

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**O HÁBITO DE FUMAR E O RISCO DE DESENVOLVER
DIABETES E HIPERTENSÃO DURANTE A GESTAÇÃO**

ELIANA MÁRCIA DA ROS WENDLAND

Orientador: Prof. Dr. MARIA INÊS SCHMIDT

Co-orientador: Prof. Dr. BRUCE DUNCAN

Porto Alegre, Agosto de 2007.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**O HÁBITO DE FUMAR E O RISCO DE DESENVOLVER
DIABETES E HIPERTENSÃO DURANTE A GESTAÇÃO**

ELIANA MÁRCIA DA ROS WENDLAND

Orientador: Profa. Dra. Maria Inês Schmidt

Co-orientador: Prof. Dr. Bruce B. Duncan

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil. 2007

BANCA EXAMINADORA

Defesa Preliminar

10 de junho de 2007

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Airton Stein, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Defesa Pública

21 de agosto de 2007

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Alice de Medeiros Zelmanowicz. Universidade Luterana
do Brasil.

Prof. Dr. José M. Belizán. Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária.
Departamento de investigação de saúde materno-infantil.

MENSAGEM

"Pros erros há perdão; pros fracassos, chance; pros amores impossíveis, tempo. De nada adianta cercar um coração vazio ou economizar alma. O romance cujo fim é instantâneo ou indolor não é romance. Não deixe que a saudade sufoque, que a rotina acomode, que o medo impeça de tentar. Desconfie do destino e acredite em você. Gaste mais horas realizando que sonhando, fazendo que planejando, vivendo que esperando, porque embora quem quase morre esteja vivo, quem quase vive já morreu". Luis Fernando Veríssimo

AGRADECIMENTOS

Quatro anos de jornada. Muitos momentos vividos, bem ou mal, com a certeza de sempre seguir em frente.

Demétrio, companheiro de todas as horas, que sabe que os pássaros migram no inverno em busca de alimento, mas sempre voltam na primavera, fortes e revigorados, prontos para seguir em frente.

Muitos amigos novos encontrados ao longo do caminho, em países distantes, em horas de necessidade ou simplesmente para desfrutar juntos uma boa conversa ao redor da mesa. Outros, nem tão novos, nem tão lembrados, mas com certeza, sempre guardados do lado esquerdo do peito.

Mestres, no sentido mais amplo da palavra. Orientando o caminho na busca do conhecimento, ensinando a pensar, a ter idéias. Por ora exigentes, por ora nos abraçando como se fossemos velhos amigos. Professora Maria Inês Schmidt e professor Bruce Duncan, de uma clareza científica e disposição invejável. Professor Andrew Neil, que calorosamente me acolheu no cinzento inverno Britânico. Professor Steven Smith, que me acolheu como parte da família. As conversas sobre ciência, regadas a bons vinhos e comida Tex-Mex me levaram a quebrar vários preconceitos e me fizeram descobrir uma nova área do conhecimento.

Companheiros de trabalho e de estudo. Muita discussão interessante, aonde a dúvida nos impulsionava a ir a busca de novas respostas.

Maravilhosas secretárias, que foram colocadas na terra para fazer com que a nossa vida ficasse menos burocrática e pudéssemos pensar mais em ciência.

A todos, que de uma maneira ou, de outra fizeram parte da minha vida durante estes quatro anos, o meu agradecimento.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	1
Apresentação	2
Resumo	3
Introdução	5
Revisão da literatura	9
Objetivos	51
Artigo 1	52
Artigo 2	80
Artigo 3	101
Conclusões e considerações finais	128
Anexos	129
Projeto de Pesquisa	130
Protocolo de revisão sistemática	135
MOOSE checklist	148
Questionário EBDG – Fase I	150
Questionário EBDG – Fase II	164

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA – American Diabetes Association
BMI – body mass index
CI – confidence interval
CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
COX2 – ciclo-oxigenase-2
PCR – proteína C reativa
DMG – diabete mellitus gestacional
EDR – fator relaxante derivado do endotélio
EMBASE - Excerpta Medica Database
FFA – free fatty acids
GDM – gestational diabetes mellitus
HbA1c – hemoglobina glicada
DI – densidade de incidência
ICD – international code of diseases
IKK - IκB-kinase
IkkB – inhibitor of kappaB kinase beta
IL-6 – interleucina 6
IMC índice de massa corporal
LILACS – Latin American and Caribbean Database
MIX – Meta-analysis with Interactive Explanation
NF-kB – nuclear factor kaapa β
OGTT – oral glucose tolerance test
OR – odds ratio
PE – pré-eclâmpsia ou preeclmapsia
RR – risco relativo; relative risk
SSPG – steady-state plasma glucose
TNF-α – fator tumoral alfa
WHO – World Health Organization

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “**O hábito de fumar e o risco de desenvolver diabetes e hipertensão durante a gestação**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 21 de agosto de 2007. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos.
2. Artigos (3)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

RESUMO

Diabete gestacional e preeclampsia são importante causa da morbidade e mortalidade materna e perinatal. Ambas são associadas a uma série de fatores de risco comuns como idade e obesidade. Nos últimos anos, a descoberta de uma série de fatores inflamatórios e marcadores endoteliais associadas a estas doenças têm levado a formulação de novas hipóteses quanto a sua etiopatologia.

O fumo é reconhecidamente um fator associado à inflamação crônica a alterações endoteliais e tem sido associado à doença cardiovascular. Fumar durante a gestação está associado a um aumento de complicações na gestação, e perinatais, especialmente baixo peso fetal. Intrigantemente, o fumo é considerado um fator protetor ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

A associação entre diabetes gestacional e fumo tem sido bastante contraditória. Vários estudos têm associado o hábito de fumar a um risco aumentado de diabetes e síndrome metabólica. No entanto, estes resultados não são consenso e uma falta de associação ou até mesmo um efeito protetor sobre o risco de diabetes gestacional também tem sido relatado. Mais recentemente, uma associação inversa entre níveis pressóricos e fumo têm sido descritos, assim como uma diminuição da incidência de síndrome metabólica em fumantes.

A investigação desta associação durante a gestação tem sido muito pouco estudada. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a associação entre fumo, hipertensão e diabetes na gestação.

Para isso, foram usados dados do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional: uma coorte de gestantes de 20 a 48 anos, realizado em seis capitais brasileiras entre 1991 e 1994. Foram obtidas medidas padronizadas, tanto para a investigação da exposição quanto para o diagnóstico, que nos permitiram avaliar esta associação. Paralelamente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com posterior metanálise.

A revisão sistemática nos levou a confirmação da impressão inicial de que existem poucos estudos nesta área. Quando os dados foram sumarizados e uma medida sumária foi calculada, não foi observada associação entre fumo e diabetes gestacional (razão de chances = 1,03; 95% IC 0,8-1,32). No entanto, estes achados

não são conclusivos e devem ser analisados com cuidado, devido ao pequeno número de estudos encontrados (4) e a importantes diferenças nos seus delineamentos.

Mulheres com diabetes gestacional e pré-eclâmpsia partilham fatores de risco habituais como idade e obesidade. O efeito paradoxal de uma diminuição de risco de pré-eclâmpsia em mulheres fumantes, já descrito na literatura, pode ser confirmado nesta população (razão de chances = 0,34; 95% IC 0,12-0,89). Intrigantemente, mulheres fumantes apresentam o mesmo efeito com relação ao diabetes gestacional: uma associação inversa entre risco de diabetes e fumo na gestação (razão de chances = 0,31; 95% IC 0,13-0,75). Estes achados nos permitem levantar a hipótese de que estas doenças, na verdade, são manifestações de alguma alteração subclínica sistêmica preexistente que, somado aos processos fisiológicos da gestação, acabam por culminar no aparecimento de complicações. Quando analisamos os dados do estudo de coorte, encontramos uma associação inversa entre os níveis de glicose plasmática após o teste de tolerância a glicose com 75g e fumo. Existe uma redução dos níveis plasmáticos médios da glicemia 2 horas após teste de tolerância a glicose ($100,4 \pm 26,4$ mg/dl) em fumantes quando comparadas a não-fumantes ($104,9 \pm 27,1$ mg/dl; $p < 0,05$). Também encontramos uma diminuição significativa de desenvolver diabetes gestacional em mulheres fumantes durante a primeira gestação (razão de chances = 0,41; 95% IC 0,41-0,85).

Os achados encontrados nos levam a hipótese de que a nicotina possa estar agindo como um fator antiinflamatório, reduzindo a liberação de citocinas inflamatórias implicadas no desenvolvimento destas doenças. Um melhor entendimento da fisiopatologia destas doenças pode impulsionar estudo e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento destas doenças, até então intratáveis, durante a gestação.

INTRODUÇÃO

Diabetes gestacional e pré-eclâmpsia são as principais complicações da gestação, sendo responsáveis por grande parte da morbidade e mortalidade materna e perinatal (1-3).

Ambas têm em comum o fato de compartilharem fatores de risco como obesidade (4) e estarem associadas a um processo inflamatório que pode ser responsável por suas características clínicas (5-7). A frequência esperada de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia em um mesmo indivíduo seria de apenas 0,24%. No entanto, a diabetes gestacional está presente em 3,8% das desordens hipertensivas da gestação e hipertensão pode ser vista em 28% das pacientes com diabetes gestacional (8). Muitas das mudanças fisiológicas da gestação são partes de uma resposta aguda, gerada por alterações inflamatórias transitórias. O desenvolvimento de diabetes gestacional e hipertensão podem ser visto como um extremo dessa resposta inflamatória fisiológica.

O hábito de fumar está associado a alterações inflamatórias e vasculares em indivíduos adultos, levando a eventos adversos como hipertensão e aterosclerose (9). É surpreendente observar, no entanto, que o hábito de fumar em gestantes está associado à diminuição da incidência de pré-eclâmpsia, uma doença vascular e inflamatória (10). A constatação de que pacientes fumantes apresentam menor incidência de certas doenças imuno-inflamatórias como colite ulcerativa e doença celíaca (11), doença de Parkinson (12) e certas doenças dermatológicas como doença de Becet e psoríase (13), tem despertado o interesse de pesquisadores levando ao seu uso experimental como agente terapêutico. A descoberta de novas rotas metabólicas envolvidas no processo inflamatório, onde receptores nicotínicos são fator chave, tem levado a formulação de novas hipóteses sobre a etiologia destas doenças e levado a pesquisa de novas drogas para o seu tratamento (14).

O mecanismo pelo qual o fumo pode diminuir a incidência de pré-eclâmpsia ainda não está elucidado e pode ser importante no desenvolvimento de drogas para

a sua prevenção e tratamento. O estudo da associação existente entre o fumo e diabetes gestacional e pré-eclâmpsia pode levar a uma melhor compreensão da sua fisiopatologia e gerar novas hipóteses sobre possíveis mecanismos implicados na origem destas doenças.

Referências

1. AbouZahr C. Global burden of maternal death and disability. *Br Med Bull* 2003; 67:1-11.
2. Laurenti R, Jorge MHP, Gotlieb SLD. *Maternal mortality in Brazilian State Capitals: some characteristics and estimates for an adjustment factor*. *Rev Bras Epidemiologia* 2006; 7(4):449-460.
3. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B9-13.
4. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113(1):12-16.
5. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11(5):309-316.
6. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001; 98(5 Pt 1):757-762.
7. Wolf M, Sauk J, Shah A, Vossen SK, Jimenez-Kimble R, Ecker JL et al. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(1):21-27.
8. Banerjee M, Cruickshank JK. Pregnancy as the prodrome to vascular dysfunction and cardiovascular risk. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(11):596-603.
9. McGill HC, Jr., McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation* 2001; 103(11):1546-1550.

10. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4):1026-1035.
11. Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: nicotine--a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2(11):536-544.
12. Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, McCullough ML et al. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68(10):764-768.
13. Scott DA, Martin M. Exploitation of the nicotinic anti-inflammatory pathway for the treatment of epithelial inflammatory diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12(46):7451-7459.
14. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421(6921):384-388.

REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão tem como objetivo descrever de forma ampla o estado da arte do conhecimento acerca da associação entre o hábito de fumar e o desenvolvimento de diabetes gestacional e hipertensão na gravidez, esta focada na ocorrência de pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Buscou-se cobrir todos os aspectos desta associação, desde a sua epidemiologia até os mecanismos fisiopatológicos e as rotas metabólicas envolvidas.

A busca foi realizada utilizando-se “Mesh terms” e palavras chaves tais como “diabetes”, “gestational diabetes”, “preeclampsia” e “smoking”. Uma extensa busca em referências dos artigos encontrados foi realizada levando a buscas adicionais no Pubmed, focada nas rotas metabólicas ou mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A busca bibliográfica não teve restrição de línguas e foi periodicamente atualizada durante os quatro anos de realização da tese de doutorado, até o mês de julho de 2007.

1. O HÁBITO DE FUMAR É FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DIABETES GESTACIONAL E HIPERTENSÃO DURANTE A GESTAÇÃO?

1.1 Fumo durante a gestação

A prevalência do fumo durante a gestação varia de 11,4% a 17% (1-4), dependendo da população estudada, com a idade, o tempo e a coorte de nascimento, sendo maior em mulheres multíparas (3). Há um evidente declínio na prevalência de gestantes fumantes ao longo dos anos (Figura 1) que se deve a uma diminuição do início do ato de fumar, mais que a um aumento no número de mulheres que param de fumar durante a gravidez (5).

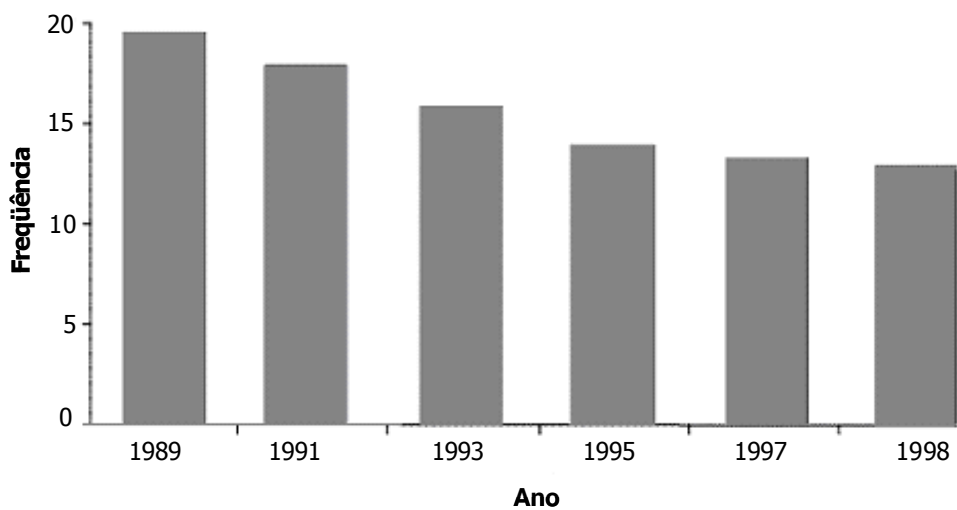


Figura 1. Prevalência de fumo durante a gestação nos Estados Unidos. Adaptado de CDC, 2001 (6).

A prevalência do fumo varia de acordo com fatores sócio-demográficos (Figura 2). Em mulheres norte-americanas, a prevalência diminui com a idade, sendo 18% em mulheres com menos de 20 anos e cerca de 10% em mulheres acima dos 34 anos de idade, variando entre regiões de 11,5% no Novo México até 27,8% na West Virginia. Educação e raça também são variáveis que apresentam um grande impacto na prevalência (7). No Brasil a prevalência também varia com a região, sendo maior em Porto Alegre (31,9%), a escolaridade e a idade (4).

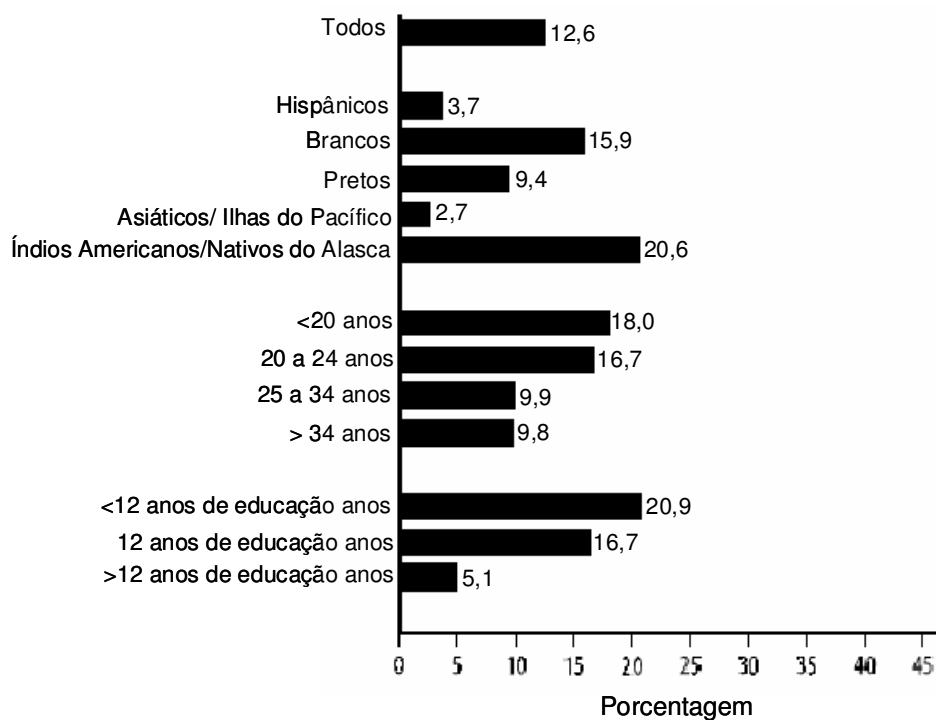


Figura 2. Consumo de cigarro durante a gestação varia de acordo com o grupo étnico, a idade e o nível educacional, 1999 (7).

Estima-se que 39% das mulheres que fumam param de fumar durante a gestação, sendo que 27% param quando descobrem a gestação e 12% mais tarde. A cessação do hábito de fumar aumenta com o nível educacional (8). A maioria das mulheres que param de fumar durante a gravidez o fazem precocemente (9) e mulheres multíparas apresentam maior probabilidade de continuar fumando durante a gestação do que as nulíparas (10).

Deve-se considerar que as estimativas de prevalência de fumo durante a gestação são geralmente baseadas em informação auto-referida. Sabe-se que esta prevalência é subestimada, pois estudos validando a exposição ao tabaco auto-referido sugerem que as mulheres tendem a omitir o uso do tabaco durante a gravidez (11). Estudos usando cotinina urinária (um metabólito urinário da nicotina), como medida confirmatória do uso de tabaco, sugerem uma exatidão de 85% do uso de tabaco auto-referido durante a gestação entre as mulheres que se dizem fumante e de 95% entre as que negam o uso de fumo na gestação (12).

Mulheres fumantes, além de estarem expostas a um risco aumentado de câncer, doença cardiovascular, doença pulmonar e doenças bucais, também estão expostas a riscos relacionados com a função menstrual e reprodutiva. As gestantes fumantes apresentam vascularização útero-placentária anormal, com perfusão deficiente. Há uma marcada redução na formação de células colunares com subsequente invasão trofoblástica ineficaz, levando a uma vascularização útero-placentária alterada (13). Existe um aumento da reatividade plaquetária com conseqüente aumento de acidentes vasculares útero-placentário como descolamento de placenta. A fibronectina, elevada em condições de injúria endotelial, está normalmente aumentada durante a gestação. Paradoxalmente, em mulheres fumantes, o nível de fibronectina é reduzido (14).

O fumo durante o período pré-natal está associado a complicações a curto e longo prazo. Fumar durante a gestação está associado a um risco aumentado de ruptura prematura de membranas, descolamento de placenta e placenta prévia (15) e há um aumento de 11 a 14% no risco de nascimentos pré-termo (10). Os fetos freqüentemente são pequenos para a idade gestacional e os recém-nascidos apresentam, em média, pesos mais baixos ao nascimento. O risco de mortalidade perinatal e da síndrome de morte súbita infantil também estão aumentado em filhos de mulheres fumantes, sendo o risco de complicações neonatais associado com a intensidade do fumo (16). As complicações em longo prazo incluem o aumento da obesidade infantil e da pressão arterial em filhos de mães fumantes (17). Paradoxalmente, o hábito de fumar tem sido associado a uma diminuição de incidência de pré-eclâmpsia em mulheres que fumam durante a gestação (18).

2. DIABETE MELLITUS GESTACIONAL

Diabete Mellitus Gestacional (DMG) é definida como qualquer grau de intolerância à glicose com aparecimento reconhecido pela primeira vez durante a gravidez. Esta definição se aplica independentemente do tipo de tratamento usado (insulinoterapia ou dieta) ou da persistência da patologia após a gestação (1).

Hiperinsulinemia e resistência à insulina fazem parte de toda a gestação normal. A resistência à insulina aumenta progressivamente durante gestação, com um incremento maior na resistência à insulina durante o segundo trimestre, alcançando seu pico máximo no terceiro trimestre e rapidamente retornando a níveis normais após o parto (19). Adicionalmente à resistência à insulina ocorre um aumento compensatório da resposta das células β com conseqüente hiperinsulinemia. A sensibilidade à insulina apresenta-se reduzida em até 80%, sendo a secreção de hormônios placentários como progesterona, cortisol, lactogênio placentário prolactina e hormônio do crescimento os maiores contribuintes para o estado insulino-resistente observado durante a gestação (20). Mulheres com DMG apresentam uma resistência à insulina mais severa quando comparada à observada em gestações normais. Essas gestantes também apresentam um mecanismo compensatório de produção de insulina deficiente, particularmente a secreção de insulina de primeira-fase (20).

