

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia**

**Avaliação do desempenho diagnóstico do teste de Hemoglobina Glicada (A1c) para detecção de *Diabetes mellitus* em gestantes**

**Dissertação de Mestrado**

**Paula Breitenbach Renz**

Porto Alegre, Maio de 2013.

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia**

**Avaliação do desempenho diagnóstico do teste de Hemoglobina Glicada (A1c) para detecção de *Diabetes mellitus* em gestantes**

Paula Breitenbach Renz

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Joíza Lins Camargo

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, Maio de 2013.

## CIP - Catalogação na Publicação

Renz, Paula

Avaliação do desempenho diagnóstico do teste de hemoglobina glicada (A1c) para detecção de diabetes mellitus em gestantes / Paula Renz. -- 2013.  
49 f.

Orientadora: Joíza Camargo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Diagnóstico. 2. Hemoglobina Glicada. 3. Diabetes gestacional. I. Camargo, Joíza, orient. II. Título.

O formato da dissertação segue o modelo recomendado pelo PPG em Ciências Médicas: Endocrinologia – UFRGS, sendo apresentada na forma de um artigo de revisão sobre o tema, seguido de um artigo original contendo os resultados finais.

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
Agradecimentos.....	05
Capítulo 1: Artigo de Revisão.....	06
Objetivo.....	22
Capítulo 2: Artigo Original.....	23

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que me ajudaram ao longo desse trabalho e a Deus que as colocou em meu caminho.

Em especial a minha Orientadora, Professora Doutora Joíza Lins Camargo, a qual me acolheu prontamente e compreendeu minha necessidade de aperfeiçoamento. Serei sempre grata a ela pela compreensão e apoio, inclusive nos momentos em que surgiram algumas alterações nas rotinas da pesquisa, me mantendo estimulada a seguir em frente com meus objetivos e me servindo de inspiração.

A minha grande amiga Ariana Aguiar Soares, que me presenteou apresentando a minha Orientadora.

Obrigada a minha colega Gabriela Cavagnolli, que me ajudou em diversos momentos, apresentando sua rotina e me servindo de exemplo, as minhas colegas Letícia Schwerz Weinert, Ana Laura Pimentel e Débora Spessato, pelo apoio ao longo do curso. As acadêmicas Greice, Maira e Larissa, que me auxiliaram na pesquisa, também aos funcionários da unidade Pré-analítica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo auxílio na coleta.

Agradeço ainda a minha família, pois sem seu apoio e compreensão esta etapa não teria sido concretizada.

*“O mais importante de tudo é nunca deixar de se perguntar. A curiosidade tem sua própria razão de existir.” (Albert Einstein)*

## **Diagnóstico do *Diabetes mellitus* gestacional**

Paula Breitenbach Renz <sup>1</sup>

Joíza Lins Camargo <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>2</sup> Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Farmacêutica – Bioquímica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

\* Autor para Correspondência:

Joíza Lins Camargo

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcellos, 2350; Prédio 12 - CPE, 4º andar

Porto Alegre, RS 90035-903, Brasil.

Fone: 33598127 Fax: 51-33598777.

E-mail address: [jcamargo@hcpa.ufrgs.br](mailto:jcamargo@hcpa.ufrgs.br)

***Artigo de Revisão***

A intolerância aos carboidratos de graus variados de intensidade, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto, é denominada *Diabetes mellitus* gestacional (DMG) e ocorre normalmente no terceiro trimestre da gravidez (1; 2; 3). Isso não exclui a possibilidade da condição existir antes da gravidez e não ter sido diagnosticada. Similar ao *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM tipo 2), o DMG está associado tanto a resistência a insulina, quanto a diminuição da função das células beta pancreáticas (4).

O DMG também está associado a diversas complicações na gravidez, que afetam tanto a gestante quanto o feto, entre elas a ocorrência de macrossomia, malformação congênita, aborto espontâneo, mortalidade perinatal e pré-eclâmpsia (5).

Estudos sugerem que a detecção e o tratamento precoce do DMG melhoram os desfechos maternos e perinatais (2).

Os fatores de risco para DMG são o histórico familiar de diabetes, sobrepeso ou obesidade, idade materna acima de 25 anos e etnia (hispânica, asiática, africana) (1; 6; 7).

O rastreamento do DMG é recomendado devido à doença ser assintomática e, muitas pacientes não apresentarem os fatores de risco clássicos do diabetes. Tradicionalmente, o rastreamento é realizado no terceiro trimestre da gravidez, entre a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semana de gestação (2; 8). Há grande controvérsia sobre a indicação do rastreamento universal (em todas as gestantes) ou seletivo (gestantes em risco) do DMG na literatura. A maior parte

das indicações advêm de consensos de especialistas (9). Independente da presença de fatores de risco a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o rastreamento do DMG para todas as gestantes (2). Entretanto, a eficiência do rastreamento depende do critério diagnóstico utilizado (10).

## **Métodos laboratoriais utilizados para o rastreamento e diagnóstico do DMG:**

### **Medidas de Glicemia**

Tradicionalmente, as medidas de glicemias são utilizadas para o rastreamento e diagnóstico do DMG. O teste baseia-se na medida laboratorial de glicose no sangue em jejum, após sobrecarga oral de glicose (Teste Oral de Tolerância à Glicose – TOTG).

### **Glicemia de Jejum**

Este teste é realizado através da coleta de sangue venoso periférico, após jejum mínimo de 8 horas.

### **Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)**

No TOTG, as medidas de glicemia são realizadas antes e após a ingestão oral de uma quantidade pré-determinada de glicose. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que se mantenha uma dieta habitual, sem restrição de carboidratos nos três dias anteriores ao exame, jejum de 8 à 14 horas, sendo permitida apenas a ingestão de água, além de permanecer

sentada e abster-se de fumar, durante a realização do exame. Após a coleta da primeira amostra de sangue em jejum, é ingerida uma solução com 50g, 75g ou 100g de glicose, em um período de 5 minutos, após 60, 120 e/ou 180 minutos, são feitas coletas de sangue para a determinação da glicemia (2; 11).

A OMS recomenda o emprego do TOTG como método ideal para o diagnóstico do diabetes, tanto em bases individuais como em estudos epidemiológicos (2; 12; 13).

### **Critérios Diagnósticos para DMG**

Historicamente, há controvérsias sobre qual é o melhor teste e critério para rastreamento e diagnóstico do DMG. A **Tabela 1** mostra as diferentes propostas de diagnóstico para o DMG ao longo do tempo.

O primeiro critério diagnóstico específico para DMG foi sugerido por O'Sullivan e Mahan na década de 60. Este critério foi determinado baseado no risco materno de desenvolver diabetes pós-parto, não no risco perinatal, utilizando o TOTG de 3h após 100g de sobrecarga de glicose (jejum, 1, 2 e 3h). A glicemia era dosada em sangue total e o método utilizado para dosar a glicose era um método para detectar açúcares redutores e não específico para a glicose (14).

No final da década de 70, devido a avanços no diagnóstico laboratorial, o *National Diabetes Data Group* (NDDG) alterou os critérios de O'Sullivan, aumentando em 14% os valores de ponto de corte, para ajustar ao uso de

soro/plasma, no lugar de sangue total, nas dosagens laboratoriais (15). Os critérios foram de novo revisados, na década de 80, para ajustar os valores de glicemia às novas metodologias laboratoriais que se baseavam em métodos específicos à medida da glicose (16).

Desde 1999, a OMS preconiza o uso do TOTG após sobrecarga de 75g de glicose para o diagnóstico de DMG. Utilizando os pontos de GJ e de glicemia 2 horas após 75g de sobrecarga de glicose com os mesmos pontos de corte utilizados para diagnóstico de diabetes e intolerância diminuída à glicose na ausência de gravidez: 126 mg/dL para a GJ e 140 mg/dL para a glicemia de duas horas após sobrecarga de 75g de glicose (2).

