



Avaliação da Proteína C-Reativa como Fator Prognóstico do Diabetes Mellitus Gestacional

Evaluation of C-Reactive Protein as a Prognostic Factor of Gestational Diabetes Mellitus.

**Gerson Aranha
Jair Ribeiro Chagas**

Resumo

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez. Estima-se que afete 4-14% de todas as gestantes. Atualmente o seu rastreamento é feito pela dosagem da glicemia de jejum no primeiro trimestre da gravidez e pelo teste de tolerância à glicose no segundo trimestre da gestação. Além do fato da resistência à insulina ser caracterizada pela interação de determinantes genéticos, fatores nutricionais e estilo de vida, reconhece-se que os mecanismos inflamatórios estão envolvidos na regulação da ação da insulina. Ao mesmo tempo aumentam as evidências que a proteína C-reativa (PCR) correlaciona-se com os níveis de insulina, sugerindo que a PCR possa ser um preditor do diabetes mellitus tipo 2. Concentrações elevadas da dimetilarginina assimétrica (ADMA) foram encontradas no DMG. Por ser um marcador inflamatório acredita-se que outros marcadores inflamatórios, tal qual a PCR, estejam elevados nas gestantes com intolerância à glicose. Nosso objetivo foi encontrar outro parâmetro que



possa com mais segurança rastrear o DMG logo no primeiro trimestre da gravidez, a PCR. O estudo foi conduzido no ambulatório de pré-natal do serviço de saúde do município de São Vicente, com um total de 200 pacientes em rastreamento do DMG. Tais pacientes foram avaliadas de acordo com os critérios da American Diabetes Association e comparadas com a dosagem da PCR. Em nosso estudo não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre DMG e a PCR, não permitindo recomendar a PCR como um preditor do DMG.

Abstract

The Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. Affecting 4-14 % of all pregnant women are estimated. Currently this tracking is done by measurement of fasting glucose in the first trimester of pregnancy and the glucose tolerance in the second trimester of pregnancy test. Besides the fact that insulin resistance is characterized by the interaction of genetic determinants, nutritional and lifestyle factors, it is recognized that inflammatory mechanisms are involved in the regulation of insulin action. While mounting evidence that C- reactive protein (CRP) correlated with states of insulin, suggesting that CRP may be a predictor of type 2 diabetes mellitus. Elevated concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) were found in gestational diabetes (GDM). Being an inflammatory marker believed that other inflammatory markers, like CRP, are elevated in pregnant women with glucose intolerance. Our goal was to find another parameter that can more reliably track the GDM in the first trimester of pregnancy, CRP. The study was conducted at the outpatient prenatal health service in



São Vicente, with a total of 200 patients at screening of GDM. The patients were evaluated according to the criteria of the American Diabetes Association and compared with CRP quantification. In our study we could not establish a strong relationship between DMG and CRP, CRP cannot therefore be considered a good predictor of GDM.

Introdução

O DMG é a intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez⁽¹⁻²⁾.

Por sua vez, a gravidez é caracterizada pelo aumento da resistência periférica à insulina, propiciando desta forma maior oferta de glicose ao concepto⁽³⁾. Com o evoluir da gestação há um aumento gradativo do estrogênio e progesterona que atuará nas ilhotas pancreáticas levando a hiperplasia e hipertrofia. A consequência é um aumento da secreção de insulina⁽³⁻⁴⁾. Este fato aumenta a sensibilidade dos tecidos à insulina que concomitante ao aumento natural da gordura materna e o envio de glicose ao feto contribui para a diminuição da glicemia de jejum o que faz a grávida ter valores mais baixos de glicemia em comparação com as não grávidas⁽³⁾.

Após a 1ª metade da gravidez a placenta aumenta drasticamente a produção de hormônios, tais como o hormônio lactogênio placentário (HPL), o hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e o hormônio do crescimento (GH)⁽⁴⁾. Os hormônios, entre outras ações, agem aumentando ainda mais a resistência periférica à insulina e desta forma obriga o pâncreas produzir maior quantidade de insulina para



compensar a ação anti-insulínica estabelecida ⁽⁴⁾. Portanto pode-se dizer que a gravidez é um estado diabetogênico⁽⁵⁾.

Caso a função pancreática não consiga vencer o estado de resistência à insulina, ocorre o processo chamado de DMG⁽⁵⁾.