A incidência exata de DMG ainda é desconhecida, com frequências variáveis na literatura, dependendo das características da população estudada e dos critérios usados para o seu diagnóstico. Varia de menos de 1% em caucasianos a 16% em indígenas norte-americanas (21). No Brasil a prevalência de DMG em mulheres adultas é estimada em 7,6% (22).

A doença está associada com um risco aumentado de eventos adversos na gestação e perinatais como macrosomia, hiperinsulinemia fetal e mortalidade perinatal (23). Complicações maternas associadas a DMG incluem hipertensão, pré-eclâmpsia, risco aumentado de cesariana e de desenvolver diabetes após a gestação (taxa de conversão de 3% ao ano) (22;24;25).

Vários fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento de DMG, sendo os mais conhecidos à idade, o índice de massa corporal, a etnia, a história familiar de diabetes tipo 2 ou diabetes gestacional, história prévia de diabetes gestacional e história obstétrica (1;21).

3. ALTERAÇÕES VASCULARES E INFLAMATÓRIAS DURANTE A GESTAÇÃO, ASSOCIADAS A ANORMALIDADES NO METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS.

Entende-se por disfunção endotelial a perda parcial ou completa do balanço entre vasoconstrição e vasodilatação, fatores de promoção de crescimento e fatores inibidores, fatores pró-aterogênicos e anti-aterogênicos, e pró-coagulantes e anticoagulantes (26). Esta disfunção apresenta um padrão de coagulação patológica, inflamação e padrões de crescimento vascular anormal e é usualmente demonstrada através de medidas de fluxo vascular e reatividade vascular (vasodilatação endotelial-dependente) (27).

Pessoas com diabetes tipo 2 apresentam função endotelial anormal, com reatividade alterada em grandes e pequenos vasos, com vasodilatação endotelial-dependente e redução da produção de óxido nítrico e também uma resposta diminuída ao seu efeito pela parede muscular vascular (28).

Obesidade, resistência à insulina e disfunção endotelial coexistem em indivíduos com diabetes tipo 2. A obesidade central leva à resistência à insulina e à disfunção endotelial, sendo que a obesidade/resistência à insulina apresenta maior influência deletéria sobre a função endotelial que a hiperglicemia *em si* (26). Gestantes com intolerância à glicose e diabetes gestacional também apresentam função endotelial alterada. A dilatação arterial mediada por fluxo, que é uma função endotelial-dependente, pode ser afetada por fatores maternos como a obesidade. Paradisi *et al.* avaliaram a função endotelial através de ecografia, observando que gestantes que apresentavam alguma alteração no metabolismo da glicose apresentaram uma menor dilatação arterial (10,9% nos controles; 7,6% em mulheres com intolerância a glicose 4,1% em mulheres com GDM), existindo uma correlação linearmente negativa entre a dilatação arterial e a medida de glicose ($r = -0,60$, $p < 0,0001$) (29). A presença de diabetes gestacional atenua o relaxamento endotelial-independente exercido pela progesterona em artérias e veias (30). Quando vasos isolados de mulheres que fumaram durante a gestação foram estudados, observou-se uma maior resposta à bradicinina, com maior relaxamento, quando comparado a mulheres não fumantes ou ex-fumantes (31).

Níveis aumentados de fatores inflamatórios como proteína-C reativa (PCR), interleucinas e TNF- α foram descritos em mulheres que desenvolvem diabetes na gestação. A proteína C-reativa é um marcador de inflamação sistêmica, que apresenta níveis aumentados no primeiro trimestre da gravidez de mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia (32) e diabetes gestacional (33). A presença de interleucina-6 (IL-6) é cerca de 50% maior e a de proteína-C reativa é quase dobrada em mulheres grávidas obesas em relação às magras, enquanto que a leptina, uma adipocitocina aumentada em pacientes obesas, foi a variável mais fortemente correlacionada, durante a gestação tanto com a proteína-C reativa quanto com IL-6 (34) durante a gestação. Quando o índice de massa corporal (IMC) é incorporado ao modelo de associação entre pré-eclâmpsia e PCR, a associação passa a não mais existir, sugerindo que a proteína-C reativa não está associada à pré-eclâmpsia ou que o IMC e a proteína-C reativa compartilham uma mesma rota metabólica ligando a obesidade à pré-eclâmpsia (32). Resultados semelhantes foram encontrados na associação entre fatores inflamatórios e DMG (33).

No entanto, a associação entre fatores inflamatórios e risco de diabetes gestacional ainda não é consenso. A proteína-C reativa é um marcador de inflamação sistêmica produzido pelo fígado em resposta à presença de citocinas inflamatórias como interleucina-6 e TNF- α . O risco de DMG é associado a um aumento de PCR, independente da adiposidade materna pré-gestacional (35). Retnakaran *et al.* também encontraram uma forte associação entre leptina e proteína-C, mas a associação com o risco de DMG não pôde ser estabelecida. A proteína C-reativa apresentou uma correlação estatisticamente significativa com o IMC pré-gestacional ($r = 0,38$; $p < 0,001$), insulina em jejum ($r = 0,27$; $p = 0,002$) e glicemia de jejum ($r = 0,18$; $p = 0,016$) (36). Os resultados contrastantes encontrados para a associação entre PCR e GDM podem refletir os diferentes desenhos utilizados e a época em que as medidas foram tomadas. Enquanto Retnakaram *et al.* avaliaram a PCR no segundo e terceiro trimestre da gestação, os estudos anteriores usaram medidas realizadas no início da gestação (primeiro trimestre). Por outro lado, a associação existente entre obesidade e PCR e o fato de que fatores inflamatórios fazem parte da rota através da qual a obesidade predispõe à pré-eclâmpsia e diabetes gestacional já são consensuais.

Estudos epidemiológicos têm consistentemente mostrado uma elevação de marcadores e de potenciais mediadores de inflamação em mulheres com diabetes tipo 2 e sugerem que uma inflamação crônica sub-clínica precede e prediz o desenvolvimento desta doença (37;38). O uso de medicamentos antiinflamatórios é capaz de reverter à resistência à insulina, associada ou não a obesidade ou induzida por dieta, sugerindo que a inflamação está diretamente envolvida neste processo (39-41). A ativação de fatores inflamatórios envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina e diabetes tipo 2 acontece através da ativação da enzima NF-kappaB (NF-kB), uma proteína capaz de induzir a transcrição de genes pró-inflamatórios quando estimulada por microorganismos, agentes oxidantes ou citocinas inflamatórias. A ativação da enzima IKkB, um fator regulador de NF-kB sérico e hepático, resulta em resistência à insulina hepática e sistêmica (40). É através da ativação de NF-kB que o estresse oxidativo induz o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes (42). A resistência à insulina no músculo esquelético também passa pelo controle da NF-kB. Indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam 60% de redução de IKkB, uma das enzimas responsáveis pelo silenciamento da NF-kB, e associada diretamente com o aproveitamento da glicose. O exercício tem a capacidade de reverter esse estado, aumentando IkB, com subsequente diminuição de TNF- α e aumento da absorção de glicose (43). Durante o terceiro trimestre da gestação, a TNF- α está inversamente correlacionado com a sensibilidade à insulina ($r = -0,69$; $p < 0,006$) (Figura 3). A mudança nos níveis de TNF- α do estado pré-gravídico ao terceiro trimestre da gestação é a única medida capaz de prever as mudanças na sensibilidade à insulina na gestação ($r = -0,60$; $p < 0,02$), além de ser o melhor preditor individual da sensibilidade à insulina mesmo quando ajustado para a obesidade ($r = 0,46$; $p < 0,01$) (44). Alterações vasculares e inflamatórias comprometem a vasodilatação necessária para uma gestação normal, levando a um estado de hiperglicemia. A enzima NF-kB é uma das principais responsáveis pela ativação de rotas metabólicas envolvidas na formação de substância inflamatórias.

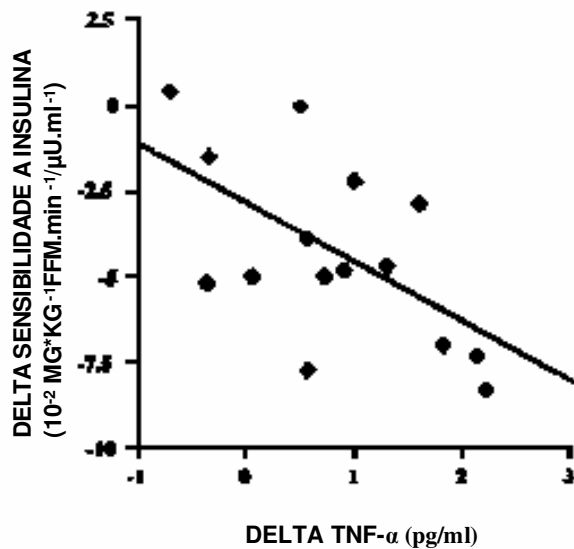


Figura 3. Correlação entre a as mudanças nos níveis de TNF- α e sensibilidade a insulina medida através de clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico, do período pré-gestacional ao terceiro trimestre da gestação ($r = -0,60$; $p < 0,02$) (44).

4. ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DA GLICOSE E RISCO DE DIABETE MELLITUS TIPO 2 ASSOCIADOS AO HÁBITO DE FUMAR.

Vários estudos observacionais sugerem que o hábito de fumar está associado ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, sendo o *Nurses Health Study* um dos primeiros a demonstrar uma forte associação entre diabetes e fumo. O risco de desenvolver diabetes tipo 2 entre enfermeiras americanas após 8 anos de seguimento apresentou uma razão de chance (RC) de 1,42 (95% IC 1,18-1,72) para as fumantes pesadas (≥ 25 cigarros/dia), após controlar para múltiplos fatores de risco (45). Uma relação dose-resposta também foi observada em homens japoneses, com um aumento do risco relativo de desenvolver diabetes de acordo com o número de cigarros fumados por dia, principalmente entre os fumantes pesados. Os fumantes leves apresentaram uma diminuição do risco de diabetes, provavelmente devido a um efeito anti obesogênico do fumo (46).

Fumantes participantes do *British Regional Heart Study* também apresentaram risco relativo (RR) significativamente mais alto de diabetes que não fumantes (RR = 1,74; 95% IC 1,24-2,43) (47). O fumo também se mostrou altamente correlacionado com o IMC, sendo maior em ex-fumantes e menor em fumantes. Neste estudo não foi encontrada nenhuma relação entre o tempo de uso de cigarro e a incidência de diabetes.

A associação entre glicemia sérica e hábito de fumar foi estudada experimentalmente por Facchini *et al.* em 20 pares de fumantes e não-fumantes (48). A concentração de glicose plasmática aferida após a administração de um teste oral de tolerância à glicose com 75g foi similar entre fumantes e não fumantes, enquanto a insulinemia foi maior entre os fumantes. A capacidade da insulina de mediar o consumo de glicose foi significativamente mais baixa nos fumantes. A concentração SSPG (steady-state plasma glucose), que fornece uma medida direta da capacidade da insulina de mediar a distribuição de uma carga de glicose infundida, foi mais alta entre os não fumantes (48). Os dados não foram ajustados por medidas de obesidade.

Os achados acima não foram confirmados quando a sensibilidade à insulina foi medida através de um teste intravenoso de tolerância à glicose, em estudo epidemiológico multicêntrico (*Insulin Atherosclerosis Study - IRAS*), utilizando uma medida mais precisa de sensibilidade à insulina (MINMOD S1) (49). A média da sensibilidade à insulina ajustada para idade, gênero, etnia, obesidade, álcool, status econômico e nível educacional não mostrou diferença significativa entre fumantes e não fumantes em homens e mulheres de 40 a 69 anos (49). Também não foi encontrada nenhuma diferença na sensibilidade à insulina quando a mesma foi calculada usando um método usado para estimar a resistência à insulina (HOMA - *Homeostasis Model Assessment*). No entanto a função das células β (HOMA) foi menor em homens fumantes (diferença média de 25,9; 95% IC 9,7-38,8; $p = 0,003$) (50). A associação entre o fumo e a resistência à insulina varia de acordo com o estado glicêmico, mas o cálculo do HOMA para a resistência à insulina apresentou uma variação estatisticamente significativa de acordo com o hábito de fumar somente entre indivíduos normoglicêmicos, sendo maior entre os fumantes (3,52; 0,54-0,72 em fumantes versus 2.89;2.80-2.98 em não-fumantes $p = 0,016$). A

resistência à insulina foi menos marcada entre os diabéticos fumantes relativamente aos não-fumantes ou ex-fumantes, na população nativa canadense (51).

Vários estudos de incidência de diabetes tipo 2 incluíram o hábito de fumar como um possível fator de risco, mas muitos destes estudos não apresentaram uma aferição adequada da frequência e da intensidade do hábito de fumar. Entre indivíduos que participaram do *Câncer Prevention Study I*, foi observada uma associação entre o hábito de fumar e a incidência de diabetes somente para os homens: densidade de incidência (DI) de 1,07 (95% IC 1,02-1,13) em ex-fumantes. Esta incidência não se manteve significativa para todas as categorias quando os indivíduos foram divididos de acordo com intensidade do fumo. Os fumantes leves (menos de uma carteira de cigarros por dia) passaram a não apresentar uma associação significativa (DI = 1,05; 95% IC 0,98-1,12). Nas mulheres, não foi encontrada uma associação significativa nas ex-fumantes (DI = 1,07; 95% IC 0,99-1,15) e fumantes leves (DI = 0,98; 95% 0,93-1,03), mas, seguindo o padrão masculino, uma associação positiva entre o hábito de fumar e a incidência de diabetes pode ser vista entre as mulheres que fumavam de um a dois pacotes de cigarros por dia (DI = 1,21; 95% IC 1,14-1,29) e mais de dois pacotes por dia (DI = 1,74; 95% IC 1,49-2,03) (52).

É notória a inconsistência entre as associações descritas nos diferentes estudos, que conjuntamente com a ausência de uma relação entre o fumo e outros aspectos da Síndrome Metabólica, um conjunto de fatores de risco que aumenta a chance doença cardiovascular, levaram Wareham *et al.* a sugerir que não existe uma relação entre fumo e resistência à insulina (53). O cigarro diminui a obesidade geral, mas acentua a deposição central de gordura. Mulheres fumantes apresentaram um IMC menor com um índice cintura-quadril maior que as não-fumantes. Tanto os homens quanto as mulheres apresentaram concentrações de glicose de 2 horas após um teste oral com sobrecarga de 75-g de glicose mais baixas em fumantes quando comparado aos não-fumantes. Analisando os coeficientes de regressão, Wareham *et al.* notaram que a inclusão de idade e IMC no modelo tende a atenuar a diferença existente na insulinemia de jejum de fumantes e não fumantes e que a inclusão da circunferência da cintura aumenta acentua a diferença entre os grupos (de -0,139 vs.

0.49 para -0,65 vs. 0.44 em mulheres e de -0,125 vs. 0.038 para -0,101 em homens) (53).

Os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), uma medida da glicose sanguínea média dos últimos dois a três meses, foi associada positivamente com IMC e idade em indivíduos pertencentes à coorte original do Estudo Framingham. Entre os indivíduos fumantes desta mesma coorte houve uma diminuição da variação dos níveis médios de HbA1c (0,01 para fumantes e 0,31 para não fumantes), mesmo quando controlado por idade e IMC, sugerindo uma atenuação do aumento da HbA1c pelo uso do cigarro (54). Estes resultados foram opostos aos de estudos anteriores, como o de Sargeant *et al.*, que descreveram uma associação positiva entre HbA1c e o hábito de fumar (55). O efeito do cigarro sobre a HbA1c foi pequeno (5%), mas estatisticamente significativo. Em homens houve um aumento progressivo da HbA1c com o tempo de exposição ao cigarro e uma associação inversa com o tempo desde o abandono do hábito (55).

Embora existam fortes evidências de uma associação entre o hábito de fumar e a diabetes tipo 2, ainda não existe consenso sobre o assunto. Vários fatores confundidores associados a outros hábitos de vida comumente encontrados em fumantes como sedentarismo, obesidade, má nutrição, podem ser responsáveis, em parte, pela inconsistência encontrada entre os estudos.

4.1 O hábito de fumar e o risco de diabetes gestacional.

A relação entre o hábito de fumar e o desenvolvimento de diabetes tipo 2 tem chamado a atenção dos pesquisadores nos últimos anos, mas o papel do fumo no aparecimento da diabetes mellitus gestacional não tem sido estudado com frequência e permanece com muitas indagações. Os resultados existentes são conflitantes, como pode ser observado em dois estudos realizados em mulheres norte-americanas. Um estudo em Nova Iorque, incluindo mais de 100.000 mulheres e usando os critérios diagnósticos da Associação Americana de Diabetes quanto ao hábito de fumar e à incidência de diabetes gestacional, não evidenciou associação entre fumo e diabetes gestacional (RR = 0,8; 95 % IC 0,5- 1,2) (56). Na avaliação

realizada por Solomon *et al.*, em um estudo de coorte com 116 mil enfermeiras, o risco relativo de DMG foi de 1,4 (95% IC 1,1–1,8) para as fumantes e de 0,9 (95% IC 0,8 – 1,1) entre as ex-fumantes (57).

No estudo realizado por England *et al.* em mulheres nulíparas nos Estados Unidos os resultados foram ainda mais contundentes: a concentração de glicose encontrada foi significativamente maior nas pacientes que referiam fumar no momento do arrolamento (112,6 mg/dl), quando comparado com pacientes que nunca fumaram (108,3mg/dl). O risco de diabetes gestacional associado ao hábito de fumar foi de RC = 1,9 (95% IC 1,0–3,6), sendo de 2,9 (95% IC 1,2–6,9) entre as pacientes que fumavam de 10 a 19 cigarros/dia. É importante notar que apenas 8 pacientes com diagnóstico de diabetes fumavam de 10 a 19 cigarros/dia assim como o número de pacientes ex-fumantes também é limitado (5 e 9), limitando o poder estatístico neste estudo. O fumo é, habitualmente, inversamente associado ao peso, mas, na amostra, as pacientes fumantes foram as que apresentaram maior IMC, o que pode ter interferido na associação encontrada. Não existem informações quanto ao ganho de peso nessa amostra. Comparado com a população geral, a frequência de segundo grau completo ou educação superior foi menor nessas pacientes, que também eram majoritariamente brancas não hispânicas (78,8%). A associação entre o hábito de fumar e DMG só foi estatisticamente significativa quando o critério de O'Sullivan foi utilizado, perdendo sua significância estatística quando foram usados os critérios de Carpenter e Coustan, que apresentam pontos de corte mais baixos (58).

Por outro lado, estudando uma grande coorte de mulheres suecas, Terry *et al.* não encontram nenhuma associação entre o hábito de fumar e o DMG. A Razão de chance (RC) associada ao fumo na primeira gestação foi de 1,10 (95% IC 0,81-1,49). Mulheres que deixaram de fumar após a primeira gestação passaram a ter um risco aumentado de DMG em uma segunda gestação (RC = 1,64; 95% CI 1,16-2,33), possivelmente associado ao ganho de peso (59). As médias de glicose de jejum e 2-horas após um teste de tolerância a glicose foram semelhantes em mulheres não fumantes e fumantes em gestantes na Escandinávia (60).

Em estudos experimentais a glicemia plasmática de jejum e a meia-vida ($t_{1/2}$) de glicose foram menores em pacientes fumantes submetidas a um teste de

tolerância à glicose intravenosa ao final da gestação (37 semanas), quando comparadas a gestantes não fumantes. Este efeito não se manteve estatisticamente significativo quando as pacientes foram estratificadas pela intensidade do fumo. O estudo teve um grande número de recusas (147/52), mas foi ajustado para a gordura corporal (61).

Embora a diabetes gestacional esteja associada à disfunção endotelial, gestantes que fumam durante o primeiro trimestre apresentam uma vasodilatação aumentada em relação às não-fumantes. Ainda não existe uma explicação clara para esse efeito. A exposição às toxinas do cigarro pode afetar as adaptações vasculares induzidas pela gravidez, alterando o relaxamento endotelial (31).

Os efeitos do cigarro sobre a homeostasia da glicose e o risco de diabetes gestacional ainda carecem de evidências consistentes que nos permita fazer afirmações sobre uma possível associação. A maioria dos estudos que incluíram o fumo em suas análises, ele é avaliado como fator de confusão de uma possível associação, não sendo o fator principal da investigação. Estudos em modelos experimentais são quase inexistentes. A elucidação dessa associação pode nos levar a desvendar mecanismos importantes ligados à diabete gestacional.

5. PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpسيا é uma forma de hipertensão específica da gestação que afeta múltiplos sistemas, caracterizada por hipertensão e proteinúria após a 20ª semana. É caracterizada por vasoespasmo, lesão vascular em múltiplos órgãos, aumento da ativação plaquetária com consumo plaquetário e subsequente ativação do sistema de coagulação na microvasculatura. Esta desordem acomete de 5 a 8% das gestações, com uma incidência de 23,6 casos por 1000 nascimentos nos Estados Unidos (2) e está associada ao aumento da mortalidade e morbidade materna e neonatal. No Brasil a pré-eclâmpسيا é a principal causa de mortalidade materna, sendo responsável por 37% das mortes obstétricas diretas (62).

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de pré-eclâmpسيا são presença de anticorpos antifosfolípidios, história prévia de pré-eclâmpسيا,

nuliparidade, historia familiar, gestação múltipla, doença periodontal, IMC aumentado e doenças crônicas como diabetes tipo 2 e hipertensão (63;64). Paradoxalmente, o uso de cigarros está associado a uma redução do risco da doença (18;65).

A gestação normal é um estado de inflamação sistêmica, especialmente no terceiro trimestre, que não difere da pré-eclâmpsia exceto pelo fato de ser mais amena. Podemos dizer que a doença não é uma entidade separada, mas simplesmente o extremo de uma resposta inflamatória desencadeada pela gestação (66).

