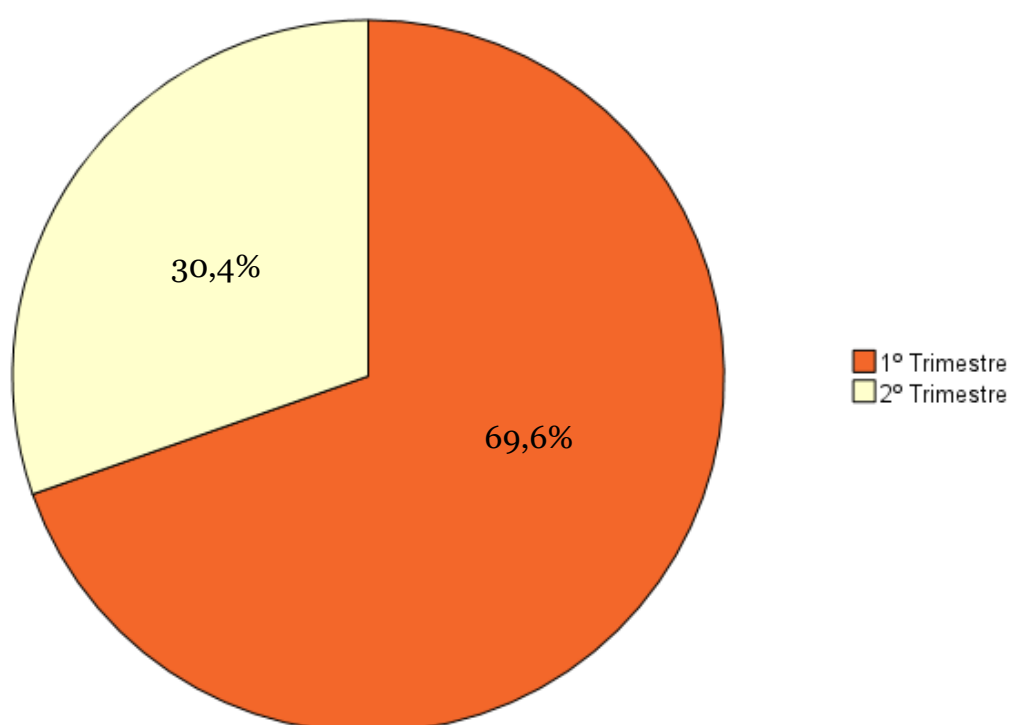


Figura 2 – Distribuição das grávidas que desenvolveram DG pelo trimestre do seu diagnóstico.

Na Figura 3 estão representadas as médias dos valores da glicémia em jejum e a sua evolução do 1º para o 2º T de gravidez, para ambos os grupos, GDG e GNDG.

Observa-se, desde o 1º trimestre, valores significativamente mais baixos para o grupo que não desenvolveu diabetes gestacional, assim como, uma tendência para estes valores diminuírem do 1º para o 2º trimestre, tanto no grupo que desenvolveu DG como no grupo que não desenvolveu. Também é possível evidenciar que há um declínio da glicemia em jejum, em média, superior no grupo de grávidas diabéticas comparativamente com as não diabéticas.