Nos dias de hoje estão bem determinadas as complicações nos filhos de mães francamente diabéticas, por exemplo: defeitos congênitos, aborto espontâneo, macrossomia fetal, tocotraumatismo, hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatal⁽⁶⁻⁷⁾. Além disso, a exposição ao diabetes durante a gestação também aumenta o risco do concepto apresentar obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares, tanto na infância quanto na idade adulta⁽⁸⁾. Outro fator preocupante é o índice da mortalidade neonatal relacionado com os níveis elevados de glicemia materna, fato crescente observado em recém-nascidos de todo mundo, o que ocasiona uma assistência constante e de alerta nos recém-natos de mães diabéticas⁽⁹⁾. No entanto, correlacionar o risco de resultados adversos associados com graus diferentes de hiperglicemia materna permanece controverso⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Nos Estados Unidos, é usual diagnosticar o DMG segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde, que são baseados nos fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes tais como obesas, principalmente central, nas brevilneas, pacientes com mais de 25 anos, naquelas que apresentaram DMG em gravidez prévia, nas hipertensas, pacientes com antecedentes familiares de diabetes tipo 2, produtos macrossomicos, gestações com polidrâmnio, óbito fetal, gestação de mal formado, complicações neonatais anteriores tal como a hipoglicemia, uso de drogas



hiperglicemiantes como os corticosteróides e a dosagem da glicemia de jejum (GJ), os mesmos utilizados para diagnosticar o diabetes em mulheres não grávidas⁽¹²⁻¹³⁾, ou seja, baseia-se no risco de uma mulher desenvolver diabetes no futuro^(10, 13).

O estudo HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) foi o primeiro a estabelecer a relação entre as concentrações elevadas de glicose materna e os resultados perinatais não desejáveis em gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes^(11,14). Neste estudo, gestantes entre a 24ª e a 32ª semana de gestação foram submetidas ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO) de 75g. Desta forma avaliaram-se os resultados ditos adversos primários, ou seja, a macrosomia fetal, a ocorrência da primeira cesariana, e a hipoglicemia e hiperinsulinemia neonatal. A análise teve como objetivo determinar os limites da glicose materna. Eles observaram que cada um dos resultados era associado não apenas às altas concentrações de glicose materna, mas de uma maneira contínua e graduada a todos os níveis de glicemia⁽¹⁴⁾. A relação entre os níveis de glicemia materna, crescimento fetal e resultados neonatais parecia ser um fenômeno biológico básico, e não um estado de doença claramente demarcado, como se pensava anteriormente^(10,13).

Os resultados deste estudo são globalmente aplicáveis e podem ser usados para desenvolver critérios para classificar o diabetes gestacional em todo o mundo, e uma relação direta entre os níveis glicêmicos e os resultados adversos⁽¹⁰⁾.

Os investigadores do estudo HAPO não tentaram traduzir as descobertas dos novos critérios para o diagnóstico de DMG⁽¹⁰⁾. Esta tarefa coube a uma comissão de peritos, ao *Grupo de Estudos da Associação Internacional de Diabetes e*



Gravidez (IADPSG), que se reuniu para analisar os dados, formar um consenso e fazer recomendações⁽¹⁵⁾. Fundamentalmente uma decisão marcou os limites para o diagnóstico do DMG usando os dados do TTGO de 75g, na glicemia de jejum e 2 horas após ingestão^(10,16).

O IADPSG avaliou os resultados de risco neonatais e os limites de 3 medidas de glicose materna (glicemia de jejum, TTGO de 1 hora e TTGO de 2 horas). O limite fixado efetivamente identificou 16,1% da população de gestantes como portadoras de DMG.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Ficou firmado também que apenas um destes pontos de corte do TTGO 75g deve ser alcançado ou ultrapassado para diagnosticar o DMG, ao contrário do critério anterior da *American Diabetes Association* (ADA), até então utilizado, que necessita de 2 níveis elevados de glicose para diagnosticar DMG^(2,16).

Os limites propostos são aqueles em que a probabilidade de ter um recém-nato (RN) com alto peso de nascimento, ou a gordura corporal neonatal maior que o percentil 90 está 1,75 vezes da probabilidade estimada em resultados de valores médios da glicose⁽¹⁵⁾.

A constatação de que pequenas diferenças nos níveis da glicose materna estão associadas a marcantes diferenças nos resultados deixa clara a importância da precisão no teste de glicose⁽¹⁶⁾. As várias relações e frequências para os resultados aumentaram substancialmente ao longo de mudanças relativamente pequenas na glicose. Embora a manipulação de amostras de sangue em pesquisa seja rigidamente



controlada, no cotidiano encontram-se grandes variações. Mesmo um pequeno erro no resultado de teste causado pela manipulação ou na técnica analítica pode resultar na má classificação de uma paciente⁽¹⁷⁾.