Até 1998, a Associação Americana de Diabetes (ADA) adotava os critérios de O'Sullivan e Mahan para o diagnóstico de DMG(17). Seguindo as recomendações da *Fourth International Workshop Conference on DMG*, a ADA alterou os critérios diagnósticos em 2001, eliminando o rastreamento com 50g de glicose e adicionando o TOTG de 75g, juntamente como TOTG de 100g, como testes diagnósticos (18). O diagnóstico do DMG poderia ser realizado com o TOTG, 100g ou 75g de glicose, e duração de três ou duas horas, respectivamente, utilizando os pontos de corte de glicemia plasmática, em jejum, uma, duas e três horas iguais ou superiores a 95 mg/dL, 180 mg/dL, 155 mg/dL e 140 mg/dL, respectivamente, para teste com 100g de glicose ou glicemia plasmática em jejum, uma e duas horas, iguais ou superiores a 95mg/dL, 180mg/dL e 155mg/dL, respectivamente, para teste com 75g de glicose. Ao final, quaisquer dois pontos que alcançassem ou ultrapassassem os valores críticos faziam diagnóstico positivo de DMG (2; 3; 19; 20).

Recentemente, o *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG), recomendou que os critérios diagnósticos para o DMG deveriam ser baseados nos resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO), um estudo prospectivo observacional multicêntrico que teve como meta, determinar os riscos de desfechos adversos na gravidez, relacionados com os níveis de glicemia materna. Os resultados deste estudo mostraram que há um risco contínuo de desfechos adversos e os níveis de glicemia materna, não havendo um ponto determinado de glicemia relacionado a cada desfecho. Desta forma, foram então arbitrariamente sugeridos os seguintes pontos de corte para o diagnóstico de DMG no TOTG: jejum, 1h e 2h iguais ou superiores a 92 mg/dL, 180 mg/dL e 153 mg/dL, respectivamente. Sendo que pelo menos um dos pontos alterados é diagnóstico para DMG (21). Esses critérios foram adotados nas recomendações da ADA de 2011 (8; 21; 22).

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) de 2009, o diagnóstico do DMG deve ser realizado com o TOTG, com ingestão de 75g de glicose e duração de três horas, naquelas gestantes que apresentarem rastreamento positivo para DMG pela GJ. Os pontos de corte sugeridos para diagnóstico são aqueles preconizados pela ADA e/ou IADPSG (9).

### **Prevalência de DMG**

A prevalência de DMG depende da população estudada e do método utilizado para rastreamento e diagnóstico. Diferentes critérios diagnósticos determinam diferentes prevalências, em diferentes países da Europa: na

Finlândia, 8,9% de DMG de acordo com o critério da ADA em 2009; na Áustria um estudo de coorte entre 2001 e 2004 identificou uma prevalência de DMG de 27,6%, de acordo com critérios da OMS; e na Itália, dados entre 1999 e 2003, identificaram uma prevalência de 7% de DMG, de acordo com critérios da ADA (23). Aproximadamente 18% das mulheres dos 15 centros que compuseram a coorte do HAPO tiveram diagnóstico de DMG (24). No Brasil, estima-se que 7,6% das gestantes, com mais de 20 anos de idade, são portadoras de DMG, usando critérios da OMS (25; 26; 9).

**Tabela 1** – Valores de referência do teste oral de tolerância à glicose, recomendados para diagnóstico de DMG de acordo com os diferentes critérios.

	ADA (1998)**(17)	OMS (1999)*(2)	Fifth International Workshop Conference on DMG (2007)**(20)/ ADA (2010) ** (8)	IADPSG (2010)/ADA 2011*(8)	SBD (2012)*
<b>Glicose (g)</b>	50 e 100	75	75 ou 100	75	75
<b>GJ mg/dL (mmol/L)</b>	- ≥105 (5,9)	≥ 126 (7,0)	≥ 95 (5,3)	≥ 92 (5,1)	≥ 92 (5,1)
<b>1h mg/dL (mmol/L)</b>	≥ 140 (7,8) ≥190 (10,6)	-	≥ 180 (10,0)	≥ 180 (10,0)	≥ 180 (10,0)
<b>2h mg/dL (mmol/L)</b>	- ≥165 (9,2)	≥ 140 (7,8)	≥ 155 (8,6)	≥ 153 (8,5)	≥ 153 (8,5)
<b>3h mg/dL (mmol/L)</b>	- ≥145 (8,1) <sup>#</sup>	-	≥ 140 (7,8) <sup>#</sup>	-	-
<b>Quem participa do rastreamento</b>	Seletivo	Universal	Seletivo	Universal	Universal

GJ – glicemia de jejum. \*um ou mais pontos alterados confirmam diagnóstico de DMG. \*\*dois ou mais pontos alterados confirmam diagnóstico de DMG. <sup>#</sup> Somente para TOTG com 100g de glicose

## **Hemoglobina Glicada (A1c) no diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional**

### **Hemoglobina Glicada**

O termo genérico “hemoglobina glicada” refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. A fração HbA1c, ou apenas A1c, é a que se refere à hemoglobina glicada propriamente dita, cujo terminal valina da cadeia beta está ligado à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível (29).

A A1c é o parâmetro de referência para avaliar o grau de hiperglicemia crônica entre os pacientes diabéticos. Esta técnica se tornou a medida de referência para o controle de DM por mais de duas décadas (6; 30; 31).

### **Hemoglobina Glicada no Diagnóstico de DM**

Estudos prévios demonstraram que o teste de A1c tem menor variação intra-individual e melhor prediz as complicações micro e macro-vasculares do diabetes. Embora o custo atual seja mais elevado do que o teste da GJ, os benefícios adicionais na predição das complicações clínicas evitáveis fazem do teste de A1c a melhor escolha como teste diagnóstico para o DM (32).

Em 2010, a ADA incluiu o teste de A1c nos critérios para o diagnóstico do DM. O teste A1c é sugerido como teste diagnóstico de primeira escolha, e o ponto de corte de 6,5% é considerado como critério diagnóstico. A OMS referendou esta recomendação em 2011 (OMS 2011). No entanto, a A1c detecta uma população diferente de indivíduos, quando comparada com a GJ e TOTG, sugerindo que a

utilização de um conjunto de testes, ao invés de um teste isolado, pode ser uma estratégia mais eficiente para detectar DM (33).

O diagnóstico de DMG não foi inserido nessas recomendações. No entanto, alguns estudos sugerem pontos de corte de A1c para a detecção de DMG, em diferentes estágios da gravidez, entre 5,4% e 6,0% (34; 35).

### **Fatores que contribuem para variações nos resultados de A1c**

Algumas condições clínicas podem interferir no resultado do teste de A1c, causando a diminuição dos níveis – hemoglobinopatias, ingestão de altas doses de salicilatos e vitaminas C e E, além de deficiência severa de ferro (29; 36). Porém, esses efeitos são controversos (37).

Na gestação ocorre um aumento do volume sanguíneo total de 40 a 50%, porém o aumento do volume plasmático e da massa eritrocitária não é proporcional, provocando uma hemodiluição e redução dos indicadores hematológicos (hemoglobina e hematócrito), além de tempo de meia-vida dos eritrócitos diminuído, na segunda metade da gestação (38). Os níveis de A1c são mais baixos em mulheres grávidas quando comparadas a mulheres não grávidas. Valores de referência diferenciados são recomendados na gravidez (39).

## Conclusões

A detecção cada vez mais precoce de alterações nos graus de glicemia que possam ocorrer durante a gestação só é possível com o rastreamento para DMG durante essa fase, evitando complicações maternas e fetais.

Historicamente, não há consenso sobre qual é o melhor teste e critério para rastreamento e diagnóstico do DMG. Atualmente, as medidas de glicemia, como GJ ou TOTG, são os testes laboratoriais de escolha para o diagnóstico, no entanto, há controvérsias se 2 ou 3 pontos de glicemia, após sobrecarga de glicose, devem ser utilizados. Da mesma forma, as diretrizes vigentes discordam sobre o tipo de rastreamento (universal ou seletivo) que deve ser utilizado.