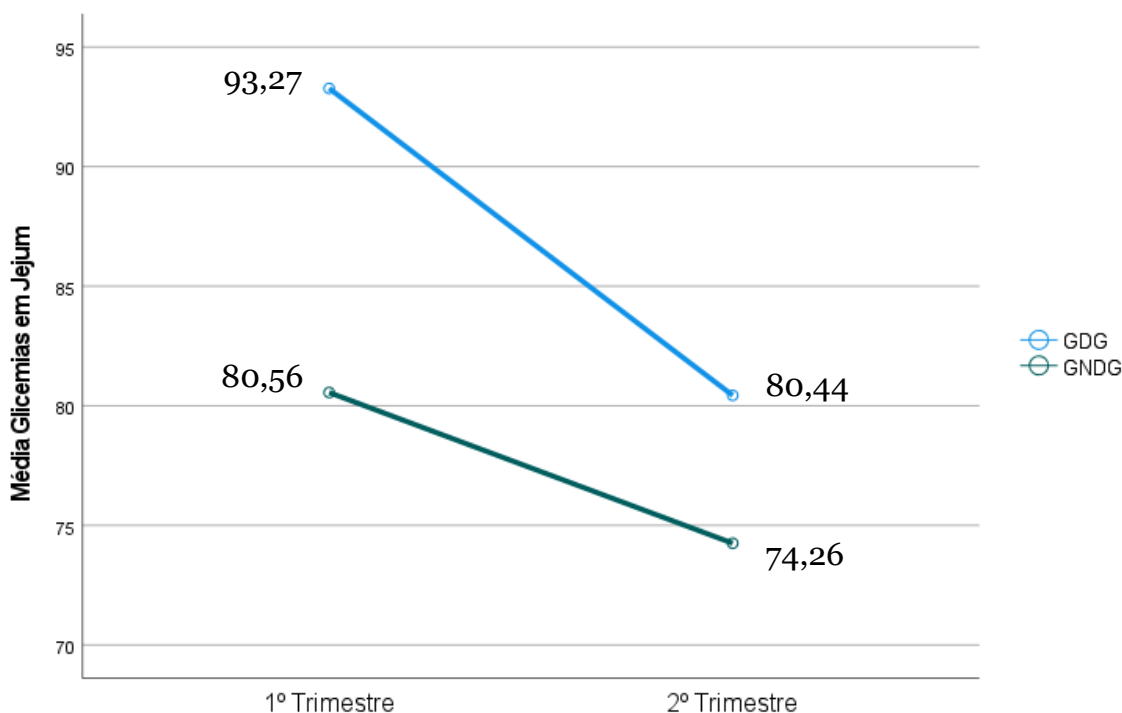


Figura 3 – Evolução da glicemia em jejum (mg/dl) no 1º e 2º trimestre de gravidez no GDG e no GNDG.

Analisando a tabela 4, onde estão descritos os resultados do hemograma das gestantes em estudo, verifica-se que a média de valores da hemoglobina e linfócitos são inferiores no GDG quando comparados com os valores médios do GNDG. Porém, estes valores são muito próximos pelo que não foi possível encontrar relação entre as variáveis hemoglobina e linfócitos com o desenvolvimento de diabetes durante a gestação ($p\text{-value}=0,381$ e $p\text{-value}=0,953$, respetivamente).

Tabela 4 – Valores médios dos resultados do hemograma de rotina de 1º trimestre.

Variável	Média ± DP		p-value
	GNDG	GDG	
Hemoglobina (g/dL)	13,08 ± 0,87	12,94 ± 1,00	0,381*
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	8,62 ± 2,03	8,90 ± 1,73	0,161*
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	5,61 ± 1,71	5,82 ± 1,33	0,129*
Linfócitos (x10 ⁹ /L)	2,24 ± 0,70	2,23 ± 0,63	0,953*
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	224,84 ± 51,85	225,78 ± 52,48	0,944*

*Teste de Mann-Whitney

De modo semelhante, não se evidenciou relação entre o desenvolvimento de DG e os valores de leucócitos, neutrófilos e plaquetas ($p\text{-value}=0,161$, $p\text{-value}=0,129$ e $p\text{-value}=0,944$, respetivamente), pois os valores das médias entre os grupos em estudo demonstraram-se bastante sobreponíveis, apesar de serem superiores no GDG.

3.4 Ratios Inflamatórios

Através dos resultados do hemograma de rotina de 1º trimestre das grávidas, foram analisados os ratios inflamatórios neutrófilos/linfócitos, plaquetas/linfócitos e índice inflamatório sistémico (Tabela 5).

Tabela 5 – Valores médios no GDG e no GNDG em relação à RNL, RPL e SII.

Variável	Média ± DP		<i>p-value</i>
	GNDG	GDG	
Ratio Neutrófilos/Linfócitos	2,66 ± 1,01	2,81 ± 1,03	0,109*
Ratio Plaquetas/Linfócitos	106,6 ± 33,2	108,6 ± 40,3	0,951*
Índice Inflamatório Sistémico	595,7 ± 272,0	624,2 ± 265,0	0,209*

*Teste de Mann-Whitney

Analisando e comparando as médias do RNL entre os dois grupos em estudo, verifica-se que esta é mais elevada no grupo de grávidas que desenvolveram diabetes gestacional. Contudo, pelo teste de Mann-Whitney, não se evidenciou relação com o desenvolvimento de diabetes na gravidez ($p\text{-value}=0,109$).