Para o diagnóstico e classificação da hiperglicemia durante a gravidez, a glicemia deve ser analisada no plasma venoso por um método enzimático altamente preciso⁽¹⁵⁾.

Devido a esses fatos que pode tornar o exame não confiável, a maioria dos especialistas concorda que novos critérios, clinicamente mais relevantes para o diagnóstico do DMG são necessários⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Avaliando a patogênese do diabetes podemos notar que a resistência à insulina é caracterizada por complexas interações entre as quais: determinantes genéticos, fatores nutricionais e estilo de vida, porém reconhece-se cada vez mais que os mecanismos inflamatórios estão envolvidos na regulação da ação da insulina⁽¹⁹⁾.

Aumentam as evidências de que a proteína C-reativa (PCR), a mais importante proteína da fase aguda da inflamação humana, correlaciona-se com os estados de resistência à insulina^(7,19-20). Estudos japoneses realizados em 17 pacientes com diabetes tipo 2, não tratadas com insulina, mostraram que o aumento da PCR esta associado com a resistência à insulina/hiperinsulinemia e disfunção anatômica cardiovascular^(7,19,21-22). Nesses estudos foram obtidos resultados sugerindo que níveis elevados da PCR estão associados com hiperinsulinemia e que podem ser preditores de diabetes mellitus tipo 2^(20,23). Por outro lado, Ridker e colaboradores⁽²¹⁾ avaliaram as



inter-relações entre a PCR e a síndrome metabólica entre 14719 mulheres aparentemente saudáveis que foram acompanhadas por um período de 8 anos, onde 24% tinham síndrome metabólica no início do estudo, e que as dosagens da PCR acrescentaram informações prognósticas clinicamente importantes para a síndrome metabólica.

Já está estabelecido que a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (ON) e a disfunção endotelial contribuem para uma sensibilidade reduzida à insulina endógena⁽²⁴⁾. Portanto, é possível que a resistência à insulina possa estar eventualmente associada com a dimetilarginina assimétrica (ADMA), um potente inibidor endógeno competitivo da síntese de ON endotelial⁽²⁶⁾. Alguns estudos têm demonstrado níveis mais altos de ADMA em pacientes com diabetes. No entanto, a conexão entre a inibição da síntese de ON endotelial pelo ADMA nos estados de inflamação crônica (avaliado pela PCR, por exemplo) e a resistência à insulina no diabetes em estágio inicial não é clara. A PCR tem recebido muita atenção como um fator de risco cardiovascular e seu rastreamento tem sido recomendado para prever a ocorrência de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2⁽²⁶⁾. Há evidências que a PCR medeia a progressão de patologias cardiovasculares bem como o diabetes tipo 2. O uso da PCR como ferramenta para prever o diabetes e as doenças cardiovasculares está associado à inibição da síntese de ON pelo ADMA nos processos inflamatórios crônicos⁽²⁵⁻²⁶⁾.



Diabetes gestacional em São Vicente

O município de São Vicente está localizado na região metropolitana da Baixada Santista, no litoral do Estado de São Paulo. Sua população, segundo estimativas do IBGE-2012 é de 332.445 habitantes, sendo que 94.314 pessoas, ou seja, 28,37% são representadas por mulheres em idade fértil⁽²⁸⁾.

O número de nascidos vivos no município em 2011, segundo dados do DATASUS foi de 5.205⁽²⁷⁾ e o número de pré-natais realizados pelo sistema de saúde do município é em média 5.000 pré-natais/ano.

Até o presente estudo, nunca foi levantado o número real de pacientes gestantes com diabetes gestacional nos pré-natais realizados no município, porém, seguindo a literatura mundial, espera-se encontrar por volta de 6 a 14%⁽¹⁾, ou seja, cerca de 300 a 700 pacientes por ano que desenvolvem DMG.

Atualmente as formas de rastreamento e diagnóstico do DMG no município de São Vicente, são aquelas propostas pelo ADA-2010⁽²⁾: glicemia de jejum no primeiro trimestre da gestação e o teste de tolerância à glicose de 75g em três coletas no segundo trimestre da gestação. Embora essa metodologia seja confiável, ela demanda tempo e pessoal treinado para uma coleta segura. No cotidiano encontram-se grandes variações, podendo resultar em má classificação de uma paciente⁽¹⁷⁾. Desta forma critérios mais simples de serem avaliados, sem a necessidade de treinamentos específicos do pessoal de coleta e com resultados mais precoces, seriam bem vindos para o rastreamento, o diagnóstico precoce e o tratamento do DMG⁽¹⁴⁾.