A A1c recentemente foi recomendada como critério de primeira escolha para o diagnóstico de DM na ausência de gravidez. Este teste laboratorial apresenta menor variação biológica, maior estabilidade pré-analítica e maior reprodutibilidade analítica em relação às medidas de glicemia. Também apresenta maior praticidade na coleta, devido não necessitar de jejum e ingestão de solução de glicose, tornando-se mais confortável e rápido para a detecção de DMG. No entanto, há carências de estudos sobre a utilidade do teste A1c na detecção do DMG. Estudos para verificar o melhor ponto de corte a ser empregado, para determinar o papel da A1c nos desfechos da gravidez e de análise de custo-efetividade deste teste são necessários para avaliar o desempenho da A1c no diagnóstico de DMG.

Atualmente, os critérios da OMS e da ADA são os mais freqüentemente utilizados para a detecção do DMG.

## Referências Bibliográficas

1. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:S67-S74
2. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. World Health Organization, 1999, p. 59
3. Reichelt AJ, Oppermann ML, Schmidt MI: Recomendações da 2ª. Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2002, p. 574-581
4. Kuhl C: Insulin-secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM - implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991;40:18-24
5. Suhonem L HV, Teramo K.: Glycemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79–82
6. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012;35
7. Di Cianni G, Seghieri G, Lencioni C, Cuccuru I, Anichini R, De Bellis A, Ghio A, Tesi F, Volpe L, Del Prato S: Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: What is in between? *Diabetes Care* 2007;30
8. International Association Diabetes Pregnancy: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33
9. Sociedade Brasileira de Diabetes: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2009

10. Agarwal MM DG, Punnose J: Gestational diabetes: utility of fasting plasma glucose as a screening test depends upon the diagnostic criteria. *Diabetic Medicine* 2006;23:1319-1326
11. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry* 2011;57:E1-E47
12. Gavin JR, Alberti K, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, Genuth S, Harris MI, Kahn R, Keen H, Knowler WC, Lebovitz H, Maclaren NK, Palmer JP, Raskin P, Rizza RA, Stern MP: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197
13. Sociedade Brasileira de Diabetes: Diagnóstico e Classificação do Diabete Melito e Tratamento do Diabete Melito tipo II. Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. In *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2000, p. S8-S35
14. O'Sullivan JB MC: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-285.
15. Coustan DR: Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Baillieres Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1991;5:293-313
16. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening-tests for gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982;144:768-773
17. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. In *Diabetes Care*, 1998, p. S60-S61
18. Metzger BE, Coustan DR, Organizing C: Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:B161-B167

19. Nielsen KK, de Courten M, Kapur A: The urgent need for universally applicable simple screening procedures and diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus - lessons from projects funded by the World Diabetes Foundation. *Global Health Action* 2012;5:1-12
20. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C: Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30
21. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJN, Persson B, Rogers MS, Sacks DA, Grp HSCR: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008;358
22. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:S62-S69
23. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, Vellinga A, Dunne F, Grp DCI: Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabetic Medicine* 2012;29:844-854
24. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJN, Persson B, Trimble ER, Grp HSCR: Frequency of Gestational Diabetes Mellitus at Collaborating Centers Based on IADPSG Consensus Panel-Recommended Criteria The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35:526-528

25. Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, de Lima L, Duncan BB, Brazilian Gestational Diabetes S: Prevalence of gestational diabetes mellitus - do the new WHO criteria make a difference? *Diabetic Medicine* 2000;17:376-380
26. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti ACE, Spichler ER, Pousada J, Teixeira MM, Yamashita T, Brazilian Gestational Diabet S: Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g gras glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24
27. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-S61
28. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:S62-S69
29. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada: Posicionamento Oficial 2009. A importância da Hemoglobina Glicada (A1C) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com Diabetes Mellitus: aspectos clínicos e laboratoriais., 2009
30. Camargo JL GJ: Glico-Hemoglobina (HbA1c): Aspectos Clínicos e Analíticos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2004;48:451-463
31. Hanas R, John G, Int Hb AcCC: 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. *Diabetes Care* 2010;33
32. Bennett CM GM, Dharmage SC.: HbA1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine* 2007;24:33-43
33. Cavagnolli G, Comerlato J, Comerlato C, Renz PB, Gross JL, Camargo JL: HbA(1c) measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabetic Medicine* 2011;28:31-35

34. Radder JK, van Roosmalen J: HbA<sub>1c</sub> in healthy, pregnant women. *Netherlands Journal of Medicine* 2005;63
35. Vijayam B BSM, Srinivasan A, Suganthi S, Suresh S, Veerasamy S: A<sub>1c</sub> in Gestational Diabetes Mellitus in Asian Indian Women. *Diabetes Care* 2007;30:1865 – 1867
36. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB: A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93:2447-2453
37. Camargo JL, Stifft J, Gross JL: The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA<sub>1c</sub> assays. *Clinica Chimica Acta* 2006;372:206-209
38. Souza AI, Filho MB, Ferreira LOC: Alterações hematológicas e Gravidez. In *Revista Brasileira de Hematologia*, 2002, p. 29-36
39. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, Malloggi L, Bonomo M, Granata S, Ceriotti F, Castiglioni MT, Songini M, Tocco G, Masin M, Plebani M, Lapolla A: Reference intervals for hemoglobin A<sub>1c</sub> in pregnant women: Data from an Italian Multicenter study. *Clinical Chemistry* 2006;52:1138-1143

## **OBJETIVO**

Avaliar o desempenho diagnóstico do teste A1c para detecção de *Diabetes mellitus* gestacional, utilizando o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) como padrão de referência.

# **Hemoglobina Glicada (A1c) para detecção de Diabetes mellitus em gestantes: qual a utilidade?**

Paula Breitenbach Renz <sup>1</sup>

Gabriela Cavagnoli <sup>2</sup>

Letícia Schwerz Weinert <sup>2,3</sup>

Sandra Pinho Silveiro <sup>4</sup>

Joíza Lins Camargo <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>2</sup> Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>3</sup> Professora da Faculdade de Medicina, Universidade Católica de Pelotas – UCPEL

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Farmacêutica – Bioquímica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>5</sup> Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

\* Autor para Correspondência:

Joíza Lins Camargo

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcellos, 2350; Prédio 12 - CPE, 4º andar

Porto Alegre, RS 90035-903, Brasil.

Fone: 33598127 Fax: 51-33598777.

E-mail address: [jcamargo@hcpa.ufrgs.br](mailto:jcamargo@hcpa.ufrgs.br)

Artigo Original

## RESUMO

O *Diabetes mellitus* gestacional (DMG) é uma séria condição que afeta muitas gestantes e traz muitos riscos tanto para a gestante, como para o feto. A recomendação é que se faça o rastreamento com teste oral de tolerância à glicose (TOTG) entre 24 e 28 semanas de gestação. O objetivo desse estudo é determinar a utilidade do teste de hemoglobina glicada (A1c) como teste diagnóstico de DMG, comparado com os critérios baseados na medida de glicemia.

Métodos: este é um estudo de acurácia de teste diagnóstico. Nós avaliamos o metabolismo dos carboidratos através dos testes de TOTG e A1c em mulheres grávidas brasileiras atendidas nas visitas de pré-natal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Além dos testes de TOTG e A1c, foi analisada a história clínica das pacientes. O DMG foi definido de acordo com critério da *American Diabetes Association* (ADA) - um ou mais pontos alterados, glicemia de jejum, 1h ou 2h com concentrações de glicose plasmática  $\geq 5.1$ , 10.0, ou 8.5 mmol/L, respectivamente-, ou de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) - glicemia de jejum ou 2h com concentrações de glicose plasmática  $\geq 7.0$ mmol/L ou  $\geq 7.8$ mmol/L, respectivamente. Presença de anemia, hemoglobinas variantes e doença renal crônica foram excluídas. Para avaliar o desempenho do teste de A1c foi utilizada a curva ROC (*receiver operating characteristic curve*).