Com base na Tabela 5, pode-se observar que não existe relação estatisticamente significativa entre o RPL e o desenvolvimento de diabetes gestacional ($p\text{-value}=0,951$), sendo os valores médios entre o GDG e o GNDG bastante sobreponíveis.

Relativamente ao SII, é possível constatar que é em média superior no grupo de grávidas que desenvolveram DG comparativamente com o grupo que não teve DG durante a gravidez. No entanto, não se observou uma relação significativa entre esta variável e o desenvolvimento de diabetes durante a gestação ($p\text{-value}=0,209$). Este rácio foi calculado através de $(\text{Neutrófilos} \times \text{Plaquetas}) / \text{Linfócitos}$.

3.5 Parto

Na tabela 6 encontram-se resumidos os dados referentes ao parto das gestantes em estudo.

Cerca de 57,3% das grávidas analisadas tiveram um parto distócico, sendo que destas, 13,4% pertencem ao grupo de grávidas que desenvolveram diabetes durante a gravidez. Todavia, o teste do qui-quadrado não demonstrou associação entre a diabetes gestacional e o tipo de parto ($p\text{-value}=0,177$).

Tabela 6 – Caracterização dos parâmetros relativos ao parto da amostra em estudo.

Variável	Total		GNDG		GDG		<i>p-value</i>
	N	Porcentagem	N	Porcentagem	N	Porcentagem	
Tipo de Parto							
• Eutócico	279	42,7%	250	89,6%	29	10,4%	0,177***
• Distócico – Cesariana	260	39,8%	221	85%	39	15%	
• Distócico - Instrumentalizado	114	17,5%	103	90,4%	11	9,6%	
Apresentação Fetal							
• Cefálica	596	92,1%	525	88,1%	71	11,9%	0,614***
• Pélvica	47	7,3%	40	85,1%	7	14,9%	
• Transversal	4	0,6%	3	75%	1	25%	
Idade Gestacional na Altura do Parto (semanas)							
• <37	38	5,8%	31	81,6%	7	18,4%	0,205**
• [37-42[615	94,2%	543	88,3%	72	11,7%	

***Teste do Qui-Quadrado

**Teste Exato de Fisher

Em relação à apresentação do feto no parto, não foi possível identificar um risco acrescido por parte do GDG ($p\text{-value}=0,614$). Em ambos os grupos em estudo foi mais frequente a apresentação cefálica, correspondendo a 92,4% no GNDG e a 89,9% no GDG.

Analisando a idade gestacional na altura do parto, resultaram em parto pré-termo (<37 semanas) 38 das gestações, onde 18,4% correspondem ao GDG. Também não foi possível associar a diabetes gestacional com o maior risco de parto prematuro ($p\text{-value}=0,205$).

3.6 Recém-Nascido

Na tabela 7 e 8 estão resumidas as variáveis referentes aos RN das gestantes em análise.

Tabela 7 – Valores médios do comprimento fetal e perímetro cefálico à nascença no GDG e no GNDG.

Variável	Média ± DP		<i>p-value</i>
	GNDG	GDG	
Comprimento Fetal (cm)	48,4 ± 1,9	48,0 ± 2,1	0,179*
Perímetro Cefálico (cm)	34,1 ± 1,4	33,8 ± 1,5	0,264*

*Teste de Mann-Whitney

Em relação aos parâmetros comprimento fetal e perímetro cefálico, não se obteve uma relação estatisticamente significativa entre estas variáveis e a diabetes gestacional ($p\text{-value}=0,179$ e $0,264$, respetivamente).

De igual modo, pelo Teste do Qui-quadrado, não se demonstrou influência do género do RN no desenvolvimento de diabetes gestacional ($p\text{-value}=0,328$), nem qualquer associação significativa entre a DG e o APGAR ao 1º minuto e 5º minuto, pelo Teste Exato de Fisher ($p\text{-value}=0,376$ e $1,000$, respetivamente).

Em relação ao peso à nascença do recém-nascido, existe uma maior percentagem de RN com baixo peso, isto é, inferior a 2,5Kg (23,4%), no grupo de grávidas que desenvolveram DG na gestação. Assim, pelo teste do Qui-quadrado, verifica-se uma associação estatisticamente significativa entre a diabetes gestacional e o risco do RN nascer com baixo peso ($p\text{-value}=0,047$).

Tabela 8 – Caracterização das variáveis referentes ao recém-nascido.