Podemos considerar a pré-eclâmpsia como uma doença de 2 estágios: inicialmente uma placentação deficiente (67), que evolui para uma doença materna sistêmica. Também é plausível reconhecer duas categorias de pré-eclâmpsia: fetal e materna. A primeira teria origem na placenta sob condições hipóxicas associadas ao estresse oxidativo; a segunda seria originária de uma placenta normal associada a condições maternas suscetíveis ou acometida por doença microvascular (68).

A idéia geral de que a pré-eclâmpsia é causada por uma placentação deficiente tem se mostrado uma hipótese simplista e estudos recentes têm mostrado que este fator provavelmente não é causal, mas sim uma importante condição associada e independente. Nem todas as mulheres com placentação deficiente apresentam pré-eclâmpsia, assim como existem casos de pré-eclâmpsia onde, apesar das mães apresentarem doença grave, o feto se encontra em perfeitas condições de saúde (66). Muitas hipóteses têm sido discutidas para a patogênese da pré-eclâmpsia, sendo que a mais difundida tem sido a hipótese do desenvolvimento de tolerância imunológica proposta por Friedman *et al.* (69). Uma má adaptação imunológica levaria a uma diminuição da invasão placentária com subsequente hipóxia, hipo-perfusão e disfunção endotelial. No entanto, foi observado que pacientes que desenvolvem pré-eclâmpsia no final da gestação parecem ter uma placenta normal. Da mesma maneira, algumas mulheres que apresentam patologias placentárias, com retardo do crescimento intra-uterino idiopático, não apresentam pré-eclâmpsia.

Embora a etiologia e patogênese exatas da pré-eclâmpsia ainda sejam obscuras, é consensual que células endoteliais e inflamatórias são ativadas em

pacientes que apresentam a doença (70). Existem evidências de que a pré-eclâmpsia seja uma resposta inflamatória exagerada (71). Um paralelo entre pré-eclâmpsia e a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica foi sugerido tendo em vista as características clínicas e laboratoriais entre elas, incluindo um estado hiperdinâmico com leucocitose e disfunção de vários órgãos. Ambas são caracterizadas por disfunção endotelial sistêmica, aumento de citocinas inflamatórias e ativação de neutrófilos (72).

Níveis aumentados de interleucina-6 e TNF- α em gestantes com pré-eclâmpsia foram descritos por alguns autores (73-75), mas não por outros (76). O aumento de TNF- α sérico encontrado nestas pacientes não tem origem placentária, sugerindo um componente sistêmico para a doença (73;77).

O estresse oxidativo e a produção de radicais livres estão intimamente relacionados à resposta inflamatória crônica (e sua manutenção) e estão presentes tanto na gestação normal quanto na pré-eclâmpsia. NF- κ B, um fator de transcrição responsável pelo controle de vários processos imunológicos e inflamatórios, é ativado por vários fatores, incluindo hipóxia e estresse oxidativo (78) (Figura 4). A ativação de NF- κ B e COX-2 (que leva a um aumento da produção de prostaglandinas e tromboxano, mediadores da resposta inflamatória) no sistema vascular de mulheres com pré-eclâmpsia está ligada à infiltração neutrofitária. Os neutrófilos por sua vez, liberam substâncias tóxicas como radicais livres de oxigênio, TNF- α e tromboxane, que poderiam ser responsáveis pela vasoconstrição e disfunção vascular observada nessa doença (79)

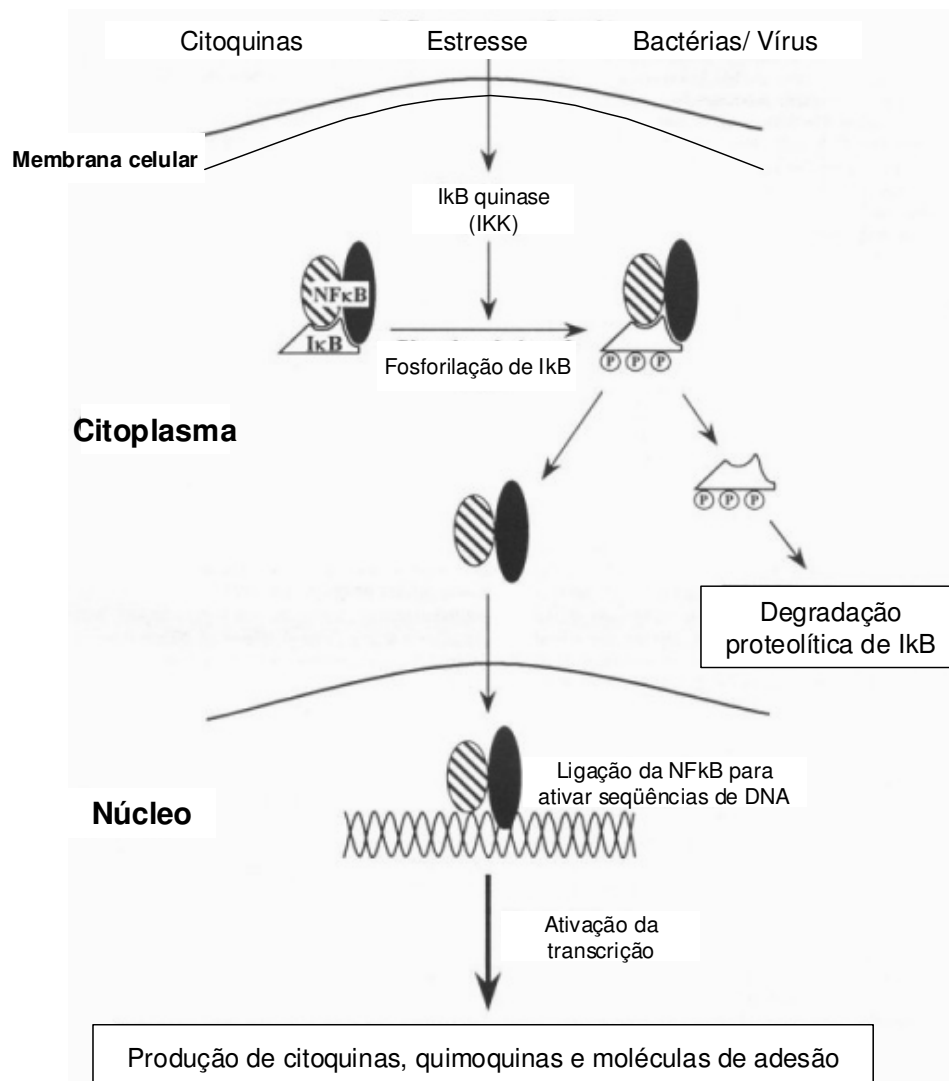


Figura 4. Rota metabólica de ativação da proteína NF-κB.

Estudos imuno-histoquímicos evidenciaram uma expressão aumentada de NF-κB na placenta de pacientes com pré-eclâmpsia, quando comparado a controles normais (2,26 vs. 1,40; $p = 0,004$) (80).

A proteína-C reativa está significativamente aumentada no primeiro trimestre da gestação em mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia, quando comparado a controles normais. Mulheres que se encontram no quartil mais elevado da proteína-C reativa apresentam uma razão de chances de 3,2 (95% IC 1,1-9,3) de desenvolver a doença (33). Níveis elevados de PCR estão fortemente associados à obesidade (81) e o risco de pré-eclâmpsia é mediado pela adiposidade. Quando o IMC foi adicionado ao modelo multivariável, a associação passou a não mais existir

(32). A susceptibilidade à pré-eclâmpsia em mulheres obesas ou com hipertensão crônica pode ser explicada por uma resposta inflamatória crônica existente nestas mulheres. A associação entre tamanho corporal e pré-eclâmpsia varia conforme a definição de sobrepeso utilizada.

Curiosamente, o hábito de fumar tem sido associado a uma diminuição da incidência de pré-eclâmpsia. A associação entre o fumo materno e a hipertensão durante a gestação tem sido extensivamente estudada nos últimos anos e mostrou que o fumo está inversamente associado ao risco de pré-eclâmpsia (64;82;83). Existe uma relação inversa entre fumo e pré-eclâmpsia, embora a menor incidência tenha sido encontrada em pacientes que pararam de fumar no início da gestação (não-fumantes = 5,9%; fumantes = 3,7% e 2,7% entre as que pararam de fumar) (82). Comparado com mulheres não fumantes, gestantes fumantes apresentam uma redução significativa do risco de pré-eclâmpsia (risco relativo ajustado = 0,6; 95% IC 0,5-0,6) (84). Estes resultados têm sido consistentes nas várias populações estudadas. Uma metanálise publicada em 1999 determinou que o efeito protetor do fumo sobre o risco de pré-eclâmpsia corresponde a uma RC sumarizada de 0,51 (95% IC 0,38-0,64) (15).

Tabela 1. Associação entre fumo e pré-eclâmpsia em gestantes de diferentes países. As medidas de risco são expressas em risco relativo (RR) ou razão de chances (RC).

Autor	Ano	População	RC	95%IC	RR	95%IC
Cnattingius <i>et al.</i> (84)	1997	Suécia			0,6	0,5-0,6
Conde-Aguedelo <i>et al.</i> (18)	1999	metanálise			0,7	0,7-0,7
Lindqvist <i>et al.</i> (85)	1999	Suécia	0,4	0,2-0,6		
Lain <i>et al.</i> (86)	1999	Estados Unidos	0,3	0,1-0,8		
Castles <i>et al.</i> (15)	1999	metanálise	0,5	0,3-0,7		
Odegard <i>et al.</i> (87)	2000	Noruega	0,6	0,4-0,9		
Mortensen <i>et al.</i> (35)	2001	Holanda	0,6	0,5-0,7		
Hammoud <i>et al.</i> (16)	2005	Alemanha	0,6	0,6-0,7		
Yang <i>et al.</i> (88)	2006	Estados Unidos	0,8	0,8-0,8		

Os diferentes estudos apresentam uma grande diversidade quanto às características das mulheres incluídas (raça, idade, paridade), mas ainda assim os resultados encontrados são bastante semelhantes. Nenhum estudo mostrando uma associação positiva entre fumo e pré-eclâmpsia foi encontrado ou incluído nas metanálise já realizadas.

Embora exista um efeito protetor sobre o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, mulheres que fumam durante a gestação e que chegam a desenvolver pré-eclâmpsia tem um risco aumentado de fazer descolamento de placenta, ter fetos pequenos para a idade gestacional e apresenta uma mortalidade perinatal maior (84).

Uma relação de dose-resposta foi encontrada por alguns autores (16;18), mas não por todos (84;85). Yang *et al.* e Cnattingius *et al.* descrevem haver um efeito de dose-resposta somente em pacientes que desenvolvem eclampsia (84;88).

A pré-eclampsia tem sido cada vez mais reconhecida como uma doença onde o estado inflamatório normal da gestação apresenta-se exacerbado. No entanto, o exato mecanismo inflamatório associado a sua gênese ainda não está completamente elucidado. O fumo, um agente inflamatório por excelência, tem sido paradoxalmente associado a um efeito antiinflamatório durante a gestação, já existindo evidências consistentes mostrando uma diminuição de risco de pré-

eclâmpsia em mulheres fumantes. Uma das possíveis rotas associadas a este efeito antiinflamatório teria como chave o bloqueio da proteína NF-kB.

5.1 Possíveis mecanismos para o efeito paradoxal do fumo sobre a incidência de pré-eclâmpsia.

Apesar da forte evidência de uma associação inversa entre fumo e pré-eclâmpsia, existem muitas opiniões controversas acerca dos padrões de fumo que estariam ligados a este benefício, como também quanto à existência da associação em ex-fumantes (2;85;89). O fumo antes da gestação não tem nenhum efeito residual no processo patogênico envolvido nas desordens hipertensivas da gestação. O risco de desenvolver PE só é diminuído nas pacientes fumantes (58).

O efeito protetor do fumo na pré-eclâmpsia poderia estar relacionado também com a idade gestacional em que se desenvolve a doença. Odegard *et al.* relataram uma diminuição do risco somente em mulheres que desenvolveram a doença no final da gestação (87).

O efeito do fumo em reduzir a pré-eclâmpsia foi confirmado em um estudo usando a cotinina urinária, um derivado da nicotina, como medida para validar o fumo auto-referido. O risco de pré-eclâmpsia em mulheres com cotinina positiva foi RC = 0,31 (95% IC 0,12-0,79) quando comparadas as pacientes com cotinina urinária negativa (86).

Vários mecanismos têm sido propostos na tentativa de explicar o efeito do cigarro sobre a incidência de pré-eclâmpsia.

As fumantes têm uma membrana vasculosinicial mais espessa e o fumo crônico pode levar a uma dessensibilização do endotélio, reduzindo a capacidade de resposta a perturbações agudas (13), o que explicaria a menor prevalência de pré-eclâmpsia entre as gestantes fumantes. Outro mecanismo seria uma hipereatividade a bradicinina, um potente vasodilatador que atua através da liberação do fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), levando a venodilatação. Jovens fumantes apresentam uma resposta paradoxal hiperativa a bradicinina (90).

A ativação de células-T estimula a atividade de proteína tirosino-quinase e fosfolipase e aumenta as concentrações de cálcio intracelular Ca^{2+} em modelos experimentais. A administração de nicotina suprime a ativação de células-T e a mobilização de cálcio intracelular Ca^{2+} , diminuindo as respostas imune e antiinflamatória (91).

A nicotina, um constituinte da fumaça do cigarro e também um agonista colinérgico seletivo tem se mostrado uma substância capaz de inibir a inflamação crônica. A nicotina bloqueia a ativação de células endoteliais e inibe a formação de TNF- α e citocinas inflamatórias através da supressão da NF-kB (92).

6. DIABETE GESTACIONAL E PRÉ-ECLÂMPسيا

Mulheres com diabetes gestacional e mulheres com pré-eclâmpsia compartilham fatores de risco e desfechos adversos da gestação. Ambas aumentam com a obesidade, com a história familiar de presença da doença, são influenciadas pela idade e apresentam alterações pró-inflamatórias e disfunção endotelial (57;64;93). Além disso, a placenta secreta uma variedade de hormônios que podem ter um papel na fisiopatologia de ambas as doenças.

Existe uma frequência aumentada de pré-eclâmpsia em mulheres acometidas por diabetes mellitus gestacional, quando comparadas às mulheres sem DMG (6,1 e 2,8%, respectivamente). O risco de gestantes com DMG desenvolverem pré-eclâmpsia é de 1,61 (95% IC 1,39-1,86), mesmo quando ajustado para obesidade (93).

O aparecimento usual da pré-eclâmpsia quando a resistência à insulina é máxima (no terceiro trimestre da gestação) apóia uma possível associação. Vários mecanismos foram postulados para explicar a associação entre resistência à insulina e o aumento da pressão arterial durante a gestação, incluindo a ativação do sistema nervoso autônomo (94), retenção renal de sódio devido à reabsorção de sódio no túbulo distal (95) e disfunção endotelial (96;97).

Os níveis de glicose plasmática 1 h após o teste de tolerância a glicose com 50g é um importante preditor de pré-eclâmpsia, com PCR crescentes com os quartis

de glicose (1,51, 1,74, 1,81; $p < 0,05$) (98). Tanto entre as pacientes com diabetes gestacional quanto com pré-diabetes, a frequência de pré-eclâmpsia aumenta de acordo com a gravidade da diabetes (99). Em pacientes não compensadas, a incidência de pré-eclâmpsia é o dobro (18%) das pacientes com GDM compensada (9.8%) (100). A diferença nos níveis de glicose não pode ser atribuída a diferentes graus de resistência a insulina. Entre as pacientes com GDM, embora existam diferenças nos níveis basais de pressão arterial, não houve diferenças no grau de resistência a insulina no terceiro trimestre da gestação ou no período pós-parto (101).

Mulheres com história familiar de diabetes apresentam risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia. Ter um irmão ou irmã com diabetes foi associado com 4,7 (95% IC 1,1-19,8) vezes mais risco de desenvolver a doença e ter um dos pais com diabetes foi associado a uma RC de 3,2 (95% IC 1,6-6,2) (102).

Da mesma forma, mulheres com história de pré-eclâmpsia são mais propensas a desenvolver diabetes tipo 2, mesmo na ausência de diabetes gestacional. A RC para o desenvolvimento de diabetes entre as mulheres que tiveram pré-eclâmpsia foi 1,88 (95% IC 1,42-2,49) (103). Uma história positiva de pré-eclâmpsia também está associada a níveis mais altos de hemoglobina glicada (104).

Em pacientes com história familiar de hipertensão a hiperinsulinemia diminui a retenção urinária de sódio em até 50%, com uma reabsorção aumentada de sódio pelo túbulo distal, favorecendo a presença de hipertensão (95).

Alguns dos possíveis mecanismos de associação entre resistência à insulina, disfunção endotelial e hipertensão estão sumarizados na figura 5:

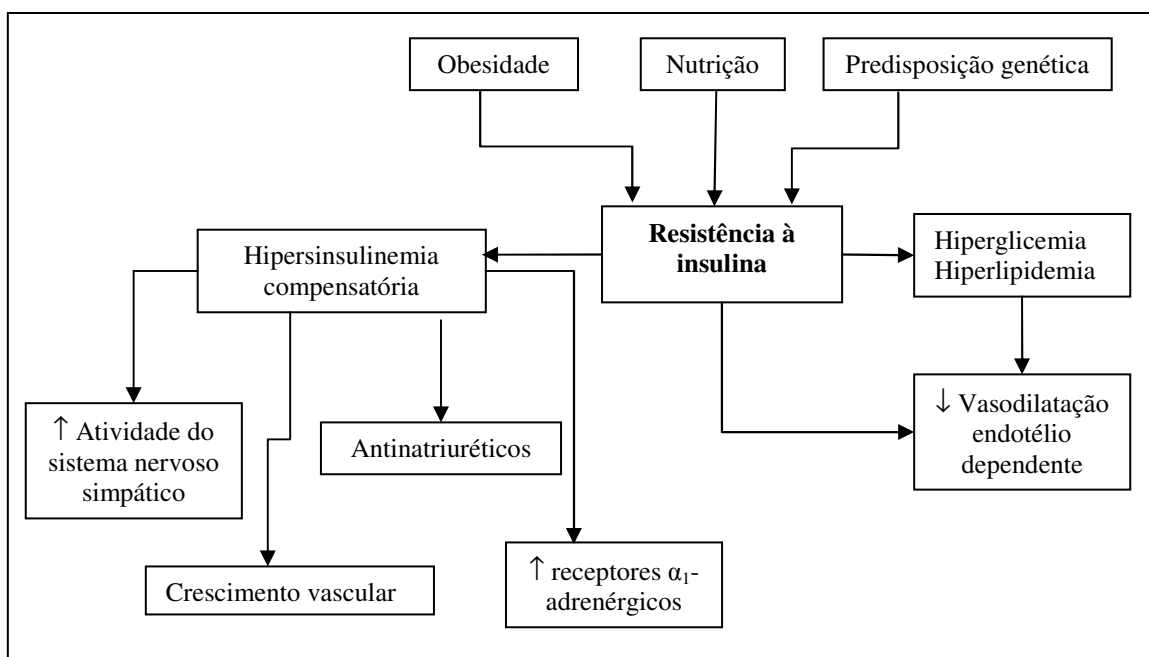


Figura 5. Possíveis mecanismos envolvidos na associação da resistência à insulina com a hipertensão na gestação. Adaptado de Kotchen T.A. 1999 (105).

7. O PAPEL DA OBESIDADE NA ASSOCIAÇÃO ENTRE O HÁBITO DE FUMAR E O RISCO DE DIABETES GESTACIONAL E PRÉ-ECLÂMPSIA

A obesidade está invariavelmente associada a um aumento do risco de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia, seja ela medida no período pré-gestacional ou durante a gestação. Usualmente as complicações da obesidade materna durante a gestação estão associadas com o peso materno pré-gravídico. Entretanto, várias formas de avaliar a obesidade já foram utilizadas para medir esse risco, como peso corporal, ganho de peso durante a vida adulta e durante a gestação, IMC aos 18 anos, medida de circunferência da cintura, variação de peso em relação ao peso ideal estimado e mudança cíclica de peso durante a idade adulta, sendo que todas as medidas, invariavelmente, foram associadas a um risco aumentado destas doenças (64;82;106-109).

Embora a resistência à insulina faça parte de toda a gestação normal, mulheres obesas são significativamente mais insulino-resistentes que mulheres com

sobrepeso ($p = 0,004$) ou com peso normal ($p = 0,0001$) quando a resistência à insulina foi avaliada usando clamp hipersulinêmico-euglicêmico no período pré-gestacional, início e final da gestação (Figura 6) (110). Leptina e adiponectina, hormônios produzidos e secretados pelo tecido adiposo, aumentam a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α e PGE₂), pelo tecido placentário em estudos experimentais. Este efeito foi revertido com o uso de substâncias antiinflamatórias (111).