Resultados: um total de 262 mulheres grávidas (média de idade de 30 anos, média de idade gestacional de 26 semanas) foram avaliadas e 82 (31,3%) tiveram diagnóstico positivo (40 pelo critério da ADA e 42 pelo critério da OMS). Baseado na

análise da curva ROC, considerando os critérios da ADA e OMS juntos e o TOTG como teste de referência, o ponto de corte para obter o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (diagonal 100% a 100%) foi o valor de A1c de 31mmol/mol (5,3%). A sensibilidade e especificidade para este ponto de corte foi de 69,9% e 65,9%, respectivamente. Os pontos de corte de 40 mmol/mol (5.8%), 41 mmol/mol (5.9%) e 42 mmol/mol (6.0%) representaram especificidades de 96,1%, 96,6% e 98,3%, respectivamente.

Conclusões: o teste de A1c apresenta baixa sensibilidade e alta especificidade para o diagnóstico de DMG, quando comparado com o critério tradicional. Nossos resultados mostraram que 39% dos casos de DMG foram diagnosticados usando o ponto de corte de  $A1c \geq 40$  mmol/mol (5.8%). O teste de A1c, sozinho ou em combinação com o TOTG, talvez seja bastante útil no diagnóstico de DMG.

Palavras Chaves: A1c, diabetes gestacional, diagnóstico

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is a potentially serious condition that affects many pregnancies and it carries risk for the mother and neonate. The current recommendation is to perform screening before 24 - 28 weeks of gestation by an oral glucose tolerance test (OGTT). The aim of this study is to determine the usefulness of glycated hemoglobin (A1c) as a diagnostic tool for GDM compared with the traditional criteria based on glycemia measurements.

**METHODS:** This is a study of diagnostic test accuracy. We evaluated the status of carbohydrate metabolism by performing OGTT and A1c in Brazilian pregnant women attending prenatal visits at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A1c, OGTT, and clinical history were analyzed. GDM was defined according to the American Diabetes Association (ADA) criteria (one or more fasting, 1-h, or 2-h plasma glucose concentrations  $\geq 5.1$ , 10.0, or 8.5 mmol/L; respectively) or World Health Organization (WHO) criteria (fasting or 2-h plasma glucose  $\geq 7.0$  mmol/L or  $\geq 7.8$  mmol/L, respectively). Presence of anemia, variant hemoglobins and chronic renal disease were excluded. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic performance of A1c.

**RESULTS:** A total of 262 pregnant women (mean age 30 years, mean gestational duration 26 weeks) were enrolled and 82 (31.3%) were diagnosed with diabetes (40 by ADA criteria and 42 by WHO criteria). Based on ROC curve analysis, and considering OGTT as the reference criterion, the cut-off point obtained by the point with the best equilibrium between sensitivity and specificity (100%-to-100% diagonal) was A1c value of 31 mmol/mol (5.3%). The sensitivity and specificity for this cut-off

point were 69.9 % and 65.9 %, respectively. The cut-off points of A1c of 40 mmol/mol (5.8%), 41 mmol/mol (5.9%) and 42 mmol/mol (6.0%) presented specificities of 96,1%, 96,6% and 98,3%, respectively.

**CONCLUSIONS:** A1c test presented low sensitivity and very high specificity for GDM diagnosis when compared with traditional criteria. Our results show that 39% of GDM cases would be diagnosed by using the cut-off point  $A1c \geq 40$  mmol/mol (5.8%) alone. A1c test, alone or in combination with OGTT, may be a very useful diagnostic tool in GDM.

**Key Words:** A1c, gestational diabetes, diagnosis

## INTRODUÇÃO

A intolerância aos carboidratos de graus variados de intensidade, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, a qual pode ou não persistir após o parto, é denominada *Diabetes mellitus* gestacional (DMG) (1). Os fatores de risco para esta condição clínica são o histórico familiar de diabetes, sobrepeso ou obesidade, idade materna acima de 25 anos, antecedentes obstétricos de macrossomia ou DMG prévio (2; 3).

O DMG está associado à ocorrência de macrossomia, malformação congênita, aborto espontâneo, mortalidade perinatal e pré-eclâmpsia (4; 5). A detecção e manejo precoce desta condição diminuem os riscos tanto para a mãe quanto para o feto (6).

Embora os riscos de complicações na gravidez, na presença de diabetes, são bem estabelecidos e aceitos, há ainda muitos debates em relação ao diagnóstico do DMG. Estas discussões incluem controvérsias em relação ao rastreamento universal ou seletivo, o período gestacional em que deve ser realizado o rastreamento, quais os testes apropriados bem como os pontos de corte para diagnóstico (7).

Tradicionalmente, o teste oral de tolerância a glicose (TOTG) tem sido o teste de escolha para o diagnóstico de DMG, e freqüentemente é precedido por uma estratégia de rastreamento como fatores de risco, glicemia de jejum (GJ) e/ou rastreamento com sobrecarga de 50g de glicose. Entretanto, dependendo do local ou das diretrizes seguidas, há divergências na sobrecarga de glicose que deve ser usada no TOTG, 75g ou 100g (8; 9).

No Brasil, estima-se que 7,6% das gestantes, com mais de 20 anos de idade, são portadoras de DMG (10; 11). Contudo, a prevalência de DMG depende da

população estudada e do método utilizado para rastreamento e diagnóstico, variando de 1 a 14% ao redor do mundo (12). De acordo com o critério diagnóstico atualmente proposto pela *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), baseado nos resultados do estudo *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes* (HAPO), e recomendado pela *American Diabetes Association* (ADA), mundialmente, aproximadamente 18% das mulheres são diagnosticadas com DMG (2; 5; 13).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza, para o diagnóstico do DMG, o uso da GJ e da glicemia de 2 horas (2h) após sobrecarga de 75g de glicose durante o TOTG, empregando-se os mesmos pontos de corte utilizados para detectar tolerância diminuída à glicose em adultos na ausência de gravidez (GJ  $\geq 126$ mg/dL e 2h  $\geq 140$ mg/dL) (1). Já nas recomendações da ADA, os valores de glicemia adotados para o diagnóstico de DMG, utilizando o TOTG com sobrecarga de 75g de glicose são:  $\geq 92$ mg/dL,  $\geq 180$ mg/dL e  $\geq 153$ mg/dL, para GJ, 1h e 2h após a sobrecarga, respectivamente, sendo que pelo menos um dos pontos alterado é critério diagnóstico para DMG (2).

Em 2010, a ADA incluiu o teste de hemoglobina glicada (A1c) nos critérios para o diagnóstico do *diabetes mellitus* (DM) na população em geral, e determinou o ponto de corte  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) como diagnóstico, o qual foi referendado pela OMS em 2011 (2; 14). O ponto de corte de A1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) possui alta especificidade e baixa sensibilidade diagnóstica, sendo que pontos de corte mais baixos, como A1c  $\geq 6,0\%$  (42 mmol/mol), foram sugeridos (15). Adicionalmente, A1c e os testes baseados na glicemia possuem fraca concordância, indicando que os diferentes critérios diagnósticos identificam diferentes populações de pacientes (15).

O uso da A1c para o diagnóstico de DMG não está contemplado nas recomendações atuais.

Recentemente, dados do estudo HAPO mostraram que as medidas de glicemia apresentaram maior associação com desfechos adversos que a A1c, indicando que esta não seria uma alternativa para o TOGT (16). No entanto, alguns estudos sugerem pontos de corte para a detecção de DMG usando a A1c, em diferentes estágios da gravidez, que variam entre 5,4% e 6,0% (2; 17; 19). Os valores de A1c são mais baixos na gravidez e valores de referência específicos são recomendados (18; 20).