Variável	Total		GNDG		GDG		p-value
	N	Percentagem	N	Percentagem	N	Percentagem	
Peso à Nascimento (Kg)							
• <2,5	47	7,2%	36	76,6%	11	23,4%	0,047***
• [2,5-4[598	91,6%	531	88,8%	67	11,2%	
• ≥4	8	1,2%	7	87,5%	1	12,5%	
Género do RN							
• Feminino	323	49,5%	288	89,2%	35	10,8%	0,328***
• Masculino	330	50,5%	286	86,7%	44	13,3%	
APGAR ao 1º minuto							
• <3	3	0,5%	2	66,7%	1	33,3%	0,376**
• [3-7[61	9,3%	53	86,9%	8	13,1%	
• ≥7	589	90,2%	519	88,1%	70	11,9%	
APGAR ao 5º minuto							
• [3-7[3	0,5%	3	100%	0	0%	1,000**
• ≥7	649	99,5%	571	88%	78	12%	

***Teste do Qui-Quadrado

**Teste Exato de Fisher

4. Discussão

Como já foi referido na “Introdução”, e segundo o estudo de Ferreira AF *et al* publicado na revista *Ata Médica Portuguesa*, a prevalência de DG em Portugal é cerca de 9,4%, mostrando uma tendência para aumentar com o passar dos anos.¹ As novas evidências da *Federação Internacional de Diabetes (IDF)* no ano de 2019, demonstraram que a DG afeta cerca de 13,2% das grávidas em todo o mundo, e que, comparativamente com o último estudo realizado em 2017, a prevalência mundial desta complicação gravídica diminuiu.^{11,12} O presente estudo determinou uma prevalência de diabetes na gravidez, entre 2015 e 2019, de 12,1%, sendo um valor superior ao artigo supracitado referente a Portugal que envolveu grávidas com parto entre os anos de 2008 e 2015, porém inferior aos resultados obtidos pela IDF em 2019. Em relação à evolução da prevalência da DG, verifica-se que existiu uma diminuição de 2015 para 2019, sendo que no ano de 2019 atingiu uma prevalência de 9,4%, a mais baixa dos 5 anos que foram analisados.

No que concerne aos fatores maternos pré-gestacionais foi possível evidenciar diferenças entre o GDG e o GNDG. De facto, no GDG a média de idades foi superior ao GNDG, pelo que existe uma relação entre o aumento da idade materna e o risco de desenvolver DG. Estes resultados vão de acordo com a literatura já existente, tal como o estudo de Frick AP e Massa AC *et al*, que relaciona o risco de diabetes na gravidez com a idade materna avançada.^{6,13} Outro estudo que também corrobora esta evidência é o artigo de Li Y *et al*, publicado no jornal *Diabetes Research and Clinical Practice* em 2021, onde refere que o risco de DG aumenta linearmente com as sucessivas classes de idade.¹⁴

A obesidade e o excesso de peso são considerados como um estado de inflamação crónica subclínica, que pode levar ao aumento da resistência à insulina, a este fator associa-se a gravidez que, por si, também constitui um estado inflamatório que pode levar a esta resistência insulínica e, conseqüentemente, a uma hiperglicemia.^{3,4,15} Em relação ao peso pré-concepcional, constata-se que, no presente estudo, existe uma relação entre maior peso e o risco de desenvolver DG, porém, não se encontraram estudos que descrevam esta associação. Pelo contrário, o IMC pré-concepcional demonstrou ser, de acordo com a literatura, um fator de risco importante no desenvolvimento de diabetes, sendo que mulheres com IMC pré-gestacional ≥ 25 Kg/m² estão mais predispostas ao seu desenvolvimento.^{6,16} No estudo apresentado, verifica-se que a média do IMC no GDG é cerca de 25 Kg/m², todavia, apesar de se

encontrar na faixa do excesso de peso e, assim, estar de acordo com a bibliografia, não foi possível relacionar a variável IMC com o desenvolvimento de DG, contudo, de notar que parece existir uma tendência para a relação entre estas variáveis.