Vários estudos^(20-21,26) sugerem que os mecanismos inflamatórios estão envolvidos na regulação da ação da insulina^(18,29) e, portanto, vários marcadores inflamatórios poderiam prever precocemente aquelas pacientes que poderiam ou não desenvolver o DMG. Dentre os vários marcadores elegemos a PCR, para o estudo como um preditor precoce, visto que sendo a mais importante proteína da fase aguda da inflamação humana, ela correlaciona-se com os estados de resistência à insulina^(18,21,26,29), além do baixo custo e facilidade técnica de coleta.

Objetivos

Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi encontrar uma nova metodologia para rastrear, já no primeiro trimestre da gestação, aquelas pacientes com potencial em desenvolver o DMG. Desta forma, atuar preventivamente no tratamento, na prevenção de adversidades fetais e neonatais e, principalmente, na morte perinatal, possibilitando assim melhores condições maternas e do concepto no pré e pós-natal.

Objetivo específico

O objetivo específico deste trabalho foi avaliar a PCR no primeiro trimestre da gestação, um dos mais importantes marcadores inflamatórios, comparando seus resultados com o TTGO realizado entre a 24^a e 28^a semana de gestação, uma das



principais metodologias na atualidade para rastrear e diagnosticar o diabetes na gestação, e assim servir como um marcador precoce do DMG.

3. Metodologia

Estudo observacional de caso-controle que foi conduzido no ambulatório de pré-natal do serviço de saúde do município de São Vicente, com um total de 200 pacientes em rastreamento do DMG. As pacientes estudadas foram selecionadas pela ordem de inclusão no serviço. Foram aceitas pacientes entre 25 e 37 anos de idade, sendo escolhido este intervalo, pois acima de 25 anos é quando aumenta a incidência de diabetes na gestação⁽¹³⁾ e acima de 37 anos há maior incidência de outras patologias^(10,13) que poderiam influenciar os valores da PCR. A idade gestacional até 12 semanas de gestação foi escolhida como critério de inclusão por ser um dos objetivos do trabalho, o rastreamento precoce do DMG. Também foi restrita a três gestações com as diversas combinações possíveis de paridade e abortamento, como fator de inclusão, pois acima disto seriam consideradas múltíparas⁽¹²⁾ o que poderia influenciar nos resultados da glicemia e PCR. A variabilidade de peso do produto na gestação anterior para inclusão no estudo foi de 2500g a 3999g, pois abaixo desse intervalo é considerado como restrição de crescimento, sendo que uma das causas é o diabetes na gestação e acima do intervalo é considerado como macrossomia fetal cuja principal causa é o DMG⁽⁸⁾. Foram aceitas aquelas que tiveram níveis pressóricos considerados normais, a sistólica entre 100 e 130mmHg e a diastólica entre 60 e 90mmHg, pois a hipertensão arterial por si só aumenta os valores da PCR^(20,29). Foram excluídas as pacientes fumantes; aquelas com diagnóstico prévio de diabetes gestacional, diabetes tipo I, ou



tipo II; pacientes com diagnóstico de hipertensão ou pré-eclâmpsia na gestação atual ou em anteriores; fetos em gestações anteriores considerados macrossômicos ou com restrição de crescimento fetal. Não poderiam ainda estar fazendo uso de hipoglicemiante oral, insulina, estatina, antioxidante ou aspirina.

O DMG foi diagnosticado de acordo com os critérios da American Diabetes Association (ADA). Todas as pacientes foram diagnosticadas por testes laboratoriais de triagem e nenhuma delas teve histórico de complicações relacionadas ao diabetes. O projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética, Plataforma Brasil UNIFESP/EPM sob nº 269.016.

Todas as participantes deram consentimento informado por escrito antes da amostragem. Foram coletados os dados demográficos e antropométricos, incluindo idade, peso, altura, e pressão arterial (em posição sentada, após repouso de 10 min). A pressão arterial foi aferida duas vezes em intervalo de 5 min. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como $[\text{peso}/(\text{altura})^2]$ (kg/m^2). Amostras de sangue foram coletadas após 12 h de jejum e foi medida, na primeira consulta de pré-natal, a glicemia de jejum (GJ), e a PCR. Medições de glicose foram realizadas utilizando o método da glicose oxidase (coeficiente de variação [CV] intra-ensaio: 2,1%, inter-ensaio:2,6%).