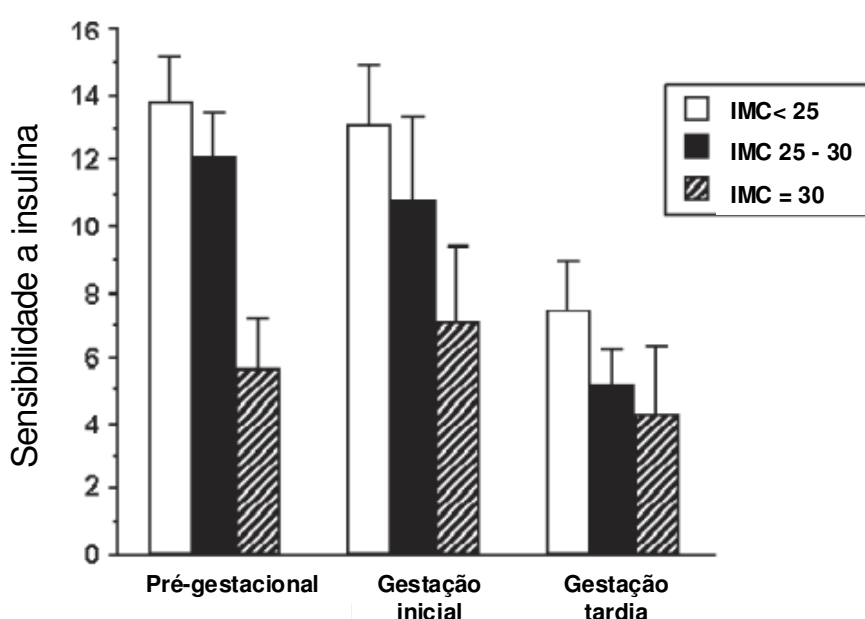


Figura 6. Mudanças longitudinais na sensibilidade a insulina em mulheres magras, com sobrepeso e obesas, antes da concepção, no começo (12-14 semanas) e no final (34-36 semanas) da gestação. Adaptado de Catalano et al., 2006 (110).

A queda na sensibilidade à insulina observada com o aumento do IMC pode ser influenciada pela etnia. O IMC pré-gestacional tem um efeito muito maior sobre a sensibilidade à insulina em mulheres asiáticas (112).

Mulheres obesas apresentam de duas a três vezes mais chance de desenvolver pré-eclâmpsia (113) e têm o risco seis vezes maior de desenvolver diabetes gestacional (107) quando comparadas as não obesas. O sobrepeso, a obesidade e o ganho de peso também levam a um aumento do risco de hipertensão

específica da gestação (RC = 1,8), pré-eclâmpsia (RC = 1,7) e DMG (RC = 3,0) em adolescentes (114).

O IMC aos 18 anos, assim como o ganho de peso após essa idade, são fatores de risco independentes para o DMG. Mulheres obesas apresentam cerca de três vezes mais chance de desenvolver diabetes quando comparadas a gestantes com peso normal (57;107;109). O peso pré-gestacional está fortemente associado com o desenvolvimento subsequente de pré-eclâmpsia, existindo uma relação de dose-resposta entre o peso e a incidência de pré-eclâmpsia em gestantes primigestas, independente de outros fatores de risco (82) (Figura 7).

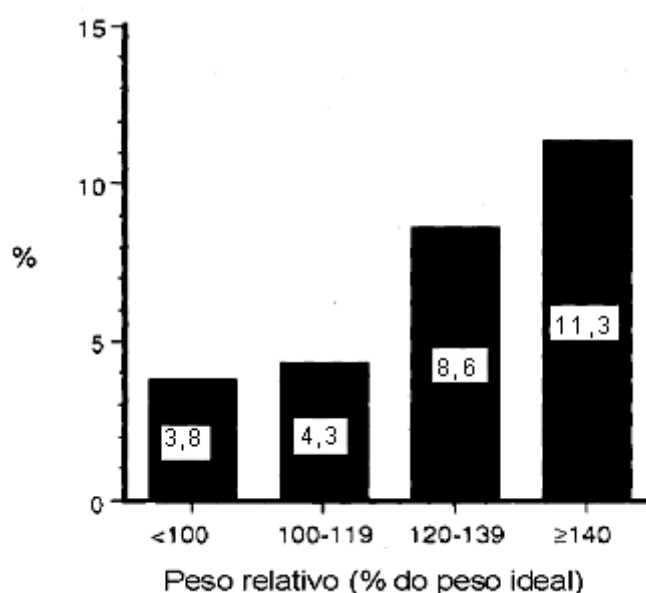


Figura 7. Incidência de pré-eclâmpsia de acordo com o aumento do peso relativo em primigestas. Adaptado de Sibai *et al.*, 1995 (82).

A obesidade é um importante fator de confusão na investigação da associação entre DMG e pré-eclâmpsia. O risco associado ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia em pacientes com DMG é atenuado quando o IMC é adicionado a modelos de regressão, independente de outros fatores de risco conhecidos. A RC diminui de 2,29 para 1,61 quando o IMC pré-gestacional é adicionado ao modelo de regressão (93).

Vários estudos mostram que mulheres que param de fumar antes ou durante a gestação apresentam um ganho de peso significativamente maior que mulheres que nunca fumaram ou que continuam fumando (115-117). O ganho de peso excessivo durante a gestação pode levar a um aumento do risco de diabetes gestacional e é um potencial confundidor da relação entre fumo e diabetes.

A obesidade leva à resistência à insulina e à disfunção endotelial principalmente através produtos derivados do metabolismo da gordura, hormônios e adiponectinas. A resistência à insulina leva à disfunção endotelial e pode contribuir para a obesidade, além de estar frequentemente associada com outras anormalidades que podem afetar a função endotelial, como hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia, e coagulação/fibrinólise alterada. A disfunção endotelial pode também favorecer a resistência à insulina (26).

Um estudo de biópsias miometriais mostrou que o IMC aumentado está associado a um menor relaxamento endotelial-dependente em gestantes, fornecendo suporte para estudos epidemiológicos prévios que mostraram haver um risco aumentado de doença cardiovascular, pré-eclampsia e diabetes nestas pacientes (31).

A obesidade na gestação está associada à marcada hiperinsulinemia, aumento da função endotelial e à inflamação crônica, representada por níveis elevados de IL-6 e PCR (36).

A figura 8 representa esquematicamente os mecanismos que interligam a obesidade, a resistência à insulina e a disfunção endotelial.

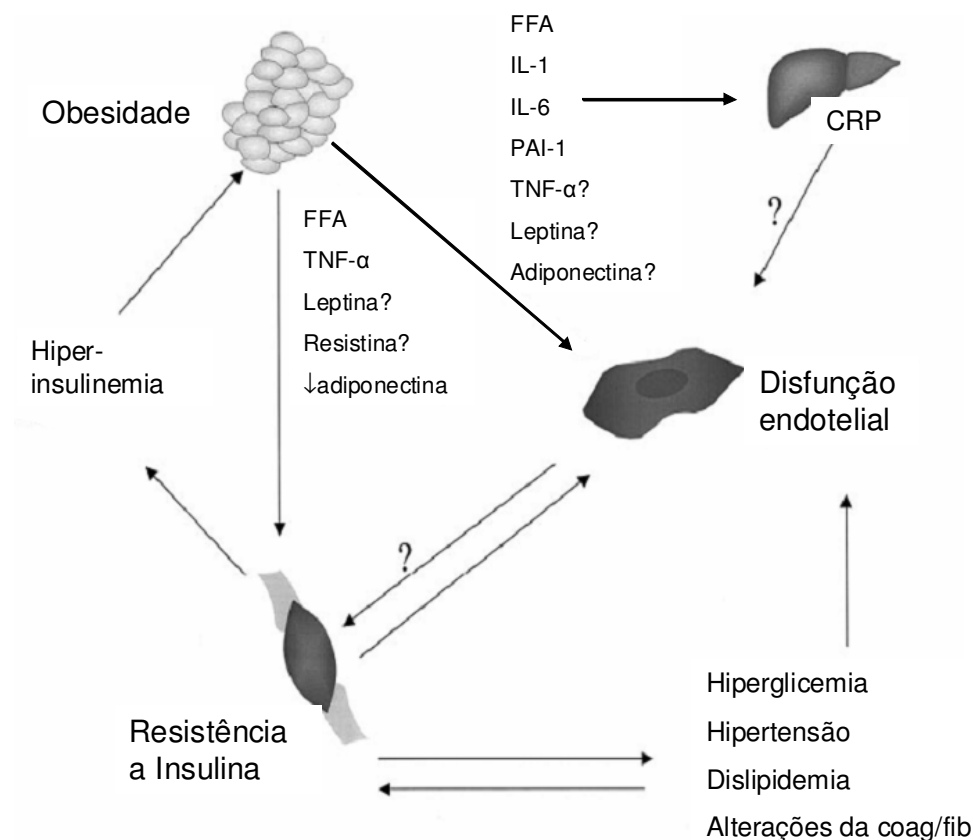


Figura 8. Mecanismos através do qual a resistência à insulina pode estar associada à obesidade e a disfunção endotelial. Adaptado de Caballero A.E., 2003 (26).

Indivíduos obesos apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α e interleucinas, sustentando a hipótese de que a resistência à insulina induzida pela obesidade é uma condição inflamatória (118). A ativação de IKK-B poderia ser o elo entre a obesidade e a resistência à insulina, através de fatores inflamatórios (119).

A leptina é expressa e secretada pelos adipócitos, está associada à regulação do armazenamento de gordura corporal e ao balanço energético, encontra-se elevada em indivíduos obesos (120) e está fortemente correlacionada com níveis aumentados de PCR em gestantes (36). O fumo apresenta uma ação direta sobre o mecanismo de regulação da leptina, aumentando sua circulação plasmática, independentemente de mudanças no peso corporal (121).

Como podemos ver na Figura 9, a administração oral de nicotina foi capaz de reduzir a concentração de glicose 120 minutos após um teste de tolerância a glicose em estudos experimentais (122).

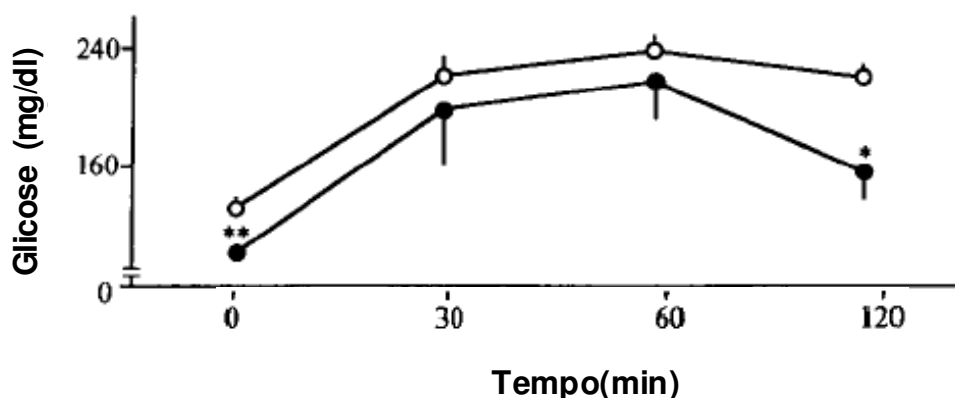


Figura 9. Nível de glicose plasmática em um teste oral de tolerância a glicose em pacientes controles (○) e com administração oral de nicotina (●) em ratos Zucker. Adaptado de Liu *et al.*, 2001 (122).

A administração oral de nicotina também foi capaz de diminuir os níveis de TNF- α no tecido adiposo subcutâneo abdominal e no tecido adiposo visceral (cardíaco, mesentérico, renal, peritoneal, epididimal e diafragmático), sem mostrar diferença entre os níveis séricos de TNF- α (portais e periféricos) entre o grupo tratamento e controle (122).

A obesidade está definitivamente associada a um risco aumentado de desfechos adversos durante a gestação. O índice de massa corporal está diretamente associado à resistência à insulina e a um risco aumentado de desenvolver diabetes e hipertensão durante a gestação. Indivíduos obesos apresentam um aumento da produção de citocinas inflamatórias que por sua vez podem estar na gênese da resistência à insulina apresentada por estes indivíduos. O cigarro por sua vez, está associado ao ganho de peso e a uma diminuição de fatores inflamatórios pelo tecido adiposo. Muito pouco se sabe sobre a ação dos componentes do cigarro no processo inflamatório, especialmente no tecido adiposo, e sobre sua influência na resistência à insulina.

8. CONTROVÉRSIAS E PERSPECTIVAS PARA O ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE DIABETE GESTACIONAL, PRÉ-ECLÂMPسيا E O HÁBITO DE FUMAR.

Pré-eclâmpسيا e diabetes gestacional são doenças que compartilham fatores de risco e que apresentam características inflamatórias semelhantes. Ambas são caracterizadas por um processo inflamatório crônico, com aumento da incidência de doenças cardiovasculares mais tarde na vida das mulheres acometidas por estas enfermidades durante a gestação.

O fumo exerce um efeito paradoxal sobre a gestação diminuindo a incidência de pré-eclâmpسيا, mas aumenta a proporção de mortalidade perinatal, descolamento de placenta e retardo do crescimento intra-uterino (84). A existência de uma associação entre o hábito de fumar e os níveis glicêmicos, a resistência à insulina e a diabetes gestacional ainda é controversa e os possíveis mecanismos envolvidos nesta associação são, até o momento, meramente especulativos.

O entendimento do mecanismo fisiológico pelo qual o fumo está associado à pré-eclâmpسيا e à diabetes gestacional pode nos levar a um melhor entendimento sobre a possibilidade de uma fisiopatologia comum, buscando terapias preventivas e curativas para estas que são duas das principais patologias da gestação.

Inflamação excessiva, com liberação de TNF- α pode ser a causa de mortalidade e morbidade em paciente com diabetes gestacional e pré-eclâmpسيا. Em organismos saudáveis, mecanismos endógenos normalmente regulam a magnitude da resposta do sistema imune e previne a inflamação excessiva. O sistema nervoso, através do sistema vagal, pode inibir significativamente e rapidamente a liberação de TNF macrófágico e atenuar a resposta sistêmica. Receptores nicotínicos são essenciais na inibição da liberação de TNF pela rota metabólica antiinflamatória colinérgica (123).

O estudo da epidemiologia destas patologias e suas inter-relações, especialmente a caracterização de uma síndrome metabólica da gestação e a identificação de pacientes de risco para o desenvolvimento de doenças

cardiovasculares futuras, pode contribuir para a prevenção da morbimortalidade em mulheres.

9. SUMÁRIO DA REVISÃO DA LITERATURA

A prevalência do fumo durante a gestação é elevada, ainda que tenha diminuído nas décadas recentes. O fumo, indiscutivelmente, está associado a efeitos deletérios sobre a saúde materna e fetal, apresentando, no entanto, efeitos paradoxais antiinflamatórios associados ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Novas rotas metabólicas envolvendo receptores nicotínicos têm sido descritas, levando a descoberta de potenciais alvos para o desenvolvimento de drogas antiinflamatórias.

Existe uma associação entre diabetes gestacional e pré-eclâmpsia e, embora os mecanismos ainda não estejam completamente elucidados, sabe-se que ambas estão associadas à resistência à insulina. Alterações inflamatórias e endoteliais, comuns as duas doenças têm sido descritas tanto para a diabetes gestacional quanto para a pré-eclâmpsia. A obesidade é um fator determinante no processo inflamatório associado a ambas as doenças.

A associação entre diabetes gestacional e fumo foi pouco investigada e os estudos apresentam resultados controversos. Existem indicações tanto de aumento quanto de redução do risco de desenvolvimento de DMG, sendo que a maioria dos estudos não detecta associação.

Diabetes gestacional e pré-eclâmpsia são doenças de origem multi-causal, que apresentam processos fisiológicos complexos, tornando a elucidação da associação entre fumo e o desenvolvimento destas doenças uma árdua tarefa.

Referências

- 1 American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004 Jan;27 Suppl 1:S88-S90.
- 2 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG educational bulletin. Smoking and women's health. Number 240, September 1997 (Replaces No. 180, May 1993). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 Jan;60(1):71-82.
- 3 Ananth CV, Kirby RS, Kinzler WL. Divergent trends in maternal cigarette smoking during pregnancy: United States 1990-99. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005 Jan;19(1):19-26.
- 4 Kroeff LR, Mengue SS, Schmidt MI, Duncan BB, Favaretto AL, Nucci LB. [Correlates of smoking in pregnant women in six Brazilian cities]. *Rev Saude Publica* 2004 Apr;38(2):261-7.
- 5 [Anon]. Health, United States, 2002. *Public Health Reports* 2002 Mar;117(2):194-6.
- 6 U.S.Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General. Women and smoking: A report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2001.
- 7 CDC. Prenatal Smoking Data Book. Division of Reproductive Health. Center for Disease Control and Prevention; 2005.
- 8 Fingerhut LA, Kleinman JC, Kendrick JS. Smoking before, during, and after pregnancy. *Am J Public Health* 1990 May;80(5):541-4.
- 9 Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001 Aug 15;154(4):322-7.
- 10 CDC PHS, Office of the Surgeon General, Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Women and smoking a report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2001.

- 11 Kendrick JS, Zahniser SC, Miller N, Salas N, Stine J, Gargiullo PM, et al. Integrating smoking cessation into routine public prenatal care: the Smoking Cessation in Pregnancy project. *Am J Public Health* 1995 Feb;85(2):217-22.
- 12 Klebanoff MA, Levine RJ, Morris CD, Hauth JC, Sibai BM, Ben Curet L, et al. Accuracy of self-reported cigarette smoking among pregnant women in the 1990s. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001 Apr;15(2):140-3.
- 13 Salafia C, Shiverick K. Cigarette smoking and pregnancy II: vascular effects. *Placenta* 1999 Jun;20(4):273-9.
- 14 Lain KY, Wilson JW, Crombleholme WR, Ness RB, Roberts JM. Smoking during pregnancy is associated with alterations in markers of endothelial function. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Nov;189(4):1196-201.
- 15 Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999 May;16(3):208-15.
- 16 Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jun;192(6):1856-62.
- 17 Oken E, Huh SY, Taveras EM, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obes Res* 2005 Nov;13(11):2021-8.
- 18 Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Nov;181(4):1026-35.
- 19 Stanley K, Fraser R, Bruce C. Physiological changes in insulin resistance in human pregnancy: longitudinal study with the hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Jul;105(7):756-9.
- 20 Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes* 2005;23(1):17-24.
- 21 Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007 Feb;62(2):125-36.
- 22 Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral

glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001 Jul;24(7):1151-5.

- 23 King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B9-13.
- 24 Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997 Dec;90(6):869-73.
- 25 Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003 Jul;19(4):259-70.
- 26 Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003 Nov;11(11):1278-89.
- 27 Kuritzky L, Nelson SE. Beneficial effects of insulin on endothelial function, inflammation, and atherogenesis and their implications. *J Fam Pract* 2005 Jun;54(6):S7-S9.
- 28 Guerci B, Kearney-Schwartz A, Bohme P, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function. *Diabetes Metab* 2001 Sep;27(4 Pt 1):425-34.
- 29 Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy : association with endothelial dysfunction. *Diabetes Care* 2002 Mar;25(3):560-4.
- 30 Omar HA, Ramirez R, Arsich J, Tracy T, Glover D, Gibson M. Reduction of the Human Placental Vascular Relaxation to Progesterone by Gestational Diabetes. *JOURNAL OF MATERNAL -FETAL INVESTIGATION* 1998 Mar;8(1):27-30.
- 31 Myers J, Hall C, Wareing M, Gillham J, Baker P. The effect of maternal characteristics on endothelial-dependent relaxation of myometrial arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Aug 30.
- 32 Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001 Nov;98(5 Pt 1):757-62.

- 33 Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):819-24.
- 34 Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Sep;87(9):4231-7.
- 35 Mortensen JT, Thulstrup AM, Larsen H, Moller M, Sorensen HT. Smoking, sex of the offspring, and risk of placental abruption, placenta previa, and preeclampsia: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Nov;80(10):894-8.
- 36 Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3507-12.
- 37 Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003 Jul;52(7):1799-805.
- 38 Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002 Apr;51(4):1131-7.
- 39 Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001 Aug 31;293(5535):1673-7.
- 40 Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005 Feb;11(2):183-90.
- 41 Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2002 May;109(10):1321-6.
- 42 Ogihara T, Asano T, Katagiri H, Sakoda H, Anai M, Shojima N, et al. Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor-kappa B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia* 2004 May;47(5):794-805.

- 43 Sriwijitkamol A, Christ-Roberts C, Berria R, Eagan P, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, et al. Reduced skeletal muscle inhibitor of kappaB beta content is associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetes: reversal by exercise training. *Diabetes* 2006 Mar;55(3):760-7.
- 44 Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002 Jul;51(7):2207-13.
- 45 Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993 Feb;83(2):211-4.
- 46 Hirayama T. Risk factors for diabetes in men. Japanese study confirms findings. *BMJ* 1995 Jul 15;311(6998):188.
- 47 Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2001 Sep;24(9):1590-5.
- 48 Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992 May 9;339(8802):1128-30.
- 49 Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, Karter A, Rewers M, Sholinsky P, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Ann Epidemiol* 1999 Jul;9(5):290-6.
- 50 Ostgren CJ, Lindblad U, Ranstam J, Melander A, Rastam L. Associations between smoking and beta-cell function in a non-hypertensive and non-diabetic population. Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. *Diabet Med* 2000 Jun;17(6):445-50.
- 51 Daniel M, Cargo MD. Association between smoking, insulin resistance and beta-cell function in a North-western First Nation. *Diabet Med* 2004 Feb;21(2):188-93.
- 52 Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001 Jun;30(3):540-6.
- 53 Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, Cox BD, Day NE, Hales CN. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism* 1996 Dec;45(12):1551-6.