Em relação ao aumento ponderal adequado durante a gestação, este depende do IMC pré-gestacional de cada grávida.⁹ Uma vez que a média de IMC do GDG é de 25 Kg/m², e tendo em conta *O Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco*, seria de esperar neste grupo um aumento de peso entre os 7 e os 11,5 Kg.⁹ Analisando os resultados do presente estudo, verifica-se que o GDG teve um aumento de peso médio de 8,9Kg, estando por isso dentro do valor esperado para este grupo, além disso, comparativamente com o GNDG, teve um menor aumento ponderal durante a gravidez, possivelmente atribuído a uma dieta mais saudável e equilibrada e a um aumento da atividade física, ou até, devido ao tratamento médico da DG. A bibliografia em relação a este tema não é concordante, segundo o estudo de Viecceli C *et al* e o estudo de McDowell M *et al*, os grupos de grávidas com DG apresentaram um aumento ponderal superior ao expectável pelas guidelines^{17,18}, já pelo estudo de Hung TH *et al*, as grávidas que ganharam peso inferior ao adequado, teriam maior probabilidade de serem diabéticas durante a gravidez.¹⁹

Em relação a outras complicações desenvolvidas durante a gravidez nesta investigação, como a anemia, hipotiroidismo, trombocitopenia, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, nenhuma demonstrou estar associada com a DG. Contudo, de destacar que segundo a bibliografia, a presença de anemia durante a gravidez representou um menor risco para o desenvolvimento de DG,^{20,21} pelo contrário, o hipotiroidismo gestacional revelou estar associado a um maior risco de diabetes na gestação.^{22,23} A hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia são das complicações mais bem documentadas e frequentes em grávidas que desenvolvem DG.^{15,24,25} Em relação à trombocitopenia, não se encontraram estudos associados à DG, pelo que será necessário proceder a mais investigações neste âmbito.

Nesta investigação, a maioria das grávidas teve o diagnóstico de DG no 1º trimestre de gravidez (69,6%) e evidenciou-se uma diminuição da média da glicémia em jejum do 1º para o 2º trimestre em ambos os grupos analisados, porém, sendo a média sempre superior no GDG. Muito possivelmente, esta diminuição de glicémia do 1º para o 2º trimestre é justificada pela alteração da dieta e estilo de vida diário de cada grávida, ou até mesmo com recurso a medicação necessária para manter um bom controlo glicémico.

Tendo em conta os valores médios dos resultados obtidos no hemograma de rotina de 1º trimestre, referentes à hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas, não foi possível verificar uma relação entre estes e o surgimento de diabetes na gravidez. No entanto, existem já alguns estudos que mostram uma possível associação entre o aumento dos valores das variáveis hemoglobina, leucócitos, linfócitos ou plaquetas e o maior risco para o desenvolvimento de DG^{5,26,27} pelo que seria interessante desenvolver mais investigações de modo a comprovar estas alterações.

Sendo a gravidez considerada uma condição inflamatória subclínica,¹⁵ um dos principais objetivos desta investigação foi verificar se existe uma associação entre os marcadores inflamatórios obtidos no 1º trimestre de gravidez e o risco de desenvolver DG. Segundo os estudos de Fashami MA *et al* e o estudo de Yilmaz H *et al*, parece existir uma forte associação entre o desenvolvimento de diabetes na gravidez e o aumento dos ratios neutrófilos-linfócitos e plaquetas-linfócitos.^{5,28} Pelos resultados obtidos neste estudo, não se conseguiu comprovar qualquer relação entre os rácios inflamatórios e o desenvolvimento de diabetes, estando de acordo com o estudo de Sargin MA *et al* que, de igual forma, não revelou qualquer associação entre estas variáveis inflamatórias e a DG.²⁹ Outros estudos têm vindo a ser feitos, com a mesma finalidade, mas utilizando outros marcadores inflamatórios, tais como, interleucina 6, fator de necrose tumoral- α e leptina, ou até a β -gonadotrofina coriônica (β -hCG) e a proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A).^{15,30,31} Estes estudos têm obtido resultados relevantes que demonstram uma associação entre estes marcadores e a DG. Sendo uma complicação na gravidez tão prevalente torna-se essencial a sua prevenção e diagnóstico precoce, pelo que mais estudos relacionados com esta temática são necessários e importantes.