O uso do teste A1c além de proporcionar menor variabilidade biológica, maior reprodutibilidade, maior estabilidade pré-analítica em relação às medidas de glicemia, apresenta maior praticidade de coleta, já que não necessita de jejum e ingestão de solução de glicose, tornando-se mais confortável e rápido para a detecção de DMG.

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho diagnóstico do teste A1c para detecção de DMG, utilizando o TOTG como padrão de referência.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo de acurácia diagnóstica para avaliar o desempenho do teste A1c para o diagnóstico de DMG. O TOTG após sobrecarga de 75g de glicose foi utilizado como padrão de referência (1; 2). O estudo seguiu as recomendações do *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) Initiative* (21) (**Figura 1**).

Participaram do estudo, mulheres grávidas atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). As gestantes que compareceram à Zona de Coleta do Laboratório, para realização do TOTG, no período de Setembro de 2008 à Julho de 2012, foram convidadas a participar do estudo e aquelas que aceitaram o convite, assinaram o Termo Livre de Consentimento Esclarecido e foram avaliadas através de história clínica e exames laboratoriais. Gestantes com idade inferior a 18 anos, doença renal crônica e anemia ( $Hb < 10g/dL$ ) foram excluídas do estudo, e aquelas cujo material foi insuficiente para os exames.

Através de questionário, dados como idade gestacional, índice de massa corporal (IMC) e histórico obstétrico, além de história familiar de DM e sintomas compatíveis com doenças cardiovasculares, hábito de fumar, consumo de álcool e medicamentos em uso, foram obtidos.

Os exames laboratoriais foram realizados na Unidade de Bioquímica e Imunoensaios do Serviço de Patologia Clínica do HCPA.

A coleta sanguínea em jejum para o TOTG foi realizada após jejum de 8h, em seguida foi ingerida solução de glicose aromatizada para TOTG – GLUC UP 75

(New Prov MS 10287910001), contendo 75g de glicose. Somente a ingestão de água foi permitida durante o exame e nenhum exercício físico. Após uma hora (para exames realizados a partir de agosto de 2011) e duas horas da ingestão da solução foram realizadas novas coletas de glicemia. A dosagem de glicose foi realizada através do método colorimétrico enzimático, no *Modular P Roche Diagnostics*.

As medidas de A1c foram realizadas por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), usando o aparelho TOSOH 2.2 *plus*. O hemograma foi determinado no aparelho ABX Pentra DX 120.

A pressão sanguínea foi aferida no início da entrevista, através do monitor de pressão arterial automático com braçadeira de braço (HEM742INT, Omrom, MS80047300098).

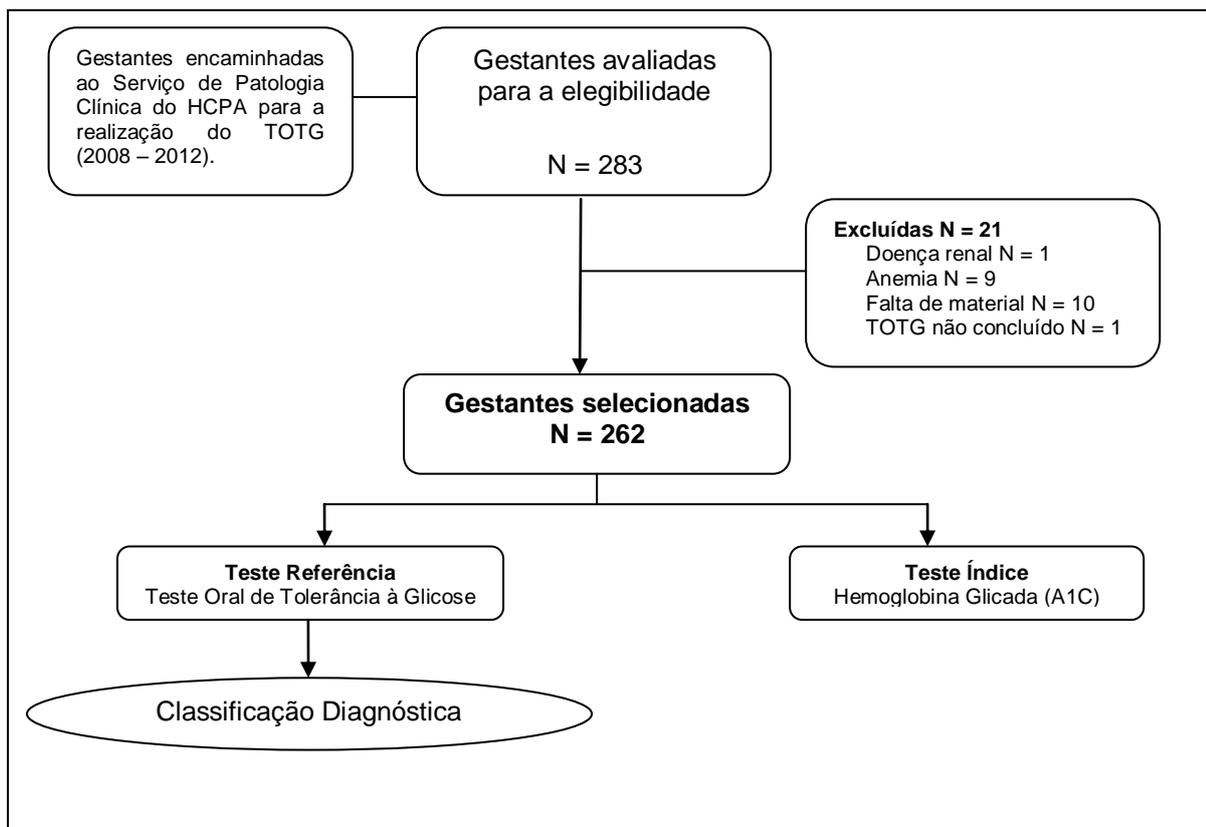
As pacientes foram classificadas de acordo com os critérios da OMS, glicemia de jejum (GJ)  $\geq 126$ mg/dL e 2h  $\geq 140$ mg/dL (período até junho de 2011) e ADA, glicemia de jejum (GJ)  $\geq 92$ mg/dL e/ou glicemia de 1h após a ingestão de 75g de glicose  $\geq 180$ mg/dL e/ou 2h  $\geq 153$ mg/dL (período após junho de 2011).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA) e registrado sob o número 10-0475.

### Análise estatística

O tamanho amostral foi calculado para encontrar 70% de especificidade e sensibilidade para o teste A1c, considerando nível de confiança de 95% e margem

de erro absoluta de 7%. Os dados foram expressos como média e desvio padrão (DP) quando normalmente distribuídos, e como intervalo mínimo - máximo para variáveis não-Gaussianas. Os testes *t*, qui-quadrado, Mann-Whitney U e coeficiente kappa foram utilizados conforme o caso. A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para analisar o desempenho do teste A1c no diagnóstico do DMG, considerando o TOTG como critério diagnóstico de referência. Pacientes recrutadas antes de junho de 2011 realizaram o TOTG com dois pontos (GJ e 2h, classificadas conforme critérios da OMS) (1) e aquelas recrutadas após junho de 2011, realizaram o TOTG com 3 pontos (GJ, 1h e 2h, classificadas conforme critérios da ADA) (2). O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas através do programa SPSS versão19 (*Statistical Package for Social Sciences-Professional Statistics TM*).



**Figura 1** – Fluxograma do estudo.

## RESULTADOS

No total, 282 gestantes foram recrutadas, 21 foram excluídas (1 com Insuficiência renal crônica, 9 com anemia, 10 sem material para A1c e 1 não concluiu o TOTG), totalizando 262 gestantes que participaram do estudo. Todas as gestantes estavam no terceiro trimestre de gestação (idade gestacional =  $27 \pm 5$  semanas) e apresentaram idade entre 23 e 35 anos. Cento e dezessete mulheres realizaram a coleta de amostras do TOTG no período anterior a julho de 2011, e tiveram a classificação diagnóstica de DMG pelos critérios da OMS. As gestantes que realizaram o TOTG de julho de 2011 à julho de 2012 (n=145) foram classificadas conforme os critérios diagnósticos para DMG recomendados pela ADA. As características clínicas e laboratoriais das gestantes classificadas com e sem DMG estão descritas na **Tabela 1**.