- 54 Meigs JB, Nathan DM, Cupples LA, Wilson PW, Singer DE. Tracking of glycosylated hemoglobin in the original cohort of the Framingham Heart Study. *J Clin Epidemiol* 1996 Apr;49(4):411-7.
- 55 Sargeant LA, Khaw KT, Bingham S, Day NE, Luben RN, Oakes S, et al. Cigarette smoking and glycaemia: the EPIC-Norfolk Study. *European Prospective Investigation into Cancer. Int J Epidemiol* 2001 Jun;30(3):547-54.
- 56 Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 1992 May 1;135(9):965-73.
- 57 Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997 Oct 1;278(13):1078-83.
- 58 England LJ, Levine RJ, Qian C, Morris CD, Sibai BM, Catalano PM, et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Jun;186(5):1035-40.
- 59 Terry PD, Weiderpass E, Ostenson CG, Cnattingius S. Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive pregnancies. *Diabetes Care* 2003 Nov;26(11):2994-8.
- 60 Zaren B, Lindmark G, Wibell L, Folling I. The effect of smoking on glucose homeostasis and fetal growth in pregnant women. *Ups J Med Sci* 2000;105(1):41-56.
- 61 Langhoff-Roos J, Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark G. Effect of smoking on maternal glucose metabolism. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36(1):8-11.
- 62 Laurenti R, Jorge MHP, Gotlieb SLD. *Maternal mortality in Brazilian State Capitals: some characteristics and estimates for an adjustment factor*. *Rev Bras Epidemiologia* 2006;7(4):449-60.
- 63 Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol* 2007 Jun 21.
- 64 Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG* 2000 Jan;107(1):75-83.

- 65 Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005 Mar 12;330(7491):565.
- 66 Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta* 2003 Apr;24 Suppl A:S21-S27.
- 67 Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002 Jun 26;287(24):3183-6.
- 68 Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.
- 69 Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 1991 Dec;18(4):661-82.
- 70 Faas MM, Broekema M, Moes H, van der SG, Heineman MJ, de Vos P. Altered monocyte function in experimental preeclampsia in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Oct;191(4):1192-8.
- 71 Sibai BM. Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 2004 Oct;191(4):1061-2.
- 72 Dadelszen Pv, Magee LA, Marshall JC, Rotstein OD. The Maternal Syndrome of Preeclampsia: A forme fruste of the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Sepsis* 2007;4(1):43-7.
- 73 Hayashi M, Ueda Y, Yamaguchi T, Sohma R, Shibazaki M, Ohkura T, et al. Tumor necrosis factor-alpha in the placenta is not elevated in pre-eclamptic patients despite its elevation in peripheral blood. *Am J Reprod Immunol* 2005 Mar;53(3):113-9.
- 74 Bartha JL, Romero-Carmona R, Escobar-Llompert M, Comino-Delgado R. The relationships between leptin and inflammatory cytokines in women with pre-eclampsia. *BJOG* 2001 Dec;108(12):1272-6.
- 75 Greer IA, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara LM. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: a mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol* 1994 Dec;84(6):937-40.
- 76 Heyl W, Handt S, Reister F, Gehlen J, Schroder W, Mittermayer C, et al. Elevated soluble adhesion molecules in women with pre-eclampsia. Do cytokines like tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta cause

endothelial activation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999 Sep;86(1):35-41.

- 77 Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad KP. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jun;86(6):2505-12.
- 78 Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997 Apr 10;336(15):1066-71.
- 79 Shah TJ, Walsh SW. Activation of NF-kappaB and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Jan;196(1):48.
- 80 Aban M, Cinel L, Arslan M, Dilek U, Kaplanoglu M, Arpaci R, et al. Expression of nuclear factor-kappa B and placental apoptosis in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study. *Tohoku J Exp Med* 2004 Nov;204(3):195-202.
- 81 Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999 Dec 8;282(22):2131-5.
- 82 Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Feb;172(2 Pt 1):642-8.
- 83 Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004 Apr;6 Suppl 2:S125-S140.
- 84 Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul;177(1):156-61.
- 85 Lindqvist PG, Marsal K. Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Oct;78(8):693-7.

- 86 Lain KY, Powers RW, Krohn MA, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Urinary cotinine concentration confirms the reduced risk of preeclampsia with tobacco exposure. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1192-6.
- 87 Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000 Nov;107(11):1410-6.
- 88 Yang Q, Wen SW, Smith GN, Chen Y, Krewski D, Chen XK, et al. Maternal cigarette smoking and the risk of pregnancy-induced hypertension and eclampsia. *Int J Epidemiol* 2006 Apr;35(2):288-93.
- 89 Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(6):1407-13.
- 90 Vajo Z, Szekacs B, McDonald MH, Takahashi B, Srivathsan K, Dachman WD. Paradoxically enhanced bradykinin-induced venodilation in young, healthy, short-term smokers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 Aug;34(2):316-9.
- 91 Kalra R, Singh SP, Pena-Philippides JC, Langley RJ, Razani-Boroujerdi S, Sopori ML. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004 May;11(3):563-8.
- 92 Yoshikawa H, Kurokawa M, Ozaki N, Nara K, Atou K, Takada E, et al. Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I-kappaB phosphorylation and nuclear factor-kappaB transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor alpha7. *Clin Exp Immunol* 2006 Oct;146(1):116-23.
- 93 Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Mar 15;113(1):12-6.
- 94 Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996 Feb 8;334(6):374-81.
- 95 Herlitz H, Widgren B, Urbanavicius V, Attvall S, Persson B. Stimulatory effect of insulin on tubular sodium reabsorption in normotensive subjects with a positive family history of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1996 Jan;11(1):47-54.

- 96 Katakam PV, Ujhelyi MR, Hoenig ME, Miller AW. Endothelial dysfunction precedes hypertension in diet-induced insulin resistance. *Am J Physiol* 1998 Sep;275(3 Pt 2):R788-R792.
- 97 Zizek B, Poredos P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med* 2001 Feb;249(2):189-97.
- 98 Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):1032-7.
- 99 Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Feb;182(2):364-9.
- 100 Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Nov;191(5):1655-60.
- 101 Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005 Aug;28(8):1995-2000.
- 102 Qiu C, Williams MA, Leisenring WM, Sorensen TK, Frederick IO, Dempsey JC, et al. Family history of hypertension and type 2 diabetes in relation to preeclampsia risk. *Hypertension* 2003 Mar;41(3):408-13.
- 103 Carr DB, NEWTON KM, TRAN LT, Tttschneider KM, ong J, Kahn SE, et al. Women with a History of Preeclampsia Have an Increased Risk of Developing Type 2 Diabetes. 2006.
- 104 Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer IA. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2003 Jul;42(1):39-42.
- 105 Kotchen TA. Insulin Resistance and Hypertension. In: Schrier RW, editor. *Atlas of Diseases of the Kidney*. Denver, Colorado: Current Medicine Inc.; 1999.

- 106 Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jun;192(6):1768-76.
- 107 Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Dec;95(3):242-7.
- 108 Wendland EM, Duncan BB, Mengue SS, Nucci LB, Schmidt MI. Waist circumference in the prediction of obesity-related adverse pregnancy outcomes. *Cad Saude Publica* 2007 Feb;23(2):391-8.
- 109 Rudra CB, Sorensen TK, Leisenring WM, Dashow E, Williams MA. Weight Characteristics and Height in Relation to Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Epidemiol* 2006 Oct 30.
- 110 Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG* 2006 Oct;113(10):1126-33.
- 111 Lappas M, Permezel M, Rice GE. Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue via nuclear factor-kappaB, peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma and extracellularly regulated kinase 1/2. *Endocrinology* 2005 Aug;146(8):3334-42.
- 112 Retnakaran R, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Ethnicity modifies the effect of obesity on insulin resistance in pregnancy: a comparison of Asian, South Asian, and Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jan;91(1):93-7.
- 113 Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Jun;93(3):269-74.
- 114 Sukalich S, Mingione MJ, Glantz JC. Obstetric outcomes in overweight and obese adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Sep;195(3):851-5.
- 115 Groff JY, Mullen PD, Mongoven M, Burau K. Prenatal weight gain patterns and infant birthweight associated with maternal smoking. *Birth* 1997 Dec;24(4):234-9.
- 116 Mongoven M, Dolan-Mullen P, Groff JY, Nicol L, Burau K. Weight gain associated with prenatal smoking cessation in white, non-Hispanic women. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Jan;174(1 Pt 1):72-7.

- 117 Linne Y, Dye L, Barkeling B, Rossner S. Weight development over time in parous women--the SPAWN study--15 years follow-up. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 Dec;27(12):1516-22.
- 118 Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 Dec;27 Suppl 3:S53-S55.
- 119 Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005 Feb;11(2):191-8.
- 120 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996 Feb 1;334(5):292-5.
- 121 Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, Goldberg AP. Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism* 1999 Jun;48(6):804-8.
- 122 Liu RH, Kurose T, Matsukura S. Oral nicotine administration decreases tumor necrosis factor-alpha expression in fat tissues in obese rats. *Metabolism* 2001 Jan;50(1):79-85.
- 123 Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003 Jan 23;421(6921):384-8.

OBJETIVOS

1. Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar a associação existente entre o hábito de fumar e o desenvolvimento de diabetes e hipertensão durante a gestação.

Objetivos Específicos

- Investigar a associação existente entre os níveis glicêmicos e o hábito de fumar em gestantes.
- Investigar a associação entre o hábito de fumar e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e diabetes gestacional em mulheres brasileiras.
- Avaliar o papel de possíveis confundidores da associação entre diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e fumo, bem como investigar uma possível associação entre estas duas doenças.
- Revisar criticamente a literatura existente acerca da associação entre diabetes gestacional e fumo.

Artigo 1

Diabetes gestacional e pré-eclâmpsia: antecedentes comuns?

Gestational diabetes and preeclampsia: common antecedents?

**Eliana Márcia Da Ros Wendland, Doutoranda em Epidemiologia pela
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS).**

A ser enviado ao periódico: Obstetrics & Gynecology

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo deste estudo é avaliar o padrão de fatores de risco de mulheres que desenvolvem diabetes gestacional e pré-eclâmpsia.

MÉTODOS: O Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional arrolou 5564 gestantes em seis capitais, entre 1991 e 1995. Foram realizadas medidas antropométricas e entrevistas estruturadas, bem como um teste oral de tolerância a glicose com 75-g. Diabetes gestacional foi definido por glicemia plasmática de jejum $\geq 7,0$ mmol/l ou 2-h $\geq 7,8$ mmol/l. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia foi definida pelos critérios clínicos vigentes, incluindo hipertensão com surgimento após a 20ª semana de gestação associada à proteinúria ou convulsões.

RESULTADOS: Em modelo de regressão logística, ajustado para múltiplas variáveis, as chances de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia foram maiores para categorias superiores de idade (RC 1.08; 95% IC 1.05-1.10 e RC 1.04; 95% IC 1.01-1.08, respectivamente), índice de massa corporal pré-gestacional (RC 1.10; 95% IC 1.07-1.13 e RC 1.13; 95% CI 1.09-1.17, respectivamente) e ganho de peso (CR 1.05; 95% IC 1.02-1.07 e RC 1.04; 95% IC 1.01-1.08, respectivamente). Foi observada uma interação significativa entre paridade e fumo na associação entre fumo e ambas as doenças: chances menores de diabetes gestacional (RC 0.31; 95% IC 0.22-0.44) e pré-eclâmpsia (RC 0.36; 95% IC 0.20-0.51) foram observadas em mulheres nulíparas que fumam durante a gestação.

CONCLUSÃO: Diabetes gestacional e pré-eclâmpsia apresentam padrões de fatores de risco semelhantes. É possível que as duas doenças resultem de

alterações basais comuns que, em mulheres susceptíveis, são reveladas quando expostas às mudanças fisiológicas normais da gestação.

Artigo 1 - Obstetrics & Gynecology

Gestational diabetes and preeclampsia: common antecedents?

Eliana Márcia Da Ros Wendland, MD, MSc

Bruce B. Duncan, MD, PhD

Maria Inês Schmidt, MD, PhD

From Graduate Program in Epidemiology. Faculty of Medicine. Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Correspondences to:

Eliana Wendland. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul . Rua Ramiro Barcelos,
2600/414. Porto Alegre, RS 90035-003. Phone/Fax: +55 51 3308 5347. E-mail: eliana.wendland@ufrgs.br

This study was supported in part by the Brazilian Ministry of Health, FAPERGS (Foundation for the Support of Research of the State of Rio Grande do Sul), CNPq (the Brazilian National Council for Technologic and Scientific Development) through the PRONEX program (Award for Groups of Excellence), CAPES (the Brazilian Ministry of Education) and the Bristol-Myers Squibb Foundation.

Short title: Gestational diabetes and preeclampsia

Précis

Gestational diabetes and preeclampsia share common risk factors, suggesting that common underlying pathophysiologic processes, when stimulated by pregnancy, may be involved in their pathogenesis.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of this study is to evaluate risk factor profile of women who develop gestational diabetes and preeclampsia.

METHODS: The Brazilian Study of Gestational Diabetes enrolled 5564 pregnant women in six state capitals between 1991 and 1995. Anthropometric measurements and standardized interviews, as well as a 75-g oral glucose tolerance test were performed. Gestational diabetes was defined as plasma fasting glucose ≥ 7.0 mmol/l or 2-h glucose ≥ 7.8 mmol/l. Preeclampsia/eclampsia was defined according with present clinical criteria, including hypertension appearing after the 20th week of pregnancy associated with proteinuria or seizures.

RESULTS: In a logistic regression model adjusted for multiple variables, the odds of gestational diabetes and preeclampsia were higher for the higher categories of age (OR 1.08; 95% CI 1.05-1.10 and OR 1.04 95% CI 1.01-1.08, respectively), pre-pregnancy body mass index (OR 1.10; 95% CI 1.07-1.13 and OR 1.13, 95% CI 1.09-1.17, respectively) and weight gain (OR 1.05, 95% CI 1.02-1.07 and OR 1.04, 95% CI 1.01-1.08, respectively). A significant interaction between smoking and parity for both diseases was observed: lower odds of developing gestational diabetes (OR 0.31, 95% CI 0.22-0.44) and preeclampsia (OR 0.36, 95% CI 0.20-0.51) were observed in nulliparous women who smoked during pregnancy.

CONCLUSION: Gestational diabetes and preeclampsia presented a similar risk pattern. It is possible that both diseases proceed from the same underlying

abnormalities that, in susceptible women, are unmasked when exposed to the physiological changes of pregnancy.

INTRODUCTION

Gestational diabetes and preeclampsia are two of the main complications of pregnancy. Hypertensive disorders of pregnancy complicate 5 to 8% of all pregnancies and are the major causes of maternal death (1), accounting for 37% of direct maternal deaths in Brazil (2). Gestational glucose intolerance affects 1 to 16% of pregnancies and is associated with increased risk of gestational and perinatal adverse outcomes such as macrosomia, respiratory distress syndrome, fetal hyperinsulinemia and, in some settings, perinatal death (3). Preeclampsia has been frequently reported as a complication of gestational diabetes (4) but the relationship between these two conditions is not well understood. Several studies suggest underlying common physiopathology including, insulin resistance, chronic inflammation and endothelial dysfunction (5-9). Common risk factors, such as elevated body mass index, advanced age and family history of disease have been noted for each of the two conditions (10;11).

The similarities in risk factor patterns may indicate similarities in the biologic mechanisms underlying the two conditions. Comparison of risk factor patterns associated with both diseases may provide insight into their etiologic mechanism. However, no studies have directly compared these risk factor profiles, documenting which risk factors are similar, and to what extent.

Thus, we aim in this report to evaluate and compare risk factor profile of women developing gestational diabetes and preeclampsia in the Brazilian Study of Gestational Diabetes.

MATERIAL AND METHODS

The women reported here are part of the Brazilian Study of Gestational Diabetes, a prospective cohort study, conducted in six state capitals of Brazil between 1991 and 1994. A total of 5564 pregnant women, aged 20 or more years with no diagnosis of gestational diabetes, were enrolled between 20 and 28 weeks of pregnancy in prenatal clinics of the National Health Service. All of them gave informed consent to participate in the study, which was approved by local ethic committee of each institution involved in the study. A standardized interview at enrollment collected data on maternal socio-demographic characteristics, medical history, and smoking habits. Skin color was noted by the interviewer as white, black, or mixed, the latter including various admixtures of European, African and native Brazilian heritage.

Women with pre-pregnancy diabetes were excluded from the study. We excluded 798 women who were classified as Asiatic (due to the small number of such subjects), had twin pregnancies, lacked information on preeclampsia, or did not undergo an OGTT-75g, leaving for analyses 4766 women.

Standardized anthropometric measures were obtained at enrollment. The women were invited to undergo a 2-h 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) between 24th and 28th gestational week. Medical records were abstracted to obtain data on blood pressure, urinary protein, use of anti-hypertensive medication and diagnosis of preeclampsia or eclampsia.

Weight and height were measured in duplicate and pre-gestational

body mass index (BMI) was calculated using weight referred at interview. Minimum waist circumference was measured in centimeters according with a standard protocol. Nutritional status was classified based on BMI, according to the World Health Organization criteria (12). Early pregnancy weight gain was calculated subtracting the pre-gestational weight from the weight measured at the enrollment.

Gestational diabetes was defined on the basis of the 2-h 75-g OGTT according with the WHO panel recommendation: fasting glucose ≥ 7.0 mmol/l or 2-h glucose ≥ 7.8 mmol/l (13). Clinical definition of preeclampsia in study centers was consistent with the recommendations of the National High Blood Pressure Education Program Working Group (14). Briefly, the definition included diagnosis of hypertension after the 20th week of gestation associated with proteinuria or convulsions (eclampsia), including those with chronic hypertension.

Smoking habits, including quantity of cigarettes smoked and alterations in the habit related to pregnancy, were obtained through a structured interview at enrollment. We considered as smokers women reporting to smoke at least one cigarette/day during the current gestation.

Women were classified according with their current and past smoking habits at enrollment in four categories: non-smokers, those who quit before the current pregnancy, those who quit during the current pregnancy, and those who continued to smoke during the current pregnancy.

Parity, obtained by interview, was used to stratify the women as nulliparas or multiparas.

Logistic regression was used to evaluate the association between the presence of multiple risk factors and the development of gestational diabetes and preeclampsia. Potential risk factors were selected on the basis of their pathophysiologic association with gestational diabetes and preeclampsia. Variables were chosen for the multivariate analysis based on the statistical significance of their unadjusted association with the outcomes ($p>0.05$).

Age, BMI and weight gain were treated as continuous variables, all others initially as categorical variables, as presented in Table 1. We investigated collinearity across independent variables using the variance inflation factor with linear regression models. No important collinearity was found, as the inflation factor was never greater than 3. The Statistical Analysis System (SAS) program package was used and a significance level of $p<0.05$ was set for all analysis. Odds ratios for interactions and their 95% confidence intervals were calculated according to Figueiras et al. (15).

RESULTS

Among the women studied, 359 (7.5%) were ascertained as having gestational diabetes and 148 (3.0%) as having preeclampsia or eclampsia. General characteristics according to the presence of gestational diabetes or preeclampsia are presented in Table 1. The frequency of the two conditions varied substantially according with skin color, study center, parity, and smoking habits categories. Approximately one third of the all subjects were nulliparas. The mean gestational age at enrollment was 24 ± 2.8 weeks of

pregnancy.

Crude and adjusted odds ratios for various putative risk factors for gestational diabetes and preeclampsia are shown in Table 2. The general pattern of associations was similar for age, BMI, waist circumference and early pregnancy weight gain. Each condition predicted the other. The very small number of preeclampsia cases in Manaus, which complicated modelling, led us to exclude women from this center in further analyses. In multiple logistic regression analysis (Table 2), when age, pre-gravidic BMI, early pregnancy weight gain, parity, study center, and smoking were included in the model simultaneously, age, pre-pregnancy BMI and early pregnancy weight gain were associated with higher odds of developing both gestational diabetes and preeclampsia. Interestingly, as shown in Table 2, post-conception smokers, both those who quit prior to enrollment and those who continued to smoke, showed tendencies toward protection for gestational diabetes (OR=0.58; 95% CI 0.33-1.01 and OR=0.74; 95% CI 0.52-1.06, respectively) and preeclampsia (OR=0.90; 95% CI 0.44-1.83 and OR=0.57; 95% CI 0.31-1.06, respectively).

A significant interaction in this model was noted between smoking and parity for both outcomes ($p=0.061$ for gestational diabetes and $p=0.059$ for preeclampsia). Thus, we conducted further analyses separately for nulliparas and multiparas (Table 3). As associations for those who smoke and for those who quit smoking during pregnancy were similar, we joined them into one category in these stratified analyses. Smoking during pregnancy was associated with lower odds of developing gestational diabetes and

preeclampsia, especially so among nulliparous women (Figure 1). The pattern of the association between smoking and gestational diabetes and preeclampsia was the same, with significantly lower odds ratios for gestational diabetes (OR= 0.31; 95% CI 0.22-0.44) and for preeclampsia (OR=0.36; 95% CI 0.20-0.51) in smoking nulliparous women.

DISCUSSION

The results from this study demonstrate that gestational diabetes and preeclampsia have a similar profile of risk factors – the frequency of each increasing with age and adiposity, here evaluated as BMI and early pregnancy weight gain, and decreasing with parity. Gestational diabetes and preeclampsia were less frequent among smokers, most notably so among nulliparas.

The associations found for age, prepregnancy body mass and pregnancy weight gain corroborate those previously reported independently for each disease (16). Like others, we found an increased risk of developing preeclampsia in nulliparous women (17).

Smoking was also associated with reduced risk of preeclampsia in many studies (18-22). The results of individual studies were confirmed in two meta-analyses, with summary relative risks of 0.68 (95% CI 0.67-0.69) (23) and 0.51 (95% CI 0.37-0.63), respectively. Smoking as a risk factor for gestational diabetes has been less studied, with mixed findings.

One study (24), different from ours, found increased risk with smoking, while others found no statistically significant association (25-27).

None of these studies investigated the association separately for nulliparas. Additionally, most of these studies did not adjust for pregnancy weight gain, which may in part explain differences in relation to our results.

To date, most epidemiologic studies investigating the relationship of gestational diabetes with preeclampsia have considered gestational diabetes as a risk factor for preeclampsia (4;5). Yet, not only are the risk profiles of these diseases similar, but also similar metabolic, vascular and immune abnormalities have been described to accompany each disease. Increased insulin resistance, characteristic of gestational diabetes (28), has also been associated with the development of preeclampsia (9;29;30). Similarly, abnormal endothelial function with impaired flow mediated dilatation (31-33) and inflammatory cytokine release as C-reactive protein and E-selectin are reported in both conditions (34-38).