Relativamente ao tipo de parto nas grávidas pertencentes a este estudo, verifica-se que a maioria (57,3%) teve um parto distócico, sendo que 69,5% destes partos distócicos são por cesariana, todavia, não se demonstrou relevância estatisticamente significativa entre a DG e o tipo de parto nas grávidas em estudo. Este resultado não vai de acordo com a literatura, uma vez que está descrito que grávidas com DG têm mais probabilidade de realizar o parto por cesariana, muitas vezes associado a outras complicações, tal como a distócia de ombros.^{3,15,32} Em relação à idade gestacional no momento do parto, segundo a literatura, existe uma maior probabilidade de parto pré-termo nas grávidas que desenvolvem DG durante a gravidez, também associado a outras complicações que a diabetes possa causar, como polidrâmnios,^{3,15,32} no entanto, nesta investigação, apesar de 18,4% dos RN do GDG serem pré-termo, não foi possível associar a DG e a sua influência na altura do parto.

No que concerne às variáveis analisadas no recém-nascido, os valores de comprimento fetal e o perímetro cefálico foram bastante semelhantes entre o GDG e o GNDG, pelo que se verifica que não existe influência da DG nestes dois parâmetros do RN. De igual modo, o género do RN não demonstrou ter influência no desenvolvimento de DG na grávida. De facto, não se encontraram estudos que associem estas variáveis fetais como fatores de risco ou *outcomes* na DG.

Segundo a literatura, a macrossomia é definida como um peso excessivo à nascença, normalmente $\geq 4000\text{g}$, e constitui uma complicação da DG bem documentada e bastante comum nos recém-nascidos.^{15,32,33} No presente estudo, verificou-se uma maior percentagem de RN (23,4%) com baixo peso à nascença no grupo de grávidas com DG, não estando este achado, então, de acordo com os atuais registos bibliográficos.

Em relação ao APGAR avaliado ao 1º e 5º minuto de vida do RN, verifica-se que não existe uma associação entre a DG e o valor obtido a cada minuto no APGAR, o que vai de encontro com o estudo de Yeagle KP *et al*, que de igual forma não associou a diabetes na gravidez com o APGAR do RN à nascença.³⁴

4.1 Limitações do Estudo

No presente estudo foram identificadas algumas limitações, sendo uma das principais a tipologia de estudo, pois trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo. De facto, devido a ter sido baseado em registos clínicos elaborados por terceiros, leva a que dados possivelmente recolhidos, mas não registados nos processos clínicos das grávidas, poderão ter comprometido os resultados obtidos e, consequentemente, as conclusões do estudo, uma vez que não foi possível recolher, na sua totalidade, todas as informações necessárias à investigação. Por outro lado, sendo um estudo transversal, não é possível atribuir relações causais às associações que resultaram deste estudo.

Outra limitação encontrada foi o facto de a população de grávidas restringir-se àquelas em que o parto ocorreu no CHUCB, levando a que os resultados obtidos não sejam representativos da atual situação em Portugal. Além disso, o facto de os critérios de exclusão serem muito restritivos, restringe a amostra desta investigação apenas a grávidas saudáveis ou com um reduzido número de co-morbilidades.

5. Conclusão

Das 653 grávidas investigadas entre os anos de 2015 e 2019 no CHUCB, 12,1% desenvolveram diabetes na gravidez. Estatisticamente, as grávidas com DG, apresentaram maior idade materna, maior peso e, assim, maior IMC.

A DG foi diagnosticada no 1º trimestre de gravidez em 69,6% das grávidas diabéticas. O seu diagnóstico precoce possibilitou uma maior vigilância da gravidez e, conseqüentemente, implementação de medidas preventivas, tais como, modificações nos estilos de vida e educação para a saúde. Com este maior controlo, salienta-se o facto deste grupo de grávidas ter tido, no presente estudo, um menor ganho de peso durante a gravidez.

Neste estudo, também se verifica a não associação da DG com alguns *outcomes* materno-fetais relevantes, o que não está de acordo com o descrito na literatura, que evidencia uma associação da DG com a hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, parto pré-termo e parto distócico por cesariana.

Contrariamente ao descrito pela literatura, a DG, neste estudo, foi associada a uma maior probabilidade de baixo peso à nascença.

Apesar da resistência à insulina predispor a um estado inflamatório na gravidez, a análise dos ratios inflamatórios, no presente estudo, não mostrou prever um maior risco de DG.

Conclui-se também que a realização de estudos neste âmbito torna-se fundamental, de modo a identificar precocemente mulheres predispostas a desenvolver diabetes na gravidez e, assim, agir preventivamente sobre os principais fatores de risco, promovendo um estilo de vida saudável e fazendo um melhor seguimento e controle das suas possíveis complicações.