A PCR foi avaliada pela determinação quantitativa da PCR no soro através do uso do conjunto diagnóstico Biotécnica[®] Proteína-C-Reativa Turbidimetria, tendo como índice de corte 5 mg/l especificado no próprio kit; valor igual ou superior foi considerado como alterado, e igual ou inferior a 4,9mg/l como normal.



Nova coleta de exames foi realizada entre a 24^a e 28^a semana de gestação para analisar os parâmetros glicêmicos através do TTGO de 75g com coleta em zero hora, 1 hora e 2 horas, e PCR. Os índices de corte para o TTGO de 75g foram considerados segundo parâmetros da ADA, portanto, para a coleta de zero hora o índice de corte foi 92mg/dl; para a coleta de 1 hora após a ingestão de 75g de glicose o índice considerado foi 180mg/dl e após 2 horas da ingestão o índice de corte foi 153mg/dl. Quando a paciente apresentava um ou mais valores igual ou acima do índice de corte era considerada com DMG^(2,15).

Os valores encontrados serviram para rastrear e diagnosticar o DMG pela metodologia proposta através da glicemia e comparada com o marcador inflamatório.

A análise estatística foi feita por Regressão Logística considerando-se como variáveis a idade, raça, índice de massa corpórea, número de gestações e os valores dos parâmetros bioquímicos da PCR.

Para avaliar a eficácia diagnóstica da PCR na previsão da DMG, construiu-se uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para ilustrar esse desempenho e o seu intervalo de confiança⁽³⁰⁾.



Resultados

Os dados foram apurados e analisados segundo as medidas descritivas das variáveis: idade, gestação, paridade, aborto, 1ª medida do Índice de Massa Corpórea (IMC) na primeira visita da paciente ao ambulatório, 2º IMC quando da visita da paciente entre 24 e 28 semanas de gestação, ganho de peso entre esses dois períodos e idade gestacional (IG).

A distribuição da idade das pacientes avaliadas foi entre 25 e 37 anos de idade sendo que a idade mais prevalente no presente estudo foi 25 anos de idade. Por outro lado o IMC das pacientes tanto no primeiro trimestre, quanto no segundo trimestre revelam um índice tendenciosamente alto para a gestação, índice que poderá influenciar a medida da PCR^(8,21).

Foi avaliado também se o diagnóstico era confirmado no segundo trimestre da gestação ou não, frente aos parâmetros assumidos para o nosso trabalho referido como “sim”, se a paciente foi diagnosticada como DMG e “não” caso contrário, como representando no gráfico 1.

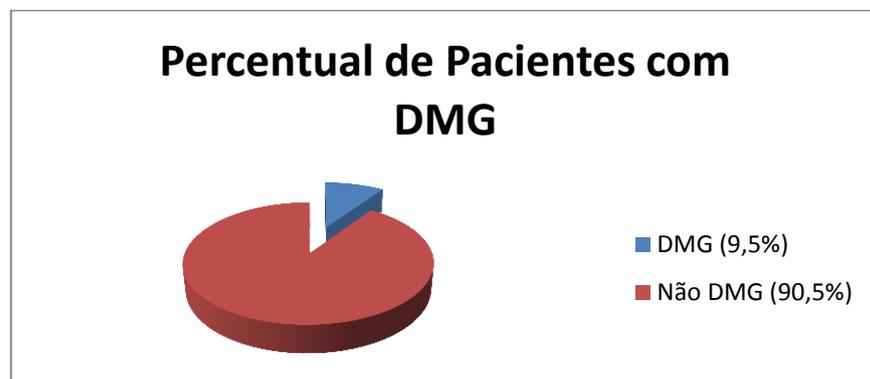


Gráfico 1: Percentual de pacientes com DMG em um total de 200 pacientes (100%) sendo que 19, representadas em azul, foi diagnosticado DMG.

Foram analisadas também as medidas descritivas da variável glicose, PCR colhida no momento da inclusão da paciente ao grupo (PCR1) e no momento da coleta do TTGO 75g (PCR2), e os valores da coleta de zero hora, uma hora e duas horas do TTGO 75 gramas coletados entre a 24^a e 28^a semanas, segundo o diagnóstico ou não de DMG encontrado. Os dados estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Medidas descritivas da variável Glicose, PCR 1 (mg/l), PCR 2 (mg/l), TTGO 0h, TTGO 1h e TTGO 2h, segundo o diagnóstico de diabetes.