Pregnancy can act as a challenge, unmasking abnormalities in the regulation of glycemia and blood pressure. Women who have had gestational diabetes or preeclampsia have an increased risk of develop type 2 diabetes (39;40), as well as hypertension and cardiovascular disease (29;41;42).

The clustering of risk factors, including hyperglycemia and hypertension, the so-called metabolic syndrome, which suggests a common soil of causality in the pathogenesis of diabetes and atherosclerotic cardiovascular diseases, has generated great interest over the past two decades (43-45). Our data, together with the literature, support the existence of a similar phenomenon in pregnancy. Although our investigation lacks data on dyslipidemia, we have shown important associations between three metabolic

syndrome elements in pregnancy – hypertension, diabetes and central obesity, and demonstrated associations of hypertension and diabetes in pregnancy with risk factors for the metabolic syndrome – increased age, baseline obesity and weight gain. As mentioned above, the literature suggests that, much like with the metabolic syndrome outside of pregnancy (45), endothelial dysfunction and systemic inflammation are associated with this complex in pregnancy (46). Further, hypertriglyceridemia and low HDL-C have been associated with both gestational diabetes (47) and preeclampsia (48). Thus, the increased risk of preeclampsia in women with gestational diabetes may be reflecting an underlying common pathophysiology related to the metabolic syndrome outside of pregnancy. Although gestational diabetes and preeclampsia have each been postulated to be an early expression of metabolic syndrome (29;41;42;49), our report provides epidemiological evidence for common risk factors for both diseases.

Strengths of our study include its relatively large, multiracial study population, its standardized oral glucose tolerance test, and its prospective cohort study design, risk factors being measured independently of the outcomes. Study size permitted the investigation of interactions, finding statistically significant interactions for smoking and parity with the two diseases.

Limitations to our study should be noted. We used medical records to diagnose preeclampsia. As such, ascertainment of preeclampsia was performed in a clinical, rather than a research, context. Although we cannot exclude greater misclassification within this context, it is unlike that we

missed severe preeclampsia or eclampsia cases. The prevalence of preeclampsia in our study, 3.0%, is consistent with other reports from developing countries (50). The small number of preeclampsia cases in Manaus could be due to misclassification cases or real differences in population characteristics and deserve future research. We also used self-reported weight to calculate pre-pregnancy BMI. Although this may have increased inaccuracy, our results confirm previous observations of an association of BMI with both preeclampsia and gestational diabetes (16;51). Thus, we feel that limitations in the quality of our data are unlikely to have produced the results we found.

In conclusions, data from the Brazilian Study of Gestational Diabetes demonstrate that gestational diabetes and preeclampsia share common risk factors. This concept may be better than seeing one as a risk factor for the other one, as there are potential links between the two diseases reflecting common underlying pathophysiology. A better understanding of this common soil in pregnancy may lead to more effective prevention and treatment of both conditions.

Reference List

1. ACOG. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 2002;67-75.
2. Laurenti R, Jorge MHP, Gotlieb SLD. *Maternal mortality in Brazilian State Capitals: some characteristics and estimates for an adjustment factor.* *Rev.Bras.Epidemiologia* 2006;449-60.
3. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998;B9-13.
4. Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biaisque S, Lepeut M, Fontaine P. Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2002;31-5.
5. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2004;12-6.
6. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am.J.Epidemiol.* 2003;1148-53.
7. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin.Fetal Neonatal Med.* 2006;309-16.
8. Roberts JM, Gammill H. Insulin resistance in preeclampsia. *Hypertension* 2006;341-2.
9. Solomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy : a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001;232-9.

10. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;565.
11. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines. *Obstet.Gynecol.Surv.* 2007;125-36.
12. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech.Rep.Ser.* 2000;-253.
13. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet.Med.* 1998;539-53.
14. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1990;1691-712.
15. Figueiras A, Domenech-Massons JM, Cadarso C. Regression models: calculating the confidence interval of effects in the presence of interactions. *Stat.Med.* 1998;2099-105.
16. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 2006;242-7.
17. Xiong X, Wang FL, Davidge ST, Demianczuk NN, Mayes DC, Olson DM, Saunders LD. Maternal smoking and preeclampsia. *J.Reprod.Med.* 2000;727-32.
18. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1997;156-61.

19. Yang Q, Wen SW, Smith GN, Chen Y, Krewski D, Chen XK, Walker MC. Maternal cigarette smoking and the risk of pregnancy-induced hypertension and eclampsia. *Int.J.Epidemiol.* 2006;288-93.
20. Lindqvist PG, Marsal K. Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1999;693-7.
21. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG.* 2000;1410-6.
22. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2005;1856-62.
23. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999;1026-35.
24. England LJ, Levine RJ, Qian C, Soule LM, Schisterman EF, Yu KF, Catalano PM. Glucose tolerance and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women who smoke during pregnancy. *Am.J.Epidemiol.* 2004;1205-13.
25. Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. *Semin.Perinatol.* 2002;286-95.
26. Terry PD, Weiderpass E, Ostenson CG, Cnattingius S. Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive pregnancies. *Diabetes Care* 2003;2994-8.
27. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 2001;221-8.

28. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985;380-9.
29. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;2751-7.
30. Parretti E, Lapolla A, Dalfrà M, Pacini G, Mari A, Cioni R, Marzari C, Scarselli G, Mello G. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension* 2006;449-53.
31. Dadelszen Pv, Magee LA, Marshall JC, Rotstein OD. The Maternal Syndrome of Preeclampsia: A forme fruste of the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Sepsis* 2007;43-7.
32. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy : association with endothelial dysfunction. *Diabetes Care* 2002;560-4.
33. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;1607-12.
34. Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, Wolf M, Smirnakis KV, Sukhatme VP, Levine RJ, Karumanchi SA. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension* 2004;988-92.
35. Wolf M, Sauk J, Shah A, Vossen SK, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, Thadhani R. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;21-7.
36. Kautzky-Willer A, Fasching P, Jilma B, Waldhausl W, Wagner OF. Persistent elevation and metabolic dependence of circulating E-selectin after delivery in women with gestational diabetes mellitus. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1997;4117-21.

37. Aydin S, Benian A, Madazli R, Uludag S, Uzun H, Kaya S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2004;21-5.
38. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Lim HJ, Shin JS, Woo HJ, Park SY, Kim YM, Kim JW, Cho EH. Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia. *J.Korean Med.Sci.* 2004;688-92.
39. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet.Med.* 2004;103-13.
40. Libby G, Murphy DJ, McEwan NF, Greene SA, Forsyth JS, Chien PW, Morris AD. Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. *Diabetologia* 2007;523-30.
41. Davis CL, Gutt M, Llabre MM, Marks JB, O'Sullivan MJ, Potter JE, Landel JL, Kumar M, Schneiderman N, Gellman M, Skyler JS. History of gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk. *J.Diabetes Complications* 1999;216-23.
42. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004;189-202.
43. Qiao Q, Gao W, Zhang L, Nyamdorj R, Tuomilehto J. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann.Clin.Biochem.* 2007;232-63.
44. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*

2002;2709-16.

45. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW, Kastelein JJ. Cardiovascular metabolic syndrome - an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes.Metab* 2007;218-32.
46. Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta* 2003;S21-S27.
47. Couch SC, Philipson EH, Bendel RB, Pujda LM, Milvae RA, Lammi-Keefe CJ. Elevated lipoprotein lipids and gestational hormones in women with diet-treated gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *J.Diabetes Complications* 1998;1-9.
48. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A, Rebelo I. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002;425-32.
49. Noussitou P, Monbaron D, Vial Y, Gaillard RC, Ruiz J. Gestational diabetes mellitus and the risk of metabolic syndrome: a population-based study in Lausanne, Switzerland. *Diabetes Metab* 2005;361-9.
50. AbouZhar, C. Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. 2003. Geneva, World Health Organization.
51. Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 2006;269-74.

Table1. Characteristics of pregnant women 20 to 48 years old, according with the presence of gestational diabetes and preeclampsia (n= 4766).

	Total		Gestational diabetes		Preeclampsia	
	(N)		Present	Absent	Present	Absent
Preeclampsia	148	3.1	22 (14.9)	126 (7.3)		
Gestational diabetes	359	7.5			22 (6.1)	337 (2.9)
Mean (SD)						
Age (years)	4766	27.8 (5.4)	30.1 (6.0)	27.6 (5.4)	29.3 (5.4)	27.7 (5.4)
Pre-pregnancy body mass index (kg/m ²)	4521	23.4 (4.1)	24.9 (4.5)	23.2 (4.0)	25.7 (5.4)	23.3 (4.0)
Waist circumference (cm)	4754	82.2 (8.2)	85.8 (9.4)	81.9 (8.1)	86.8 (9.8)	82.0 (8.1)
Weight gain in pregnancy (kg)	4563	6.5 (4.9)	6.9 (5.5)	6.4 (4.9)	6.8 (6.1)	6.4 (4.9)
Number (%)						
Skin color						
White	2128	44.7	202 (9.1)	2022 (90.9)	75(3.5)	2053 (96.5)
Black	653	13.7	31 (4.6)	647 (95.4)	31(4.8)	622 (95.3)
Mixed	1984	41.6	139 (6.8)	1895 (93.2)	42(2.1)	1942 (97.9)
Study center						
Porto Alegre	1025	21.5	75 (7.3)	950 (92.7)	39(3.8)	986 (96.2)
Salvador	818	17.2	29 (3.5)	789 (96.5)	24(2.9)	794 (97.1)
Fortaleza	983	20.6	82 (8.3)	901 (91.7)	23(2.3)	960 (97.7)
Rio de Janeiro	479	10.1	58 (11.9)	421 (87.9)	22(4.6)	457 (95.4)
São Paulo	1053	22.1	77 (7.6)	976 (93.0)	39(3.7)	1014 (96.3)
Manaus	408	8.6	38 (9.0)	370 (90.7)	1(0.3)	407 (99.7)
Parity						
Nulliparas	1305	30.7	96 (7.3)	1209 (92.6)	62(4.7)	1243 (95.3)
1-2 delivery	2249	52.3	170 (7.7)	2054 (92.4)	49(2.2)	2175 (97.8)
≥ 3 deliveries	720	17.0	51 (7.2)	669 (92.9)	21(2.9)	699 (97.1)
Smoking habits						
Not smoking	2836	59.5	236 (8.0)	2706 (92.0)	96(3.3)	2846 (96.7)
Quit before pregnancy	716	15.0	55 (7.4)	690 (92.6)	27(3.3)	718 (96.4)
Quit during pregnancy	372	7.8	23 (5.9)	367 (94.1)	11(2.8)	379 (97.2)
Smoking	842	17.7	58 (6.7)	802 (93.3)	14(1.6)	847 (98.4)

Occasional small variation in totals results from missing information relating to the characteristic in question.

Table 2 – Risk factors for preeclampsia and gestational diabetes. Crude and adjusted odds ratio based on logistic regression analysis of 4766 pregnancies between 1991 and 1995.

	Gestational diabetes (N=359)				Preeclampsia (N=148)			
	Crude		Adjusted*		Crude		Adjusted*	
	OR§	95% CI§	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Gestational diabetes					2.22	1.39-3.53		
Preeclampsia	2.22	1.39-3.54						
Age (years)	1.08	1.06-1.10	1.08	1.05-1.10	1.05	1.02-1.08	1.05	1.01-1.08
Pre-pregnancy body mass index (kg/m ²)	1.09	1.06-1.11	1.10	1.07-1.14	1.12	1.08-1.15	1.13	1.09-1.17
Weight gain (kg)	1.02	1.00-1.04	1.05	1.02-1.07	1.01	0.98-1.05	1.04	1.01-1.08
Skin color								
White	1.0		1.0		1.0		1.0	
Black	0.49	0.33-0.72	0.41	0.26-0.66	1.36	0.89-2.09	1.14	0.69-1.88
Mixed	0.75	0.60-0.94	0.82	0.60-1.11	0.59	0.40-0.87	0.74	0.46-1.22
Study center								
Porto Alegre	1.0		1.0		1.0		1.0	
Salvador	0.47	0.30-0.72	0.49	0.28-0.86	0.76	0.46-1.28	0.71	0.36-1.40
Fortaleza	1.15	0.83-1.60	1.44	0.98-2.12	0.61	0.36-1.02	0.67	0.36-1.24
Rio de Janeiro	1.75	1.22-2.51	1.32	0.87-1.99	1.22	0.71-2.08	1.00	0.54-1.86
Sao Paulo	1.00	0.72-1.39	0.65	0.45-0.95	0.97	0.62-1.53	0.71	0.43-1.16
Manaus	1.30	0.87-1.96			0.06	0.01-0.45		
Parity (n)								
Nulliparas	1.0		1.0		1.0		1.0	
1-2 deliveries	1.04	0.80-1.35	0.79	0.58-1.07	0.45	0.31-0.66	0.34	0.22-0.51
≥ 3 deliveries	0.96	0.68-1.37	0.53	0.34-0.82	0.60	0.36-1.00	0.31	0.17-0.59
Smoking habits								
Not smoking	1.0		1.0		1.0		1.0	
Quit before pregnancy	0.92	0.67-1.25	0.75	0.52-1.09	1.12	0.72-1.73	1.19	0.73-1.95
Quit during pregnancy	0.72	0.46-1.14	0.58	0.33-1.01	0.87	0.46-1.64	0.90	0.44-1.83
Smoking	0.84	0.62-1.13	0.74	0.52-1.06	0.48	0.27-0.85	0.57	0.31-1.06

§ OR= odds ratio. CI = confidence interval. Excluded 408 women from Manaus in adjusted analysis.

*Adjusted odds ratios (OR) and 95% CI (confidence interval) derived from multiple logistic regression for all other variables in the table.

Table 3. Adjusted odds ratios* for gestational diabetes and preeclampsia base on logistic regression analysis of 4358 pregnancies** between 1991 and 1995, separately by parity.

	Gestational diabetes (271)				Preeclampsia (123)			
	Multiparas (186)		Nulliparas (85)		Multiparas (62)		Nulliparas (61)	
	OR	95% CI §	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
	§							
Age (years)	1.08	1.05-1.11	1.04	0.99-1.09	1.04	0.99-1.09	1.05	0.99-1.10
Pre-pregnancy BMI§ (kg/m ²)	1.10	1.06-1.14	1.11	1.06-1.17	1.13	1.07-1.19	1.13	1.07-1.19
Weight gain (kg)	1.03	1.00-1.07	1.08	1.03-1.13	1.02	0.98-1.07	1.07	1.02-1.13
Skin color								
White								
Black	0.42	0.25-0.73	0.36	0.13-0.95	1.38	0.72-2.63	0.91	0.40-2.07
Mixed	0.73	0.51-1.06	1.07	0.61-1.88	0.62	0.31-1.23	0.98	0.47-2.00
Study Center								
Porto Alegre								
Salvador	0.53	0.27-1.02	0.38	0.14-1.06	0.78	0.31-1.92	0.59	0.22-1.74
Fortaleza	1.70	1.07-2.70	1.00	0.49-1.98	1.11	0.50-2.46	0.37	0.14-0.99
Rio de Janeiro	1.45	0.92-2.30	1.15	0.41-3.26	0.90	0.41-2.01	1.53	0.55-4.25
Sao Paulo	0.79	0.51-1.21	0.63	0.34-1.18	0.61	0.30-1.27	0.72	0.36-1.43
Smoking habits								
Not smoking								
Quit before pregnancy	0.58	0.36-0.92	1.36	0.73-2.52	1.03	0.52-2.05	1.50	0.71-3.00
Smoking during pregnancy	0.80	0.56-1.15	0.31	0.13-0.75	0.91	0.49-1.67	0.34	0.12-0.89

*Derived from multiple logistic regression analysis adjusted for all other variables in the table.

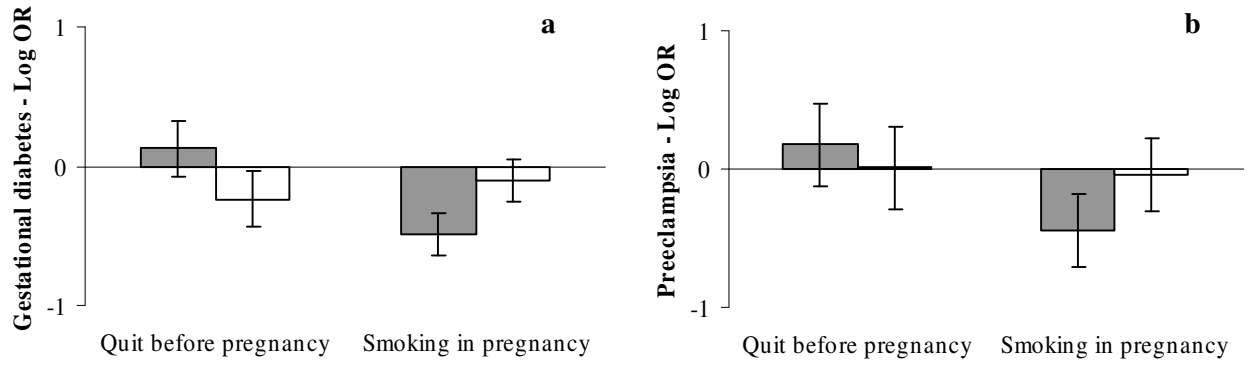
** excluded 421 women from Manaus.

§BMI = body mass index; OR = Odds ratio; CI =confidence interval

Figure Legends

Figure 1. Heterogeneity in the associations of gestational diabetes (**a**) and preeclampsia (**b**) with smoking habits by parity: nulliparas, *open columns*; multiparas, *filled columns*. Odds ratio for interaction and 95% confidence intervals adjusted for maternal age, pre-pregnancy body mass index, weight gain during pregnancy, study center and race. Reference group is non-smokers

Figure 1



Artigo 2

Fumo durante a gestação e diabetes gestacional

Smoking during pregnancy and gestational diabetes

Eliana Márcia Da Ros Wendland, Doutoranda em Epidemiologia pela
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS).

A ser enviado ao periódico: Metabolism

RESUMO

Neste estudo examinamos a associação entre o hábito de fumar durante a gestação e a diabetes gestacional em um estudo prospectivo em 5564 gestantes com idade entre 20 e 48 anos de idade. O fumo foi investigado através de entrevista padronizada. Medidas antropométricas foram aferidas em duplicata durante o arrolamento. Todas as mulheres foram submetidas à teste oral de tolerância a glicose com 75-g entre as semanas 24 e 28 da gestação, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde. A prevalência de mulheres fumantes durante a gestação foi de 17%. O fumo se mostrou inversamente associado ao índice de massa corporal e ao ganho de peso. As mulheres fumantes apresentaram níveis plasmáticos médios de glicose de 2h ($100,4 \pm 26,4$ mg/dl) menores do que as não-fumantes ($104,9 \pm 27,1$ mg/dl). Foi encontrada uma interação significativa entre fumo e paridade ($p = 0,04$). Mulheres fumantes e nulíparas apresentaram um risco reduzido de diabetes gestacional após controle por possíveis fatores de confusão, como o centro de estudo, a idade, a cor da pele, o índice de massa corporal pré-gestacional e o ganho de peso (razão de chances = 0,59; IC 95% 0,41-0,85). O fumo associou-se inversamente com a presença de diabetes gestacional. A importância destes achados justifica a investigação mais detalhada desta associação, na busca de um melhor entendimento da fisiopatologia desta doença.

Smoking during pregnancy and gestational diabetes

Eliana Márcia Da Ros Wendland

Bruce B. Duncan

Maria Inês Schmidt

From the Graduate Studies Program in Epidemiology. Faculty of Medicine. Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

This study was supported in part by the Brazilian Ministry of Health, FAPERGS (Foundation for the Support of Research of the State of Rio Grande do Sul), CNPq (the Brazilian National Council for Technologic and Scientific Development) through the PRONEX program (Award for Groups of Excellence), CAPES (the Brazilian Ministry of Education) and the Bristol-Myers Squibb Foundation.

Correspondence to: Eliana Wendland. Programa de Pós-Graduação em

Epidemiologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Rua Ramiro Barcelos, 2600/414. Porto Alegre, RS 90035-003.

Pone/Fax: +55 51 3308 5347.

Email: eliana.wendland@ufrgs.br

ABSTRACT

We examined the association of smoking during pregnancy with gestational diabetes in 5564 Brazilian pregnant women aged 20 to 48 years old. Smoking behavior was assessed through a standardized interview. Anthropometric measurements were taken in duplicate at enrollment. Women underwent a 75-g oral glucose tolerance test between 24 to 28 weeks of pregnancy according with WHO recommendations. The prevalence of smoking during pregnancy was 17%. Current smoking was associated, in analysis of covariance adjusting for study center, age, skin color, body mass index, weight gain and parity, with a reduced mean plasma 2h glucose concentration (100.4 ± 26.4 mg/dl) when compared to non-smoking (104.9 ± 27.1 mg/dl). In contrast, fasting and 1h concentrations were similar across smoking categories. In logistic regression models adjusting for study center, age, race, prepregnancy body mass index and weight gain, a significant interaction between smoking and parity was found ($p=0.04$). Smoking nulliparas presented a reduced adjusted prevalence of gestational diabetes (OR = 0.59; 95% CI 0.41-0.85) in comparison with non-smokers, while smoking parous women demonstrated a similar yet smaller tendency (OR=0.77; 95% CI 0.53-1.12). In conclusion, smoking presents an inverse association with gestational diabetes, as previously demonstrated for other inflammatory disease. A better understanding of this association could lead to better knowledge of the pathophysiology of glucose dysregulation in pregnancy.