5.1 Perspetivas Futuras

Sendo a DG uma complicação na gravidez tão frequente torna-se pertinente detetar precocemente os fatores de risco que influenciam esta condição, assim como outros indicadores que levam à deteção atempada de grávidas predispostas à diabetes, de modo a prevenir a sua evolução. Assim, é essencial, no futuro, averiguar a incidência da diabetes na gravidez, com o propósito de apurar a eficácia de uma abordagem preventiva e precoce nestas grávidas.

Relativamente aos *outcomes* associados à DG, destaca-se a necessidade de mais investigações que apresentem uma população mais numerosa, assim como novas variáveis e critérios de exclusão mais refinados, que possam indicar grávidas em risco de desenvolver diabetes na gravidez.

6. Bibliografia

1. Ferreira AF, Silva CM, Antunes D, Sousa F, Lobo AC, Moura P. Gestational diabetes mellitus: Is There an Advantage in Using the Current Diagnostic Criteria? *Acta Med Port* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 14];31(7-8):416-424. Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/10135>
2. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Consenso "Diabetes Gestacional": Atualização 2017. *Revista Portuguesa de Diabetes* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 14];12(1):24-38. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/rpd-marco-2017/>
3. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015 Jan;36(4):399-406. doi:10.15537/smj.2015.4.10307
4. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Nov;11:S127-S131. doi:10.1016/j.dsx.2016.12.021
5. Fashami MA, Hajian S, Afrakhteh M, Khoob MK. Is there an association between platelet and blood inflammatory indices and the risk of gestational diabetes mellitus?. *Obstet Gynecol Sci*. 2020 Feb 24;63(2):133-140. doi:10.5468/ogs.2020.63.2.133
6. Massa AC, Rangel R, Cardoso M, Campos A. Gestational Diabetes and the New Screening Test's Impact. *Acta Med Port* [Internet]. 2015 Feb 27 [cited 2021 Apr 14];28(1):29-34. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/5345>
7. Casanova R, Chuang A, Goepfert A, Hueppchen N, Weiss P, Beckmann C, et al. Beckmann and Ling's *Obstetrics and Gynecology*. 8th edition. Wolters Kluwer; 2018.
8. WHO. Diabetes [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
9. DGS. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. *Direção Geral de Saúde* [Internet]. Novembro de 2015 [cited 2021 Apr 15];23-77. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/programa-nacional-para-a-vigilancia-da-gravidez-de-baixo-risco.aspx>

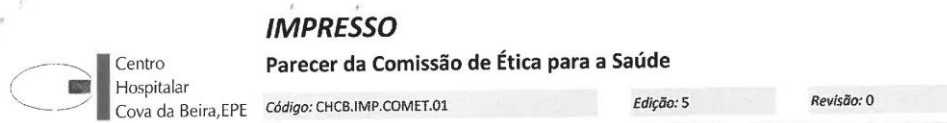
10. DGS. Norma 007/2011 Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. Lisboa: Direção-Geral da Saúde [Internet]. 2011 jan [cited 2021 Apr 15]. Available from: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/circulares-normas-e-orientacoes/norma-da-direccao-geral-da-saude-n-0072011-de-31012011.aspx>
11. International Diabetes Federation (IDF). Ninth edition 2019. IDF Diabetes Atlas, 9th edition [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 15];1–176. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>
12. International Diabetes Federation (IDF). Eighth edition 2017. IDF Diabetes Atlas, 8th edition [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 15];1–150. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>
13. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jan;70:92–100. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005
14. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Feb 1;162:108044. doi:10.1016/j.diabres.2020.108044
15. Dirar AM, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes.* 2017 Dec 15;8(12):489–511. doi:10.4239/wjd.v8.i12.489
16. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Ver.* 2009 Feb 23;10(2):194-203. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x
17. Viecelli C, Remonti LR, Hirakata VN, Mastella LS, Gnielka V, Oppermann MLR, et al. Weight gain adequacy and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a meta-analysis. *Obes Ver.* 2017 Mar 8;18(5):567-580. doi:10.1111/obr.12521
18. McDowell M, Cain MA, Brumley J. Excessive Gestational Weight Gain. *J Midwifery Womens Health.* 2018 Dec 12;64(1):46–54. doi:10.1111/jmwh.12927
19. Hung TH, Chen SF, Hsu JJ, Hsieh TT. Gestational weight gain and risks for adverse perinatal outcomes: A retrospective cohort study based on the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Aug 1;54(4):421–425. doi:10.1016/j.tjog.2015.06.010
20. Lao TT, Ho LF. Impact of Iron Deficiency Anemia on Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2004 Mar 1;27(3):650–656. doi:10.2337/diacare.27.3.650