Diagnóstico		Glicose (mg/dl)	PCR 1 (mg/l)	PCR 2 (mg/l)	TTGO 0h (mg/dl)	TTGO 1h (mg/dl)	TTGO 2h (mg/dl)
Não	Média	71,03	4,98	4,90	68,97	134,07	87,39
	Desvio-padrão	10,85	5,19	5,01	9,02	21,24	19,42
	Mínimo	48,00	0,30	0,10	48,00	66,00	56,00
	Máximo	91,00	25,40	24,50	94,00	170,00	151,00
Sim	Média	80,79	6,58	7,84	102,05	170,79	135,63
	Desvio-padrão	5,48	5,09	6,27	23,96	31,20	35,83
	Mínimo	70,00	0,40	1,60	58,00	95,00	79,00
	Máximo	91,00	19,00	22,00	144,00	204,00	199,00

No gráfico 2 é comparado a PCR no 1º trimestre entre as pacientes que não apresentaram diabetes gestacional com aquelas que apresentaram DMG. Analisando a mediana da PCR nos dois grupos demonstra que a PCR se mostrou um fraco preditor.

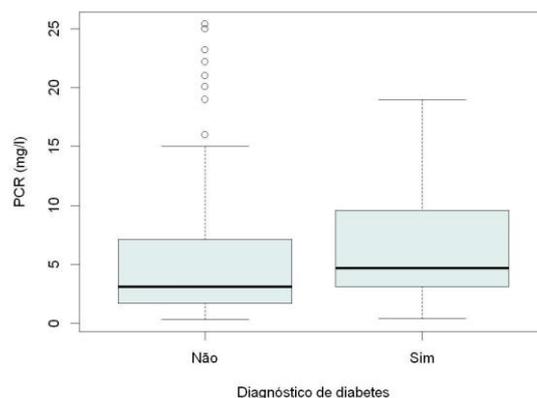


Gráfico 2: Comparação da distribuição da variável PCR (mg/l) da primeira coleta, através das medianas dos grupos de pacientes que apresentaram o diagnóstico de diabetes e as que não eram diabéticas, Representadas pelos quartis superiores e inferiores e os valores dos extremos nas hastes dos gráficos.



Para avaliar o comportamento das variáveis de estudo, da primeira coleta, em relação às mulheres que tiveram DMG e as mulheres que não tiveram DMG, na comparação dos valores iniciais de idade, IMC, Glicemia e PCR foi empregado o teste t de Student para amostras não relacionadas.

Os resultados apresentados na tabela 2 permitem dizer que as mulheres que tiveram diagnóstico de diabetes tinham glicemia maior do que as mulheres que não tiveram diagnóstico de diabetes.

Tabela 2: Valores de “p” dados pelo teste t Student para amostras não relacionadas, na comparação dos valores iniciais, IMC, glicemia e PCR entre pacientes que desenvolveram ou não DMG.

Variável	“p”
Idade	0,253
IMC	0,586
Glicemia	0,001
PCR (mg/l)	0,207

Para avaliar a eficácia diagnóstica da PCR na predição do DMG, foi construída uma curva ROC⁽³⁰⁾, que mostrou uma área sob a curva de 0,62 onde o intervalo de confiança ficou entre 0,48 e 0,76. Por este resultado podemos dizer que a sensibilidade do método é de 0,635 e a especificidade de 0,684, conforme gráfico 3. O gráfico ainda mostra que o ponto de corte que melhor contrabalança a

sensibilidade e a especificidade é de 3,85, que gera a sensibilidade de 68,4%, com intervalo de confiança entre 47,4% e 89,5% e a especificidade de 63,5% com intervalo de confiança de 56,9% e 70,2 % que nos leva a concluir que o poder de predição da variável PCR para o DMG não é alto.

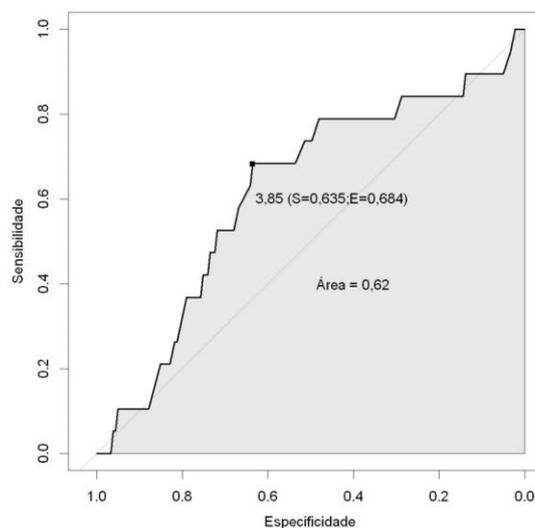


Gráfico 3: curva ROC mostra que o valor da área sob a curva é de 0,62, com intervalo de confiança entre 0,48 e 0,76. Por esses parâmetros a sensibilidade do método é de 0,635 e a especificidade de 0,684. O ponto de corte que contrabalança a sensibilidade e a especificidade é de 3,85.