INTRODUCTION

Gestational glucose intolerance affects 7.6% of pregnancies in Brazil¹ and 1 to 16% of pregnancies worldwide and is associated with increased risk of gestational and perinatal adverse outcomes such as macrosomia, respiratory distress syndrome, fetal hyperinsulinemia and, in some settings, perinatal death².

Smoking has been suggested to affect insulin resistance³ and to increase the risk of developing type 2 diabetes^{4;5} in some but not all studies⁶⁻⁸. Prospective studies demonstrated increased risk among U.S. men and women of different ethnicities⁹. In contradiction, smoking conferred risk in French men but not women¹⁰. Furthermore, an inverse association with type 2 diabetes was noted among Turkish women⁶. With regard to gestational diabetes and insulin resistance in pregnancy, few studies have investigated the effects of smoking during pregnancy. An increased prevalence of gestational diabetes was found in smoking U.S. women^{11;12}, but a lack of association was found when data from the Swedish Birth Registry were analyzed¹³.

A better understanding of the association between smoking habits and these conditions may allow for a better understanding of their pathophysiology. In this study, we investigate the association of smoking with maternal blood glucose levels and gestational diabetes in a large prospective cohort study.

METHODS

Study population

The Brazilian Study of Gestational Diabetes is a prospective cohort study, conducted in six state capitals of Brazil (Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro,

Salvador, Fortaleza and Manaus), between 1991 and 1994. A total of 5564 women pregnant women, aged 20 or more, without diagnosis of type 2 diabetes, were enrolled between 20 and 28 weeks of pregnancy in prenatal clinics of the National Health Service. Of these, we excluded 51 twin pregnancies, 25 women classified as Asiatic race (due to the small numbers), and 553 women not undergoing oral glucose challenge testing, leaving 4938 women for analysis. Local ethics committees approved the study protocol, and patients consented to participate after being informed about the nature of the study.

Definition of study variables

A standardized interview at enrollment collected data on maternal sociodemographic characteristics, medical history, and smoking habits. Skin color was noted by the interviewer as white, black, or mixed, the latter including various admixtures of European, African and native Brazilians. Standardized anthropometric measures were obtained, and the women were invited to undergo a standardized 2-h 75-g oral glucose tolerance test (OGTT)¹⁴ between the 24th and the 28th gestational weeks. .

Weight and height were measured in duplicate at enrollment. Pre-pregnancy body mass index (BMI) was calculated using pre-pregnancy weight as reported at interview. Nutritional status was classified based on BMI according to the World Health Organization criteria¹⁵. We calculated weight gain subtracting pre-pregnancy weight from weight measured at enrollment. Minimal abdominal circumference was measured between the lower edge of the ribcage and the iliac crest, or, if the minimal point was not clear, the circumference was measured one finger breath

below the lower edge of the ribcage, according with standard methods. Gestational diabetes was defined on the basis of the 2-h 75-g OGTT, according to WHO panel recommendations: fasting glucose ≥ 126 mg/dl or 2-h glucose ≥ 140 mg/dl)¹⁶.

Women were classified according with their current and past smoking habits at enrollment into four categories: non-smokers, those who quit before the current pregnancy, those who quit during the current pregnancy, and those who continued to smoke during the current pregnancy.

We also classified women according with parity in nulliparas (first child) or multiparas (one or more previous children).

Statistical analysis

Differences in the prevalence of categorical variables across smoking categories were tested by χ^2 and differences in means by analysis of covariance (ANCOVA). When the variances calculated by Levene's test were unequal, a complimentary Welch test was used, differences between means being calculated with the PROC MIXED Satterthwaite procedure. Means were adjusted for the possible confounders of age, body mass index, weight gain during pregnancy, race, study center and parity. Where multiple comparisons were made, we used Tukey's test.

Odds ratios of having gestational diabetes were estimated through multiple logistic regression models. The effect of possible confounding factors on the relationship of smoking and plasma glucose levels were assessed through a forward approach, which permitted observance of the result of each variable being added to the model. The Wald statistic of the interaction term was used to test interaction in

logistic models. Collinearity across independent variables, when investigated with linear regression models, was not seen, as the variance inflation factor was never greater than 3. We performed all analyses using Statistical Analysis System (SAS) version 8.2.

RESULTS

The prevalence of smoking during pregnancy was 17%, with 23% of the population being classified as ex-smokers, quitting either before pregnancy or during pregnancy prior to enrollment. Gestational diabetes prevalence was 7.5%. Table 1 shows the characteristics of the cohort population by smoking status. Non-smokers were younger than former or current smokers ($p=0.03$). Although there were no differences in pre-pregnancy body mass index (BMI), women who quit smoking either before or during pregnancy had a higher weight and waist circumference at enrollment, when compared to nonsmokers. The prevalence of smoking was higher among women with one or more previous child (24.5%) compared with nulliparas (9.9%; $p<0.05$), and higher among women enrolled in Porto Alegre (32.2%). Among smokers, most (65.3%) were classified as light smokers (1-9 cigarettes/day), with 9.3% being classified as heavy smokers (≥ 20 cigarettes/day).

Table 2 shows the adjusted data for glucose concentrations at each time point during the oral glucose tolerance test. At enrollment, 378 cases of gestational diabetes were ascertained, virtually all of them by 2h post-load glycemia ≥ 140 mg/dl.

While there were no significant differences in fasting and 1-h plasma glucose concentrations, 2h glucose means were significantly lower in smoking women (100.4 ± 26.4 mg/dl) compared to non-smokers (104.9 ± 27.1 mg/dl; $p < 0.01$).

We next undertook multiple logistic regression analysis to evaluate these associations adjusting for potential confounders (Table 3). In a minimally adjusted model (Model 1) taking in account only the study center, smokers tended toward a lower gestational diabetes prevalence. The addition of age and skin color to the model decreased the magnitude of odds ratio, smoking during pregnancy now being associated with significantly decreased prevalence of gestational diabetes (Model 2). When BMI was added to the model, the relative odds of gestational diabetes with smoking were slightly attenuated (Model 3). As expected, adding weight gain to the model diminished the association, since smoking women gained more weight than non-smokers (Model 4). In the model that included all possible confounding variables, the association was still negative, but no longer statistically significant. Finally, we examined possible interactions between smoking and the covariates, detecting a significant interaction between smoking and parity ($p = 0.04$). In reanalysis considering this interaction, smoking during pregnancy was negatively associated with gestational diabetes, significantly so for nulliparas (OR=0.59; 95% CI 0.41-0.85), but not so for multiparas (OR=0.77; 95% CI 0.53-1.12).

Given this interaction with parity, we re-ran the glucose means comparison to identify the source of heterogeneity. The glucose means in parous women are relatively stable across smoking categories. In contrast, we found a significantly higher level of 2h glucose in nulliparas (Figure 1).

We additionally, we investigated if smoking associations with gestational diabetes would be the same when gestational diabetes was defined according to American Diabetes Association: at least two values greater than or equal to: a fasting glucose of 95 mg/dl, a 1h glucose of 180 mg/dl, or a 2h glucose of 155 mg/dl¹⁷. With this more stringent definition, 124 cases were ascertained. With full adjustment (adjusted for age, skin color, prepregnancy BMI, weight gain during pregnancy and parity), gestational diabetes was not associated with smoking during pregnancy overall (OR=0.0.72; 95% CI 0.44-1.17; p=0.19) nor in nulliparas (OR=0.35; 95% CI 0.08-1.55; p=0.16). The interaction between parity and smoking was no longer significant (p=0.13).

DISCUSSION

In this large cohort study, cigarette smoking during pregnancy is independently associated with a lower 2h post-load plasma glucose, and the prevalence of gestational diabetes was inversely associated with smoking during pregnancy in nulliparous women. This effect was independent of adiposity.

The effect of smoking could not be accounted for by differences in baseline characteristics. Taken together, the baseline measurements show that non-smoking women have a better risk profile and should have presented a relatively lesser prevalence of gestational diabetes. Fatness has been associated with a greater frequency of gestational diabetes^{18;19} and is inversely associated with smoking habits^{20;21}.

Few studies have evaluated the association of smoking and gestational diabetes, and the results are inconsistent. Most show no statistically significant effect^{13;22;23}. Current smoking was found to be a risk factor in nulliparous women in one U.S study²⁴. Part of the variation can be attributed to differences in study design and confounding assessment. Although the results of this study were adjusted for body mass index, a higher pre-pregnancy BMI was present in smoking women, different from our sample, which could reflect other lifestyle behaviors, also implicated in gestational diabetes risk, which might explain discrepancies with our results. The use of different criteria to diagnose gestational diabetes could also be important. The above-cited U.S. study defined gestational diabetes by 3h 100g OGTT, which dilutes the effect of later levels of glucose in the definition of gestational diabetes. When more sensitive cut-offs were used (Carpenter and Coustan²⁵) in that study, the odds ratio for gestational diabetes for women who smoked during pregnancy diminished (OR=1.4) and was no longer statistically significant (CI 95% 0.8-2.5). In a similar fashion, when we tested the more specific ADA criteria to diagnose gestational diabetes, a diagnostic approach which give less emphasis to 2h post-load glycemia, we found no association between smoking and gestational diabetes in our study. Finally, given that the exposure variable, smoking is well known to be harmful, studies that demonstrate a protective association may suffer from publication bias.

Our findings have a certain biological plausibility. Systemic inflammation with release of inflammatory cytokines has been shown to be associated with insulin resistance and an increased prevalence of gestational diabetes²⁶⁻²⁹. NFkB is a transcription factor which, among many other actions, activates inflammatory

pathways linked to systemic insulin resistance^{30;31}. IκB-kinase (IKK) is a molecule shown to be responsible for inhibition of insulin action through a series of transcriptional events mediated by the NFκB or JNC pathways^{32;33}. Nicotine has been shown to block the release of inflammatory cytokines as well as endothelial activation and leukocyte recruitment³⁴ and suppress the phosphorylation of IKK³⁵ and NFκB activity³⁶⁻³⁸. Thus, cigarette smoking, by inhibiting inflammatory activity linked to insulin resistance, could diminish hyperglycemia.

Limitations of this study should be noted. We cannot exclude misclassification bias as smoking assessment was obtained through self-reporting. Given smoking's well-known major adverse effects during pregnancy, self-report measures may underestimate true prevalence. How this may have affected our results is difficult to assess. Additionally, the association we report is limited to 2h glycemia and, though statistically significant, not highly so. Additional studies are necessary for its confirmation.

In sum, we found an inverse association of cigarette smoking during pregnancy with post load glycemia and, in nulliparas, with gestational diabetes. Epidemiological and laboratory studies with a focus on promising pathways are needed to confirm this association.

Reference List

1. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, et al: Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 24:1151-1155, 2001
2. King H: Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 21 Suppl 2:B9-13, 1998
3. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al: Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339:1128-1130, 1992
4. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al: Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am.J.Public Health* 83:211-214, 1993
5. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ: Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 24:1590-1595, 2001
6. Onat A, Ozhan H, Esen AM, et al: Prospective epidemiologic evidence of a "protective" effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women-Without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* 2006
7. Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, et al: Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism* 45:1551-1556, 1996
8. Meigs JB, Nathan DM, Cupples LA, et al: Tracking of glycosylated hemoglobin in the original cohort of the Framingham Heart Study. *J.Clin.Epidemiol.* 49:411-417, 1996
9. Foy CG, Bell RA, Farmer DF, et al: Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 28:2501-2507, 2005
10. Beziaud F, Halimi JM, Lecomte P, et al: Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 30:161-166, 2004
11. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al: A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 278:1078-1083, 1997
12. England LJ, Levine RJ, Qian C, et al: Glucose tolerance and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women who smoke during pregnancy. *Am.J.Epidemiol.* 160:1205-1213, 2004

13. Terry PD, Weiderpass E, Ostenson CG, et al: Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive pregnancies. *Diabetes Care* 26:2994-2998, 2003
14. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. 727. 1985. Geneva, World Health Org. Tech. Rep. Ser. (GENERIC)
15. Anonymous Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech.Rep.Ser. 894:-2532000
16. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet.Med.* 15:539-553, 1998
17. Anonymous Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23 Suppl 1:S77-S792000
18. Doherty DA, Magann EF, Francis J, et al: Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 95:242-247, 2006
19. Hackmon R, James R, O'Reilly GC, et al: The impact of maternal age, body mass index and maternal weight gain on the glucose challenge test in pregnancy. *J.Matern.Fetal Neonatal Med.* 20:253-257, 2007
20. U.S.Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General: Women and smoking: A report of the Surgeon General. Rockville, MD, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, 2001,
21. Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, et al: Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism* 48:804-808, 1999
22. Cnattingius S, Lambe M: Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. *Semin.Perinatol.* 26:286-295, 2002
23. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, et al: Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 75:221-228, 2001
24. England LJ, Levine RJ, Qian C, et al: Glucose tolerance and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women who smoke during pregnancy. *Am.J.Epidemiol.* 160:1205-1213, 2004

25. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 144:768-773, 1982
26. Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, et al: A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr.Perinat.Epidemiol.* 18:377-384, 2004
27. Wolf M, Sandler L, Hsu K, et al: First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care* 26:819-824, 2003
28. Wolf M, Sauk J, Shah A, et al: Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27:21-27, 2004
29. Lain KY, Luppi P, McGonigal S, et al: Intracellular Adhesion Molecule Concentrations in Women Who Smoke During Pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 107:588-594, 2006
30. Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al: Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat.Med.* 11:183-190, 2005
31. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al: IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat.Med.* 11:191-198, 2005
32. Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444:860-867, 2006
33. Hotamisligil GS: Inflammatory pathways and insulin action. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 27 Suppl 3:S53-S55, 2003
34. Saeed RW, Varma S, Peng-Nemeroff T, et al: Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J.Exp.Med.* 201:1113-1123, 2005
35. Yoshikawa H, Kurokawa M, Ozaki N, et al: Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I-kappaB phosphorylation and nuclear factor-kappaB transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor alpha7. *Clin.Exp.Immunol.* 146:116-123, 2006
36. Kalra R, Singh SP, Pena-Philippides JC, et al: Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model. *Clin.Diagn.Lab Immunol.* 11:563-568, 2004
37. Tak PP, Firestein GS: NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J.Clin.Invest* 107:7-11, 2001

38. Wang H, Yu M, Ochani M, et al: Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421:384-388, 2003

Table 1. Characteristics of pregnant women 20 to 48 years old, according to smoking habits.

	Total	Not smoking	Quit before pregnancy	Quit during pregnancy	Current smokers	P *
No of subjects	4938	2942 (59.6)	745 (15.1)	390 (7.9)	861 (17.4)	
Mean (SD)						
Age (years)	27.8 (5.5)	27.1 (5.3)	29.0 (5.6)	29.0 (5.4)	28.6 (5.8)	0.03
Pre-pregnancy weight (kg)	63.3 (11.3)	62.7 (11.3)	64.1(11.3)	64.7(12.2)	63.7(10.8)	<0.001
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	23.4 (4.0)	23.3 (4.2)	23.2 (3.7)	23.8 (4.0)	23.3 (3.9)	0.05
Weight gain in pregnancy (kg)**	6.5 (4.9)	6.1 (4.7)	7.0 (5.2)	6.7 (5.1)	7.5 (5.2)	<0.001
Waist circumference (cm)	82.2 (8.2)	81.6(8.3)	82.7(8.1)	83.3 (8.9)	83.2 (7.8)	<0.001
Number (%)						
Parity						<0.001
Nulliparous	1352 (30.7)	982 (72.6)	91 (6.7)	145 (10.7)	134 (9.9)	
Multiparous	3050 (69.3)	1637 (53.7)	234 (7.7)	522 (17.1)	657 (24.5)	
Skin color						<0.001
White	2224 (45.1)	1281 (57.6)	179 (8.1)	332 (14.9)	432 (19.4)	
Black	678 (13.7)	367 (54.1)	58 (8.6)	111 (16.4)	142 (20.9)	
Mixed	2035 (41.2)	1293 (63.5)	153 (7.5)	302 (14.8)	287 (14.1)	
Study center						<0.001
Fortaleza	989(20.0)	609 (61.5)	74 (7.5)	153 (15.5)	153 (15.5)	
Manaus	421(8.5)	296 (70.3)	34 (8.1)	62 (14.7)	29 (6.9)	
Porto Alegre	1025 (20.8)	438 (42.7)	80 (7.8)	177 (17.3)	330 (32.2)	
Rio de Janeiro	486 (9.8)	295 (60.7)	35 (7.2)	74 (15.2)	82 (16.9)	
Salvador	849 (17.2)	591 (69.6)	64 (7.5)	120 (14.1)	74 (8.7)	
São Paulo	1168 (23.7)	713 (61.0)	103 (8.8)	159 (13.6)	193 (16.5)	

* Comparison between groups was made by ANCOVA (F test) for continuous variables and chi-square for categorical ones. BMI: body mass index

** To enrollment

Table 2 – Adjusted fasting, 1-hour and 2-hour glucose means from 75-g oral glucose tolerance test, according to smoking categories in pregnant women.

Smoking habits	Glucose concentration (mg/dl)		
	Fasting	1 hour	2 hour
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Not smoking‡	81.0 (16.3)	121.9 (38.0)	104.9 (27.1))
Quit before pregnancy	80.7 (7.9)	120.8 (23.7)	103.8 (19.7)
Quit during pregnancy	81.3 (16.4)	121.2 (43.7)	103.7 (35.5)
Current smokers	80.5 (11.7)	121.3 (32.3)	100.4 (26.4)*
1-9 cig./day	80.4 (10.7)	121.2 (32.0)	101.4 (25.7)*
≥ 10 cig./day	80.2 (12.1)	121.5 (31.1)	98.3 (25.9)*

† Comparison between groups was made by ANCOVA (Tukey's test for multiple comparisons) and adjusted for study center, age, skin color, body mass index, weight gain and parity.

‡ Reference category.

*Different from reference category at $p < 0.05$.

Table 3 - Relative odds of having gestational diabetes according to smoking habits, non-smoking women being the reference group.

Model	Quit before pregnancy (n=745)		Quit during pregnancy (n=690)		Current smokers (n=861)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
GDM						
Model 1	0.89	0.66-1.22	0.71	0.46-1.11	0.79	0.58-1.07
Model 2	0.77	0.57-1.06	0.63	0.40-0.98	0.67	0.49-0.92
Model 3	0.76	0.55-1.05	0.67	0.43-1.06	0.72	0.52-0.99
Model 4	0.74	0.53-1.02	0.63	0.40-1.00	0.70	0.51-0.97
Model 5	0.75	0.53-1.06	0.53	0.31-0.90	0.74	0.53-1.04
Model 6						
Nulliparous	1.25	0.82-1.91	0.10	0.05-0.17	0.59	0.41-0.85
Multiparous	0.62	0.41-0.95	0.74	0.42-1.31	0.77	0.53-1.12

Model 1: Smoking habits + study center

Model 2: model 1 + age, skin color

Model 3: model 2 + pre-pregnancy body mass index

Model 4: model 3 + weigh gain until enrollment

Model 5: model 4 + parity

Model 6: model 5 + interaction parity*smoking

GDM=gestational diabetes

Figure Legends

Figure 1. Glucose means according to smoking categories and parity (parous women = open circles, nulliparas = filled circles). Means are adjusted by ANCOVA for study center, age, body mass index, weight gain during pregnancy, race and parity.

* Means significantly different between parity groups ($p=0.02$).

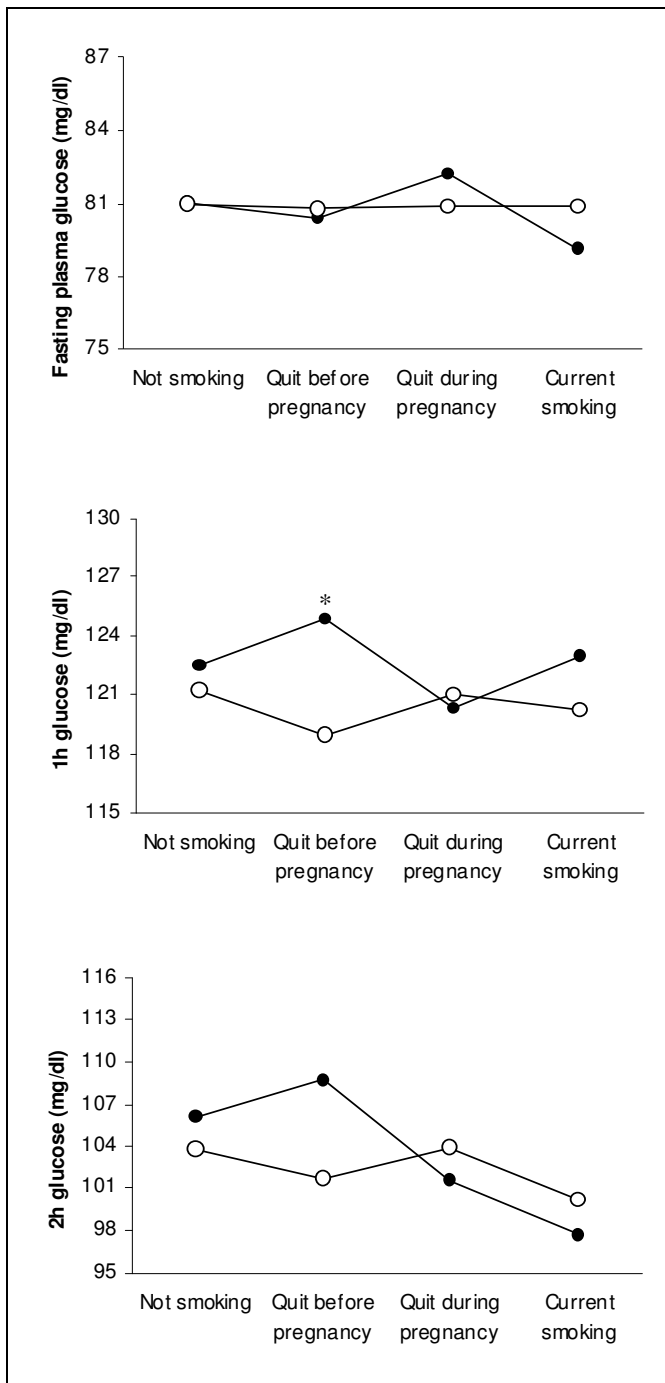


Figure 1

Artigo 3

Fumo e risco de diabetes gestacional: uma revisão sistemática de estudos observacionais.