21. Tiongco RE, Arceo E, Clemente B, Pineda-Cortel MR. Association of maternal iron deficiency anemia with the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Jan 14;299(1):89–95. doi:10.1007/s00404-018-4932-0
22. Giannakou K, Evangelou E, Yiallourous P, Christophi CA, Middleton N, Papatheodorou E, et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS One.* 2019 Apr 19;14(4). doi:10.1371/journal.pone.0215372
23. Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Apr 1;55(2):171–175. doi:10.1016/j.tjog.2016.02.004
24. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in Endocrinol Metab.* 2018 Nov;29(11):743–754. doi:10.1016/j.tem.2018.09.004
25. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015 Feb 3;15(3): 579. doi:10.1007/s11892-015-0579-4
26. Sun T, Meng F, Zhao H, Yang M, Zhang R, Yu Z, et al. Elevated First-Trimester Neutrophil Count Is Closely Associated With the Development of Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes.* 2020 Jul 1;69(7):1401–1410. doi:10.2337/db19-0976
27. Kim HY, Kim J, Noh E, Ahn KH, Cho GJ, Hong SC, et al. Prepregnancy hemoglobin levels and gestational diabetes mellitus in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jan 1;171: 108608. doi:10.1016/j.diabres.2020.108608
28. Yilmaz H, Celik HT, Namuslu M, Inan O, Onaran Y, Karakurt F, et al. Benefits of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for the Prediction of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014 Jan 24;122(1):39–43. doi:10.1055/s-0033-1361087
29. Sargin MA, Yassa M, Taymur BD, Celik A, Ergun E, Tug N. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy?. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Apr 26;12:657–665. doi:10.2147/TCRM.S104247
30. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jul;13(7). doi:10.1371/journal.pone.0201319

31. Abell SK, de Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2015 Jun 11;16(6):13442-13473. doi:10.3390/ijms160613442
32. Szmuilowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):479-493. doi:10.1016/j.ecl.2019.05.001
33. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(suppl2):14-20. doi:10.1159/000371628
34. Yeagle KP, O'Brien JM, Curtin WM, Ural SH. Are gestational and type II diabetes mellitus associated with the Apgar scores of full-term neonates?. *Int J Womens Health.* 2018 Oct 8;10:603-607. doi:10.2147/IJWH.S170090

Anexos

ANEXO I – Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira



Parecer n.º: 68/2020	Data: 2020.12.22
Assunto: Estudo n.º 64/2020-“Marcadores séricos inflamatórios do 1º trimestre de gravidez como preditores do risco de desenvolvimento de Diabetes Gestacional”	

Membros da CES do CHCB:

**Prof. Doutor Manuel
Passos Morgado**
(Presidente,
Farmacêutico)

**Dra. Ana Paula Torgal
Carreira**
(Vice-Presidente,
Assistente Social)

Dr. Luís Manuel Ribeiro
(Médico)

**Enf. Maria Gabriela
Ramalinho**
(Enfermeira)

**Dra. Maria Teresa Bordalo
Santos**
(Psicóloga)

**Dr. Luís Manuel Carreira
Fiadeiro**
(Jurista)

Dr. António Luciano Costa
(Teólogo)

Exma. Senhora Investigadora:
Ana Filipa Aguiar Pereira Soares

A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2020.12.22 deliberou emitir parecer relativamente à realização Estudo n.º 64/2020-“Marcadores séricos inflamatórios do 1º trimestre de gravidez como preditores do risco de desenvolvimento de Diabetes Gestacional”.

Membros da CES do CHUCB presentes:

Prof. Doutor Manuel Passos Morgado
Dra. Ana Paula Torgal Carreira
Enfa. Maria Gabriela Ramalinho
Dra. Maria Teresa Bordalo Santos
Dr. Luís Manuel Ribeiro
Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro
Dr. António Luciano Costa

Parecer:

Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.

Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.

A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Ex.mo Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.

O Presidente da CE do CHUCB

(Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)