No total, 82 mulheres (31%) apresentaram DMG, 42 pelos critérios da OMS e 40 pelos critérios da ADA. A média de idade, idade gestacional (IG) e IMC para este grupo foram de  $32 \pm 5,6$  anos;  $26 \pm 5,7$  semanas e  $32 \pm 5,4$  Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. No grupo das gestantes sem DMG (n = 180), a média de idade, semanas de gestação e IMC foram de  $28 \pm 6,3$  anos,  $27 \pm 5,0$  semanas e  $29 \pm 6,4$  Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Houve uma diferença estatisticamente significativa em relação à idade, IMC, pressão arterial e ocorrência DMG prévio entre as mulheres com e sem DMG ( $P < 0,001$ ). Os valores de A1c foram de  $5,1 \pm 0,39\%$  e  $5,5 \pm 0,53\%$  nas gestantes sem e com DMG, respectivamente ( $P < 0,001$ ).

Na análise através da curva ROC (**Figura 2**), considerando o TOTG como teste de referência e utilizando os critérios diagnósticos da OMS isolados, a área sob

a curva foi de 0,727 ( $p < 0,001$ ) e o ponto de corte de A1c, obtido através do melhor ponto de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, foi de 5,3% (31 mmol/mol), o qual apresentou sensibilidade e especificidade de 65,9% e 71,6%, respectivamente. Os pontos de corte de 5,8% (40mmol/l), 5,9% (41mmol/l) e 6,0% (42mmol/l) apresentaram especificidade de 92,6%; 95,8% e 98,4%; respectivamente (**Tabela 2**).

Alternativamente, utilizando os critérios da ADA isoladamente para a análise da curva ROC, obtivemos uma área sob a curva de 0,766 ( $p < 0,001$ ) e o valor de A1c no ponto de equilíbrio foi 5,4% (32 mmol/mol), que apresentou sensibilidade e especificidade de 70% e 77,1%, respectivamente. Os pontos de corte de 5,8% (40mmol/l), 5,9% (41mmol/l) e 6,0% (42mmol/l) apresentaram especificidade de 98,1%; 99,0% e 100%, respectivamente.

Considerando os critérios ADA e OMS juntos, a área sob a curva foi de 0,757 ( $p < 0,001$ ) e o valor de A1c, obtido no ponto de equilíbrio, foi também 5,3% (31 mmol/mol), o qual apresentou sensibilidade e especificidade de 69,9% e 65,9%, respectivamente. Nesta análise, os pontos de corte de 5,8% (40mmol/l), 5,9% (41mmol/l) e 6,0% (42mmol/l) apresentaram especificidade de 96,1%; 96,6% e 98,3%; respectivamente.

Baseado nos dados do nosso estudo, e considerando o ponto de A1c  $\geq 5,8\%$  (40 mmol/mol), obtido pelas curvas ROC como critério diagnóstico, 32 gestantes (12%) foram diagnosticadas com DMG. Destas, 5 gestantes apresentaram valor de A1C  $\geq 6,5\%$ .

A **Tabela 3** descreve as características clínicas e laboratoriais destas gestantes. O primeiro grupo apresentou glicemia de jejum, glicemia de 120 minutos e A1c de  $84 \pm$

9,2 mg/dL,  $120 \pm 28,4$  mg/dL e  $5,1 \pm 0,36\%$ , respectivamente, enquanto que o grupo com DMG pelo critério de A1c proposto neste estudo, apresentou glicemia de jejum, glicemia de 120 minutos e A1c de  $101 \pm 25,6$  mg/dL,  $160 \pm 47,0$  mg/dL e  $6,1 \pm 0,35\%$ , respectivamente. Não houve diferença significativa nos valores de hemoglobina total ( $p > 0,05$ ).

A **Figura 3** mostra a concordância diagnóstica entre a classificação pelos valores de A1c adotados neste estudo ( $< 5,8\%$  e  $\geq 5,8\%$ ) e os critérios diagnósticos baseados pelo TOTG (coeficiente kappa = 0,238 e 0,257, para A1c vs OMS e A1c vs ADA, respectivamente,  $p < 0,001$ ). De acordo com o critério da OMS, 42 gestantes foram diagnosticadas com DMG, destas, 11 tiveram valores de A1c  $\geq 5,8\%$ . Baseado no critério da ADA 40 mulheres foram classificadas com DMG, 15 com valores de A1c  $\geq 5,8\%$ . Das 30 gestantes diagnosticadas pelos critérios da ADA e OMS, 10 tiveram A1c  $\geq 5,8\%$ . A proporção de mulheres classificadas com e sem DMG difere significativamente entre os critérios baseados nas medidas de glicemia e o critério baseado na A1c adotado neste estudo ( $p < 0,001$ ).

## DISCUSSÃO

Historicamente, não há consenso sobre qual é o melhor teste e critério para rastreamento e diagnóstico do DMG (7; 8). Tradicionalmente, a medida da glicemia, em jejum ou no TOTG, é o teste de escolha. Nas recomendações atuais da OMS e da ADA, o diagnóstico é realizado através do TOTG (1; 22). Para a realização deste teste laboratorial há a necessidade de jejum de pelo menos 8h e o desconforto da ingestão da solução de glicose(23). Neste estudo, avaliamos o desempenho da A1c para detectar DMG em comparação ao tradicional TOTG.

No presente estudo, os valores de A1c em gestantes sem DMG foram significativamente mais baixos que nas gestantes com DMG. No entanto, houve uma sobreposição dos valores de A1c nos dois grupos. Estes achados estão em concordância com outros estudos, que descrevem valores médios de A1c de 4,9 à 5,5% em mulheres sem DMG (18; 20; 24; 25). A presença de anemia pode causar uma diminuição nos valores de A1c e estudos sugerem que esta pode ser uma das causas dos valores mais baixos de A1c durante a gestação(24). Nossos dados mostraram que não houve diferença nos valores de hemoglobina total entre o grupo das gestantes diagnosticadas com DMG e as mulheres sem DMG pelas medidas de glicemia, e que elas apresentavam níveis normais de hemoglobina. A diferença entre os valores de A1c nos dois grupos não pode ser atribuída à presença de anemia. Outros mecanismos fisiológicos, que podem ocorrer na gestação, podem estar envolvidos nesta diminuição(24).

Quando utilizamos a curva ROC para avaliar o desempenho da A1c no diagnóstico do DMG, três análises foram realizadas. Primeiro, realizamos a análise

utilizando os critérios da OMS isolados como critério de referência, após realizamos a análise considerando os critérios da ADA como teste referência e por último fizemos a análise considerando os dois critérios juntos. Em todas as análises obtivemos áreas sob a curva semelhantes, que variaram entre 0,727 e 0,766, indicando que não há diferença do desempenho da A1c frente aos dois critérios diagnósticos baseados nas medidas de glicemia, usados neste estudo. Os pontos de corte de A1c de 5,3% e 5,4% apresentaram o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, no entanto, a sensibilidade nestes pontos não foi alta para permitir descartar o diagnóstico de DMG (65% e 70%, para OMS e ADA como critérios referência, respectivamente). Por outro lado, em todas as análises, o ponto de corte de A1c de 5,8% apresentou excelente especificidade para confirmar o diagnóstico de DMG (93% e 98%, para OMS e ADA como critérios referência, respectivamente). Um estudo anterior sugeriu o ponto de corte de A1c  $\geq 5,95\%$  (28,6% e 97,2%, sensibilidade e especificidade, respectivamente) para confirmar o diagnóstico de DMG em mulheres na Índia (19).