Discussão

Há várias questões importantes no estudo do DMG que não estão bem esclarecidas, entre elas a falta de uniformização dos critérios diagnósticos até a definição do DMG⁽²⁶⁾, que tem sido descrita como intolerância ao hidrato de carbono de vários graus, com aparecimento durante a gravidez. Esta definição torna difícil distinguir entre diabetes não diagnosticada existente antes da gravidez e a hiperglicemia induzida pela gestação. Nossa amostra de pacientes com diabetes talvez não tenha sido



maior porque descartamos todas as pacientes com glicemia de jejum maior que 125mg/dl o que nos indicaria, dentro da definição atual, um diabetes prévio à gestação, porém por definição estariam inclusas como DMG⁽¹⁵⁾. Desta forma, podemos depreender que em nossa amostra obtivemos 9,5% de pacientes diagnosticadas como diabetes gestacional. Esta incidência é compatível com o intervalo estimado de DMG na população mundial que é de 6% a 14%⁽¹³⁾. Assim, testamos apenas aquelas pacientes que desenvolveram o diabetes durante a gestação, ou seja, aquelas em que houve alteração em uma ou mais amostra do TTGO de 75g colhido entre a 24ª e 28ª semana de gestação.

Outros grupos procuraram uma correlação entre a DMG e a PCR. Entre 2007 e 2008, foram avaliadas por Liu et al.⁽¹⁹⁾, 342 grávidas através do Teste de tolerância à glicose com 50g e comparadas com dosagem da PCR. Estes autores concluíram que a PCR está correlacionada com os índices de resistência à insulina e pode tornar-se um importante preditor de diabetes gestacional no início da gravidez. Em outro estudo⁽²²⁾, foi demonstrado que a PCR no grupo de pacientes com DMG foi significativamente superior. Porém estudo de Wolf.⁽²³⁾ concluiu que nas mulheres que desenvolvem DMG há evidências de inflamação aumentada durante o primeiro trimestre, estando essa associação mediada em parte pelo aumento do IMC. Nesse caso, o aumento da concentração do marcador inflamatório PCR estaria mais correlacionado à obesidade e não ao DMG. Os autores acreditam que maiores estudos são necessários para confirmar estes resultados.



Conclusão

Em nosso estudo não foi possível estabelecer uma forte relação entre o DMG e a PCR.

Referências:

01 Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes Care*. 2005;28:579-584.

02. American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36[Suppl]:S15-S16.

03. Rosenthal HE, Slaunwhite Jr. WR, Sandeberg AA. Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma. X cortisone: progesterone interplay and unbound levels of these steroida in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metb* 1967; 27: 945-58.

04. Klim HS, Cho SH, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS. The significance of placental ratios in pregnancies complicated by small for gestational age, preeclampsia, and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecolo Sci*, 2014 (5): 358-66.

05. Moore TR. Diabetes mellitus and pregnancy. *eMedicine*. 2010. Available at: <http://emedicine.mescape.comqarticle/127547>- Accessed June 10, 2011.



06. CDC. National Diabetes Fact Sheet, 2007. Available at:
<http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs2007.pdf> Accessed June 10, 2011.
07. Namavar Jahtomi B, Ahmadi N, Cohan N, Jahromi MR. Comparison of the Umbilical Artery Blood Ga, Nuclead Red Blood Cell, C-Reactive Protein, and White Blood Cell Diferencial Counts betwenn Neonates of Diabetic and Nondiabetic Mothers. Twaian J Obst Gynecol 50, n° 3 (2011):301-305
08. Lawlor DA, Fraser A, Lindsay RS, et al. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. 2010;53:89-97.
09. Unterschider J, O'Donogheue K, Daly S, Geary MP, Kennely MM, McAuliffe FM, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Fetal Growth restriction and the risk of perinatal mortality – case studies from the multicenter PORTO study. BMC Pregnancy Childbirth 2014 Feb; 14:63
10. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:e1-e6.
11. Keller-Wood M, Feng X, Wood CE, Richards E, Anthony RV, Dahl GE, Tao S. Elevated maternal cortisol leads to relative maternal hyperglycemia and increased stillbirth in ovine pregnancy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014 aug, 307(4):R405-13.