Baseando-se nos resultados de nosso estudo, utilizamos o ponto de corte de A1c  $\geq 5,8\%$  para reclassificar as gestantes com e sem diagnóstico de DMG. Quando avaliamos as características clínicas e laboratoriais, evidenciamos que as gestantes com DMG pelo critério A1c eram mais velhas, apresentavam níveis elevados de IMC, pressão arterial (sistólica e diastólica), glicemia (jejum, 1h e 2h) e colesterol, além de apresentarem histórico prévio de DMG e maior ocorrência de DM e hipertensão na família. Características que estão relacionadas a desfechos desfavoráveis tanto maternos quanto para os bebês.

Semelhante ao que já relatamos em relação ao diagnóstico de DM tipo2 (15), o teste A1c parece identificar uma população diferente de pacientes com DMG, quando comparado com os testes baseados na glicemia, o que fica evidenciado pela baixa concordância diagnóstica encontrada entre os testes.

Nossos resultados mostraram que 38% dos casos de DMG foram diagnosticados usando o ponto de corte de A1c  $\geq 5,8\%$  (40 mmol/mol) e 5% das gestantes classificadas como não diabéticas pelos critérios baseados na glicemia, seriam diagnosticadas com DMG pelo teste A1c. A utilização do teste A1c neste grupo de mulheres identificaria 9 gestantes com DMG que não seriam diagnosticadas pelo TOTG.

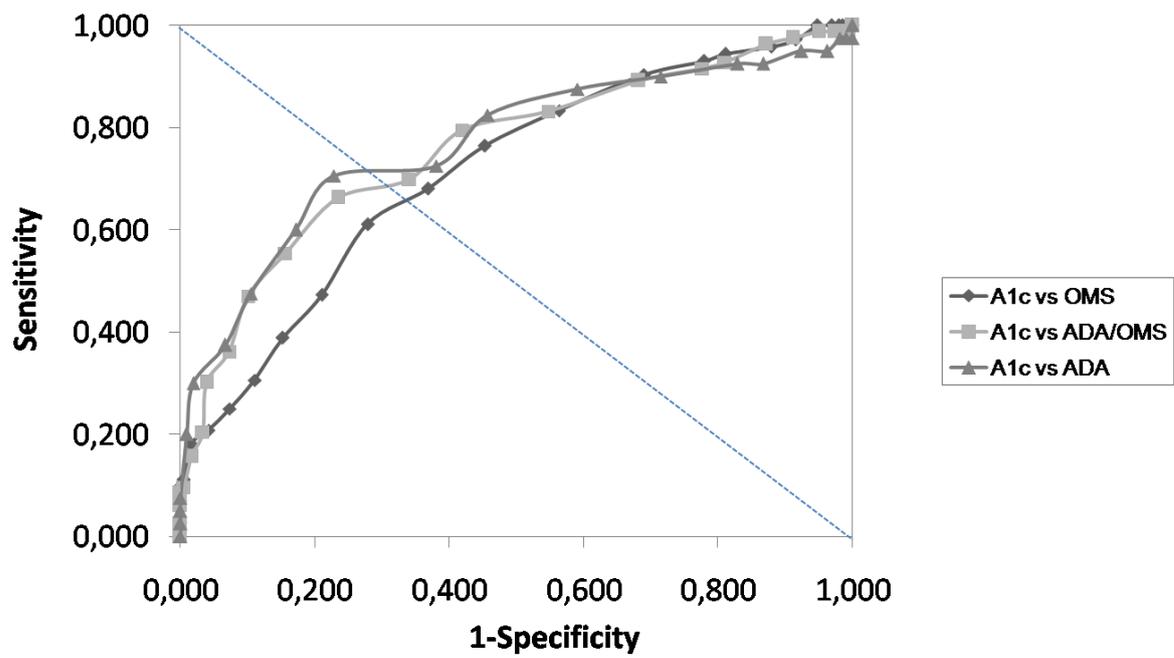
Concluindo, o teste A1c apresenta baixa sensibilidade, mas alta especificidade para o diagnóstico de DMG, quando comparado com os critérios tradicionais. O valor de A1c  $\geq 5,8\%$  possui especificidade suficiente para confirmar o DMG, eliminando assim a necessidade de realização do TOTG. Contudo, estudos de custo-efetividade e estudos prospectivos para avaliar os desfechos ainda são necessários para confirmar o desempenho do teste A1c no diagnóstico do DMG.

O teste A1c, sozinho ou em combinação com o TOTG, parece ser uma ferramenta bastante útil no diagnóstico de DMG.

**Tabela 1** – Características clínicas e laboratoriais das gestantes com e sem DMG, de acordo com os critérios diagnósticos da OMS ou ADA\*. \*a partir de julho de 2011.

	<b>TOTG OMS ou ADA 2013</b>		<b>P</b>
	<b>DMG -</b>	<b>DMG+</b>	
<b>N</b>	180	82	
<b>Idade (anos)</b>	28 ( $\pm$ 6,3)	32 ( $\pm$ 5,6)	<0,0001
<b>Idade gestacional (semanas)</b>	27 ( $\pm$ 5,0)	26 ( $\pm$ 5,7)	0,1523
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29 ( $\pm$ 6,4)	32( $\pm$ 5,4)	<0,0001
<b>PAS (mmHg)</b>	111 ( $\pm$ 12,5)	117( $\pm$ 15,2)	0,0009
<b>PAD (mmHg)</b>	66 ( $\pm$ 9,6)	74 ( $\pm$ 10,8)	<0,0001
<b>GJ (mg/dL)</b>	82 ( $\pm$ 7,7)	96 ( $\pm$ 18,2)	<0,0001
<b>G60( mg/dL)*</b>	122 ( $\pm$ 26,9)	176 ( $\pm$ 31,9)	<0,0001
<b>G120( mg/dL)</b>	109 ( $\pm$ 18,9)	160 ( $\pm$ 32,9)	<0,0001
<b>A1c (%)</b>	5,1 ( $\pm$ 0,39)	5,5 ( $\pm$ 0,53)	<0,0001
<b>Colesterol Total(mg/dL)</b>	235 ( $\pm$ 61,9)	226 ( $\pm$ 51,0)	0,2510
<b>HDL (mg/dL)</b>	49 ( $\pm$ 12,0)	59 ( $\pm$ 17,9)	<0,0001
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	220 ( $\pm$ 87,9)	205 ( $\pm$ 64,5)	0,1565
<b>Hb (g/dL)</b>	12 ( $\pm$ 0,8)	12 ( $\pm$ 0,8)	>0,500
<b>HFDM (%)</b>	54	38	
<b>HPDMG (%)</b>	2	5	
<b>HPHT (%)</b>	8	7	

Dados de média  $\pm$ desvio padrão, exceto HFDM,HPDMG e HPHT. DMG, diabetes mellitus gestacional, TOTG, teste oral de tolerância à glicose com 75g de glicose, IMC, índice de massa corporal, PAS, pressão arterial sistólica, PAD, pressão arterial diastólica, GJ, glicemia de jejum, G60, glicemia após 60min de glicose, G120, glicemia após 120min de glicose, HDL colesterol, Hb, hemoglobina, HFDM, histórico familiar de diabetes mellitus, HPDMG, histórico pessoal de DMG, HPHT, histórico pessoal de hipertensão arterial. \*Para exames realizados após julho de 2011.



**Figura 2** – Curva ROC A1c para diagnóstico de DMG. A1c vs OMS, A1c vs ADA/OMS\*, A1c vs ADA\*\*. \*OMS para dados até junho de 2011. \*\*ADA para dados a partir de julho de 2011.

**Tabela 2** – Valores de sensibilidade e especificidade de acordo com a curva ROC.

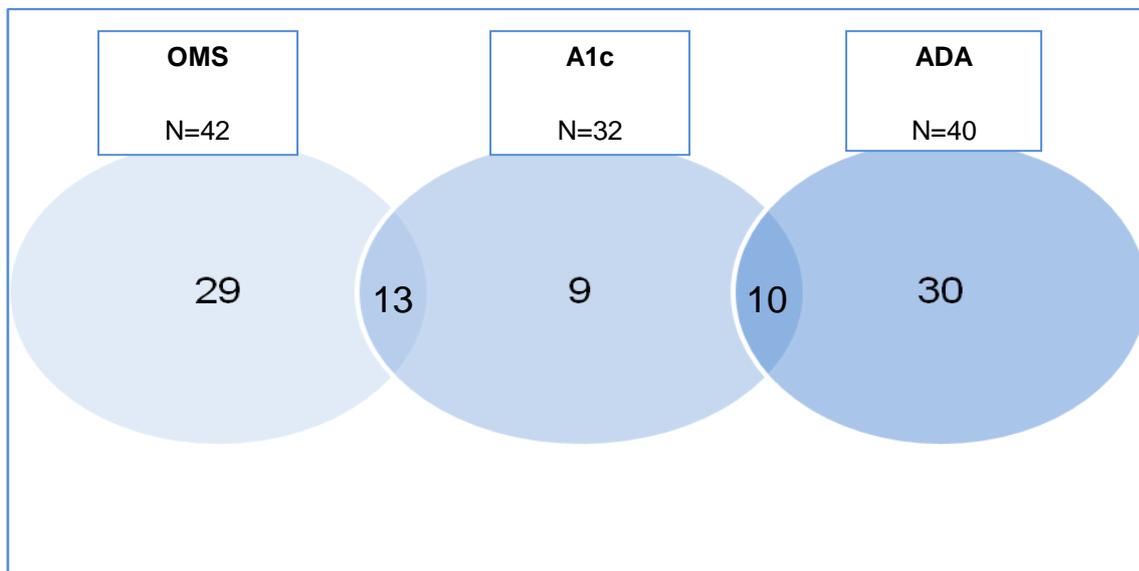
A1c (%)	OMS N = 117		ADA N = 145		OMS ou ADA N = 262	
	S	E	S	E	S	E
5,3 *	65,9	71,6	72,5	61,9	69,9	65,9
5,4 **	56,1	73,0	70,0	77,1	66,3	76,5
5,8 #	25,0	92,6	30,0	98,1	30,1	96,1
5,9	20,8	95,8	20,0	99,0	20,5	96,6
6,0	18,1	98,4	7,5	100,0	15,7	98,3
Área sobre a curva	0,727		0,766		0,757	

S = Sensibilidade; E = Especificidade. \* Ponto de equilíbrio pelos critérios da OMS isolados e OMS e ADA. \*\* Ponto de equilíbrio pela análise de acordo com critério da ADA isolado. # Primeiro ponto com especificidade maior que 90%.

**Tabela 3** – Características clínicas e laboratoriais das gestantes, de acordo com os valores de A1c.

	<b>A1C &lt;5,8% (&lt; 40mmol/mol)</b>	<b>A1C ≥5,8 % (≥40 mmol/mol)</b>	<b>P</b>
<b>n</b>	230	32	
<b>Idade (anos)</b>	29 (±6,4)	32 (±5,1)	0,0117
<b>Idade gestacional (semanas)</b>	27 (±4,9)	28 (±7,1)	0,3101
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,0 (±6,4)	33,0(±4,3)	0,0007
<b>PAS (mmHg)</b>	112 (±13,7)	119 (±10,8)	0,0060
<b>PAD (mmHg)</b>	68 (±10,5)	75 (±6,9)	0,0003
<b>GJ (mg/dL)</b>	84 (±9,2)	101 (±25,6)	<0,0001
<b>G60 (mg/dL)*</b>	133 (±35,4)	177 (±32,4)	<0,0001
<b>G120 (mg/dL)</b>	120 (±28,4)	160 (±47,0)	<0,0001
<b>A1c (%)</b>	5,1 (±0,36)	6,1 (±0,35)	<0,0001
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	236 (±46,7)	208 (±60,2)	0,0024
<b>HDL (mg/dL)</b>	56 (±16,0)	61 (±18,2)	0,1047
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	139 - 275	138 – 276	>0,500
<b>Hb (g/dL)</b>	12,0 (±0,8)	12,0 (±0,8)	>0,500
<b>HFDM (%)</b>	50,4	41,0	
<b>HPDMG (%)</b>	2,2	6,3	<0,001
<b>HPHT(%)</b>	7,4	9,2	

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou %. DMG= diabetes mellitus gestacional, TOTG= teste oral de tolerância à glicose com 75g de glicose, IMC= índice de massa corporal, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, GJ = glicemia de jejum, G60 = glicemia após 60min, G120 = glicemia após 120min, HDL = colesterol de alta densidade, Hb = hemoglobina, HFDM = histórico familiar de diabetes mellitus, HPDMG = histórico pessoal de DMG, HPHT= histórico pessoal de hipertensão arterial. \*Para exames realizados após julho de 2011.



**Figura 3** – Diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) no grupo em estudo, conforme os diferentes critérios diagnósticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Organization WH, Ed., 1999, p. 59
2. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:S67-S74
3. Di Cianni G, Seghieri G, Lencioni C, Cuccuru I, Anichini R, De Bellis A, Ghio A, Tesi F, Volpe L, Del Prato S: Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: What is in between? *Diabetes Care* 2007;30
4. Suhonem L HV, Teramo K.: Glycemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79–82
5. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJN, Persson B, Rogers MS, Sacks DA, Grp HSCR: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008;358
6. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C: Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30
7. Waugh N, Pearson D, Royle P: Screening for hyperglycaemia in pregnancy: Consensus and controversy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;24:553-571
8. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, Vellinga A, Dunne F, Grp DCI: Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current

screening practice and barriers to screening. A review. *Diabetic Medicine* 2012;29:844-854

9. Nielsen KK, de Courten M, Kapur A: The urgent need for universally applicable simple screening procedures and diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus - lessons from projects funded by the World Diabetes Foundation. *Global Health Action* 2012;5:1-12

10. Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, de Lima L, Duncan BB, Brazilian Gestational Diabetes S: Prevalence of gestational diabetes mellitus - do the new WHO criteria make a difference? *Diabetic Medicine* 2000;17:376-380

11. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti ACE, Spichler ER, Pousada J, Teixeira MM, Yamashita T, Brazilian Gestational Diabet S: Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g gras glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24

12. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-S61

13. International Association of Diabetes and Pregnancy: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33

14. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation [article online], 2011. Accessed april 2013

15. Cavagnolli G, Comerlato J, Comerlato C, Renz PB, Gross JL, Camargo JL: HbA(1c) measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabetic Medicine* 2011;28:31-35

16. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TRJ, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Oats JJN, Persson B, Grp HSCR: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35
17. Radder JK, van Roosmalen J: HbA<sub>1c</sub> in healthy, pregnant women. *Netherlands Journal of Medicine* 2005;63
18. Balaji V, Madhuri BS, Ashalatha S, Sheela S, Suresh S, Seshiah V: A1C in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Care* 2007;30
19. Rajput R, YogeshYadav, Rajput M, Nanda S: Utility of HbA<sub>1c</sub> for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012;98:104-107
20. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, Malloggi L, Bonomo M, Granata S, Ceriotti F, Castiglioni MT, Songini M, Tocco G, Masin M, Plebani M, Lapolla A: Reference intervals for hemoglobin A<sub>1c</sub> in pregnant women: Data from an Italian Multicenter study. *Clinical Chemistry* 2006;52:1138-1143
21. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCE, Grp SS: Towards complete and,accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *British Medical Journal* 2003;326:41-44
22. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:S67-S74
23. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry* 2011;57:E1-E47

24. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M, Grp JGAS: Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocrine Journal* 2012;59

25. O' Connor C OSP, Owens LA, Carmody L, Avalos G, Nestor L, Lydon K and Dunne F: Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A 1c (HbA 1c ) in pregnancy. In *Clin Chem Lab Med*, 2012, p. 905–909