12. Chen P, Wang S, Ji J, Ge A, Chen C, Zen Y, Xie N, Wang . Risk factors and Management of Gestational Diabetes. Cell Biochim Biologys. 2014 .
13. Fawole AO, Ezeasor C, Bello FA, Roberts A, Awoyinka BS, Tongo O, Adeleye JO, Ipandeola A. Effectiveness of a structured checklist of risk factors in identifying pregnant women at risk of gestacional diabetes mellitus: a cross sectional study. Niger J Clin pract 2014 jul-aug (4)495-501
14. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358:1991-2002.
15. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care. 2010;33:676-683.
16. Mohan V, Mahalakshmi MM, Bhavadharini B, Maheswari K, Kataiyarasi G, Anjana RM, Uma R, Usha S Deepa M, Unnikrisna R, Pastakia SG, Malanda B, Belton A Kayal A. Comparison of screening for gestational diabetes mellitus by oral glucose tolerance tests done in the non-fasting(randon) and fasting states. Acta Diabetol. 2014 Oct 15.
17. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. Clin Chem. 2009;55:850-852.
18. Özyer S, Engin-Ustün Y, Uzunlar Ö, Katar C, Danisman N. Inflammation and glycemic tolerance status in pregnancy, the role of maternal adiposity. Gynecol Obstet Invest 2014 78(1) 53-8



19. Liu T; Liu Q; Yang D; Fang Z. Relationship of serum levels of adiponectin, leptin, tumor necrosis factor-alpha and c-reactive protein with insulin resistance during first trimester pregnancy. 91(15): 1058-60, 2011 Apr 19. Article em Ch | MEDLINE | ID: 21609643

20. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seckin KD, Erkaya S Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester comparison of C-reactive protein, fast plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Oct 28:1-6

21. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 2003;107:391-7.

22. Liu T; Fang Z; Yang D; Liu Q. Correlation between the inflammatory factors and adipocytokines with gestacional diabetes mellitus and their change in puerperium. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi; 47(6): 436-9, 2012 jun. MEDLINE, ID: 22932110

23. Wolf M; Sandler L; Hsu K; Vossen-Smimarlis K; Ecker JL; Tharhani R. First-Trimester C-reactive protein and subsequent gestacional diabetes. Diabetes care 2003Mar; Vol. 26(3). Pp819-24. Journal Article; Research Support, Non-US, Gov't; Research Support, U.S. Gov't. P.H.S. Publisher: American Diabetes Association Country of Publication: United States NLM ID: 7805975 Publication Model: Print Cited Medium: Print ISSN: 0149-5992 (Print) Linking ISSN: 01495992 NLM ISO Abbreviation: **Diabetes** Care Subsets: MEDLINE



24. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:73–8.

25. Oguz A, Uzunlulu M. Short term fluvastatin treatment lowers serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J* 2008;49:303–11.

26. Xia W, Li D, Zhang C, Xu L, Xu W, Shao Y. Asymmetric dimethylarginine is associated with high-sensitivity C-reactive protein and early carotid atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Endocrine* 2014 Jun, 77(1)

27. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabgei.exe?sinasc/cnv/nvsp.def>.

28. <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/painel/painel.php?codmun=355100>

29. Berggren EK, Roeder HA, Boggess KA, Moss K, Offenbacher S Campbell E, Grotgut CA. First- Trimester Maternal Serum C-reactive Protein as a Predictor of third- Trimester impaired Glucose Tolerance. *Reprod Sci* 2014 Apr 30

30. Fawcett T. “An introduction to ROC analysis”. *Pattern Recognition Letters* 27, 861–874. 2006.



Gerson Aranha

Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina – UNIMES

Jair Riberio Chagas

Professor Associado III - Departamento de Biociências – UNIFESP

Artigo recebido em 22/11/2015

Aceito para publicação em 07/04/2016

Para citar este trabalho:

ARANHA, Gerson; CHAGAS, Jair Ribeiro. **AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA C-REATIVA COMO FATOR PROGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL. Revista Higei@. Vol1 – Número 0 – AGOSTO 2016. Disponível em:**

<http://periodicosunimes.unimesvirtual.com.br/index.php?journal=higeia&page=index>