Cigarette smoking and risk of gestational diabetes: a systematic review of observational studies.

Eliana Márcia Da Ros Wendland, Doutoranda em Epidemiologia pela UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao periódico: *Addiction*

RESUMO

Objetivo: Revisar, de maneira sistemática, a evidência epidemiológica existente para examinar a associação entre o fumo durante a gestação e o risco de desenvolver diabetes mellitus gestacional.

Métodos: Conduzimos uma revisão sistemática da literatura publicada até 2007, usando as bases de dados PubMed, Embase, LILACS e CINAHL. Sendo o foco desse estudo o fumo durante a gestação, nós excluimos estudos que avaliaram o fumo apenas fora da gestação. Informações sobre as características dos participantes, fator de exposição, procedimentos diagnósticos e medidas de associação foram extraídas de forma independente por dois investigadores. Os estudos foram avaliados quanto ao possível viés de publicação e à heterogeneidade dos estudos. Foi feita análise de sensibilidade quanto à influência de cada um dos estudos.

Resultados: Trinta e dois artigos foram identificados para serem analisados em detalhe e 12 preencheram os critérios para inclusão no estudo. A maioria dos artigos apresentou apenas medidas brutas. Combinando os resultados dos artigos individuais, encontramos uma razão de chance sumarizada bruta de 1,03 (99% IC 0,85-1,25). Nenhuma associação foi evidenciada quando as razões de chance ajustadas foram sumarizadas: 0,95 (99%IC 0,85-1,07). O pequeno número de artigos limitou análises de subgrupos.

Conclusão: O número de estudos é pequeno, com grande heterogeneidade de desenho de pesquisa. No seu conjunto, a informação existente não apóia uma associação entre fumo durante a gestação e o risco de diabetes gestacional, no entanto, mais pesquisas são necessárias.

Keywords: diabetes gestacional, fumo, fatores de risco, gestação.

**CIGARETTE SMOKING AND RISK OF GESTATIONAL DIABETES: A
SYSTEMATIC REVIEW OF OBSERVATIONAL STUDIES**

Cigarette smoking and gestational diabetes.

Eliana Márcia Da Ros Wendland, Maria Eugenia B. Pinto, Bruce B. Duncan, Maria
Inês Schmidt

Graduate Studies Program in Epidemiology. Faculty of Medicine. Federal
University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Eliana Wendland. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade
Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos, 2600/414. Porto Alegre, RS
90035-003.

Phone/Fax: +55 51 3308 5347. E-mail: eliana.wendland@ufrgs.br

Total Page Count: 23

Word Count for Abstract: 221

Word Count for Body Text: 2187

Number of Tables: 3

Number of Figures: 3

CIGARETTE SMOKING AND RISK OF GESTATIONAL DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW OF OBSERVATIONAL STUDIES

Eliana Márcia Da Ros Wendland, Maria Eugenia B. Pinto, Bruce B. Duncan, Maria
Inês Schmidt

Abstract

Aims: We systematically reviewed all epidemiological evidence to examine the association between cigarette smoking during pregnancy and risk of developing gestational diabetes mellitus.

Methods: We conducted a systematic review of articles published up to 2007, using PubMed, Embase, LILACS e CINAHL to identify the articles. Because this review focuses on studies of smoking during pregnancy, we excluded studies evaluating smoking only outside of pregnancy. Two investigators independently abstracted information on participant's characteristics, assessment of exposure and outcome, and estimates for the association under study. We evaluated the studies for publication bias and performed heterogeneity analyses. A sensitivity analysis was done to evaluate the effect of each study individually.

Results: We found and critically reviewed 32 studies, of which 12 met the criteria for inclusion in the review. Most of the studies provided only unadjusted measurements. Combining the results of the individual studies, we obtained a crude odds ratio of 1.03 (99% CI 0.85-1.25). Only three presented adjusted measurements of association and no association was found when so analyzed 0.95 (99% CI 0.85-1.07). Subgroup analysis could not be done due to small sample size.

Conclusions: The number of studies is small, with great heterogeneity in research design. Taken together, current data do not support an association between cigarette

smoking during pregnancy and the risk of gestational diabetes, but more research is needed.

Keywords: gestational diabetes, smoking, risk factors, pregnancy.

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance with onset or recognition during pregnancy (1) affecting 1 to 15% of all pregnancies overall (2) and 7.6% of pregnancies in Brazil (3). The prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) varies in direct proportion with the prevalence of type 2 diabetes and is increasing over time along with the prevalence of obesity (4). Its onset is associated with increased rates of macrosomia, which in turn increases the risk of cesarean section, shoulder dystocia, and birth trauma (5-7). A long-term consequence of gestational diabetes for the mother is increased risk of progression to type 2 diabetes later in life (8;9).

Many predisposing factors, such as age, obesity, ethnicity, and familiar history of type 2 diabetes have been associated with an increased risk of gestational diabetes (10;11). Previous gestational diabetes, unexplained fetal loss, or newborns large for gestational age have also been linked to an increased risk of gestational diabetes mellitus (12).

Smoking during pregnancy has been associated with short and long term adverse outcomes including premature rupture of fetal membranes, placenta previa, placental abruption (13), preterm delivery (14), childhood obesity and hypertension (15). Increased insulin resistance (16;17), hypersinsulinemia and type 2 diabetes have been linked with cigarette smoking outside of pregnancy in some but not all studies (18;19). Intriguingly, smoking has been associated with preeclampsia (20) and, more recently, with reduced risk of some gastrointestinal diseases (21) and Parkinson's disease (22).

Although a reduction in the number of women who smoke during pregnancy by 8% in the last 10 years have been observed (23), cigarette smoking is still common during pregnancy (11% to 17%) (24-27), allowing us to examine whether cigarette smoking is indeed a risk factor for the development of gestational diabetes. Therefore, we systematically reviewed all epidemiological evidence on the relation between smoking habits and risk of gestational diabetes mellitus.

Methods

A specific protocol was designed for this systematic review and the report was done according with the checklist proposed by the meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group (28).

Search strategies

We searched for published and unpublished studies reported from 1970 to 2006 on PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov), using the key terms: “smoke” or “smoking” or “tobacco use” or “cigarette” combined with “gestational diabetes” or “diabetes” and with “pregnancy” in text words or medical subject headings. We used similar strategies to search LILACS (Latin America and Caribbean database), EMBASE and CINAHL. The electronic search strategy for each database was constructed using the words suggested by the Metabolic and Endocrine Disorders Group (29), Pregnancy and Childbirth Group (30) and Tobacco Addiction Group (31). Additionally, to avoid publication bias, we did a broader search looking for articles where this association was not the primary objective, being addressed generically as a “risk factor”. We manually searched reference lists of retrieved articles and of

relevant reviews, as well as web pages of selected ministries of health and other potentially relevant internet sources. No attempt was made to contact the authors of any of these studies in order to get primary data. We restricted our search to studies of humans, with no language restrictions.

Criteria for considering studies

We included all controlled observational studies that assessed the association between smoking cigarettes during pregnancy and gestational diabetes which provided adjusted or crude relative risks (RR), odds ratios (OR) or information that enabled us to calculate the crude measures of association. The diagnosis of gestational diabetes had to be obtained by an oral glucose tolerance test (OGTT) or by a clinical diagnosis. We excluded studies of type 1 diabetes, reports of tobacco products other than cigarette, animal studies, and case series. Studies not having a clear statement of smoking occurring during pregnancy or where exposure was measured after outcome and studies not having a clear definition of the diagnostic process for the outcome were not included. .

Study selection and data extraction

Titles and abstracts of the resulting publications were screened for articles of possible interest by two independent investigators (E.M.W. - obstetrician and M.E.P. - primary care physician). When the information provided by title and abstract was not sufficient to determine exclusion, we evaluated the full-text. For data extraction, we adapted a form recommended by Cochrane Non-Randomized Studies Methods Group (32). Two investigators independently abstracted information on participant characteristics, measurements of smoking habits and

outcomes, adjustment for potential confounders, and estimates of association. Discrepancies were resolved by discussion and repeated examination of the articles and, when necessary, through consultation of a third author (M.I.S.).

Appraisal of methodological quality of primary studies

All articles meeting the eligibility criteria were assessed for their methodological quality by two independent investigators (E.M.W. and M.E.P). This assessment involved scrutinizing study design, sampling method, source of data and definition of exposition and diagnostic procedures. The presence of clear definitions of exposure and diagnostic methods were regarded as an indication of high quality.

Data synthesis and statistical analysis

We used MIX – Meta-analysis with Interactive Explanations (version 1.54) (33) for all statistical analyses. When an unadjusted odds ratio (OR) for smoking – gestational diabetes mellitus association was not provided in the manuscript, we manually calculated it from the data provided. Data input was double-checked for accuracy, and the ORs calculated by MIX were compared to the ORs reported in the original studies.

Combination of results involved inverse-variance-weighted averages of the log odds ratio [$\ln(\text{OR})$]. Initially, the overall association was calculated using a Mantel-Haenzel fixed-effects model. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test and, because this test is considered to have low statistical power, especially when the number of studies included in the meta-analysis is small (<20), a random effect model (DerSimonian-Laird) was used if the *P*-value was lower than 0.1 (34).

Confidence intervals of 99% were used for individual and overall associations to allow for the increased possibility of random error in multiple comparisons. When available, we used adjusted odds ratio. Degree of adjustment for potential confounders were categorized as “+” for age; “++” for age plus BMI; “+++” for these plus weight gain during pregnancy.

Publication bias was evaluated quantitatively using Egger’s regression, in which the standardized effect estimates are regressed against estimated precision (35). We did not employ graphical methods such as the funnel plot as this technique requires a larger number of studies to provide an adequate graph (36). To investigate the impact of the control for confounding factors on the study estimates, we grouped the studies according with the presence or absence of adjustments.

In addition, to evaluate the stability of the results of this meta-analysis and explore the effect heterogeneity in studies, we also performed a one-way sensitivity analysis. By removing one study at a time and recalculating the odds ratio, we observed the effect of each study on the summary estimate, thus evaluating the robustness of the results (35).

Results

From 1439 references identified (1354 in Medline, 68 in Embase, 9 in LILACS and 8 in CINAHL), we reviewed 32 published studies. Figure 1 summarizes the study selection process. We excluded 20 studies that did not assess smoking during pregnancy, did not have a clear definition of diagnosis process, did not have enough information to calculate measurements of association, or did not access the

exposition before the outcome. Twelve studies were included in the systematic review (Figure1).

Table 1 shows selected characteristics of the studies analyzed. Two studies investigated the same study population (37;38) All studies that provided adjusted measurements included age in the analysis.

As shown in Table 2, universal and selective screening (or both) for gestational diabetes was used. Four studies used the 2-h OGTT (WHO definition), seven used the 3-h OGTT (ADA definition), one used more than one criteria for diagnosis of GDM and another, used the ICD-code for gestational diabetes. Studies varied in their classification of smoking status. For example, some separated women who quit smoking before and during pregnancy. Others pooled all women who smoked any cigarette during pregnancy. All studies were based on self-report of smoking.

As significant heterogeneity between studies was found in the meta-analysis of reports of crude associations ($Q = 50.14$; $p < 0.01$), we used a random effects method for this analysis (Figure 2). No association between smoking during pregnancy and GDM was present in such analysis, the summary unadjusted OR being 1.03 (99% CI 0.85-1.25).

Only four studies, including five distinct populations, described adjusted odds ratios and assessed potential confounders when non smokers were compared to current smokers (37;39-41). As heterogeneity between studies was not present in the adjusted meta-analysis of these studies ($Q = 7.0$; $p = 0.14$), we used a fixed effects

model. Combining the adjusted results produced an overall odds ratio of 0.95 (99% CI 0.85-1.07; $p=0.27$) (Figure 3). Since native Cree Canadian population have a high prevalence of gestational diabetes (42), we conducted a sensitivity analysis excluding this population; only minimal changes were found in the summary measurement (OR = 0.97; 95% CI 0.69-1.38).

We identified four studies, providing five different measures of association assessing different levels of smoking (37;43;44) (Table 2). A fixed effects analysis showed no association of light smoking (1-9 cig/day) with GDM (OR = 0.94; 99% CI 0.83-1.06), without heterogeneity between studies ($Q = 4.25$; $p = 0.24$). Only two studies (43;45) presented comparable categories for heavy smokers (more than 10 cig/day). In a random effects model, given significant heterogeneity ($Q = 5.66$; $p = 0.06$), similar results were found for women that smoked 10 or more than cigarettes per day during pregnancy (OR = 0.72; 99% CI 0.37-1.42).

The Egger's test provided no evidence of publication bias for the unadjusted ($p = 0.31$) and adjusted ($p = 0.92$) associations of smoking with gestational diabetes. In the sensitivity analysis, the overall heterogeneity and association size were recalculated by iteratively removing one study at a time. This analysis confirmed the stability of the summary risk estimate (Table 3). Subdivision of the studies by possible relevant characteristics such as diagnostic criteria for GDM or study location was not possible because of sparse or insufficiently detailed data.

Discussion

Cigarette smoking has been considered as a risk factor for diabetes outside pregnancy (16;46) and as such, could also be seen as a risk factor for gestational diabetes (37;47). However, the present study did not support the hypothesis that smoking during pregnancy increases the risk of gestational diabetes.

To our knowledge, this is the first systematic review and meta-analysis evaluating the association of smoking during pregnancy and gestational diabetes. Although we found a great diversity in the assessment of outcomes and adjustment for confounding variables, sensitivity analysis did not reveal important influence of any single study (Table 3). As our results are based on published studies only, other small studies describing a negative association may have escaped identification.

The evidence published so far for the association between smoking and gestational diabetes is inconsistent (37;40;43;48). Some of the variation between studies can be attributed to study design characteristics and to the degree of adjustment for confounding. For instance, smoking is associated with a reduction in overall obesity (49) and the effect of smoking cessation during pregnancy accentuates weight gain during pregnancy (50). As weight gain during pregnancy is associated with gestational diabetes (51), studies that do not adjust weight gain during pregnancy may be biased against the null, tending to show positive association between smoking and gestational diabetes. It is also possible that real differences between population's characteristics exist regarding this association. Additionally, variations in the content of cigarette such as nicotine and additives have been suggested as a

possible source of heterogeneity of smoking associations seen across different countries (52).

Our study illustrates the difficulties of systematic reviews of observational studies. We identified a variety of definitions in the ascertainment of gestational diabetes and a great deal of variation in the results between studies may be related to this variation. Moreover, the degree of information in the reports is frequently less than desirable. Aspects such as characteristics of the population, definitions of outcomes and diagnostic procedures, routine of analysis and association measures are not systematically described in the reports, limiting the comparability of the studies and utility of some data extracted.

Other limitations of the present meta-analysis must be considered. The small number of reports published did not allow us to do extensive sensitivity analysis neither subgroup analysis. Another potential limitation is error in measurements of cigarette smoking status as all studies were based on self-report of smoking habits. If non-differential misclassification occurred in a significant proportion, the results could have been biased towards the null. As women in general tend to under-report smoking during pregnancy by about 15% (53), non-differential misclassification could bias the results.

In conclusion, the findings of this systematic review need to be evaluated with caution. Future research is needed to re-assess this association with more accurate laboratory measurements of smoking and taking fatness during pregnancy into account. In vitro and animal studies may further help to clarify biologic

mechanisms and pathways by which cigarette smoking may play a role in the development of gestational diabetes. Methodological improvement in systematic reviews/metanalysis of observational studies, with critical evaluation of studies and advances in statistical methodologies to address potential biases are also required.

Competing interest

The authors did not receive any direct or indirect funds from tobacco or associate industries.

Acknowledgements

CAPES Foundation – Ministry of Education - Brazil.

Reference List

- (1) Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B161-B167.
- (2) King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B9-13.
- (3) Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001 Jul;24(7):1151-5.
- (4) 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: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005 Mar;28(3):579-84.
- (5) Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001 Jul;24(7):1151-5.
- (6) Jarrett RJ, Castro-Soares J, Dornhorst A, Beard RW, Castro-Soares J. Should we screen for gestational diabetes? *BMJ* 1997 Sep 20;315(7110):736-9.
- (7) Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B33-B42.
- (8) Jacob Reichelt AA, Ferraz TM, Rocha Oppermann ML, Costa e Forti, Duncan BB, Fleck PE, et al. Detecting glucose intolerance after gestational diabetes: inadequacy of fasting glucose alone and risk associated with gestational diabetes and second trimester waist-hip ratio. *Diabetologia* 2002 Mar;45(3):455-7.
- (9) Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003 Jul;26(7):2005-9.
- (10) Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med* 1997 Nov 27;337(22):1591-6.
- (11) Davey RX, Hamblin PS. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Med J Aust* 2001 Feb 5;174(3):118-21.

- (12) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998 Jul;15(7):539-53.
- (13) Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999 May;16(3):208-15.
- (14) Women and Smoking. A Report of the Surgeon General - 2001. 2001.
- (15) Oken E, Huh SY, Taveras EM, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obes Res* 2005 Nov;13(11):2021-8.
- (16) Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993 Feb;83(2):211-4.
- (17) Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001 Jun;30(3):540-6.
- (18) Meigs JB, Nathan DM, Cupples LA, Wilson PW, Singer DE. Tracking of glycosylated hemoglobin in the original cohort of the Framingham Heart Study. *J Clin Epidemiol* 1996 Apr;49(4):411-7.
- (19) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General. Women and smoking: A report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2001.
- (20) Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Nov;181(4):1026-35.
- (21) Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: nicotine--a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005 Nov;2(11):536-44.
- (22) Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, McCullough ML, et al. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007 Mar 6;68(10):764-8.
- (23) [Anon]. Health, United States, 2002. *Public Health Reports* 2002 Mar;117(2):194-6.
- (24) ACOG educational bulletin. Smoking and women's health. Number 240, September 1997 (Replaces No. 180, May 1993). American College of

- Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 Jan;60(1):71-82.
- (25) Smoking during pregnancy--United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004 Oct 8;53(39):911-5.
- (26) Ananth CV, Kirby RS, Kinzler WL. Divergent trends in maternal cigarette smoking during pregnancy: United States 1990-99. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005 Jan;19(1):19-26.
- (27) Kroeff LR, Mengue SS, Schmidt MI, Duncan BB, Favaretto AL, Nucci LB. [Correlates of smoking in pregnant women in six Brazilian cities]. *Rev Saude Publica* 2004 Apr;38(2):261-7.
- (28) Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000 Apr 19;283(15):2008-12.
- (29) Richter B ESBKPGB-EE. Metabolic and Endocrine Disorders Group. The Cochrane Library Oxford: Update Software 2005 Issue 2
- (30) Pregnancy and Childbirth Group. The Editorial Team. The Cochrane Library Oxford: Update Software 2005 Issue 2 Available from: URL: <http://cochrane.bireme.br/cochrane/main.php?lang=&PHPSESSID=db0796f87b846859a17de5ea6ded8a0f>
- (31) Lancaster T SLHKSAWR. Tobacco Addiction Group. In. The Cochrane Library Oxford: Update Software 2005 [cited 5 A.D. Nov 20]; Issue 2
- (32) Olsen O SBWGC5. Extracting data. The Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group (NRSMSG) 2005
- (33) Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KG. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:50.
- (34) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986 Sep;7(3):177-88.
- (35) Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997 Sep 13;315(7109):629-34.
- (36) NHMRC. How to review the evidence: systematic identification and review of the scientific literature. 1999.
- (37) England LJ, Levine RJ, Qian C, Soule LM, Schisterman EF, Yu KF, et al. Glucose tolerance and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women who smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004 Dec 15;160(12):1205-13.

- (38) Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):1032-7.
- (39) Wendland EM, Schmidt MI, Duncan BB. O hábito de fumar e o risco de desenvolver diabetes e hipertensão durante a gestação. 2007.
- (40) Rodrigues S, Robinson EJ, Ghezzi H, Gray-Donald K. Interaction of body weight and ethnicity on risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1999 Dec;70(6):1083-9.
- (41) Xiong X, Wang FL, Davidge ST, Demianczuk NN, Mayes DC, Olson DM, et al. Maternal smoking and preeclampsia. *J Reprod Med* 2000 Oct;45(9):727-32.
- (42) Rodrigues S, Robinson E, Gray-Donald K. Prevalence of gestational diabetes mellitus among James Bay Cree women in northern Quebec. *CMAJ* 1999 May 4;160(9):1293-7.
- (43) Terry PD, Weiderpass E, Ostenson CG, Cnattingius S. Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive pregnancies. *Diabetes Care* 2003 Nov;26(11):2994-8.
- (44) Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004 Apr;6 Suppl 2:S125-S140.
- (45) Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. *Semin Perinatol* 2002 Aug;26(4):286-95.
- (46) Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2001 Sep;24(9):1590-5.
- (47) Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997 Oct 1;278(13):1078-83.
- (48) Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Dec;75(3):221-8.
- (49) Jacobs DR, Jr., Gottenborg S. Smoking and weight: the Minnesota Lipid Research Clinic. *Am J Public Health* 1981 Apr;71(4):391-6.

- (50) Favaretto AL, Duncan BB, Mengue SS, Nucci LB, Barros EF, Kroeff LR, et al. Prenatal weight gain following smoking cessation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 Feb 26.
- (51) Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Sep;191(3):928-32.
- (52) Dooley MA, Hogan SL. Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol* 2003 Mar;15(2):99-103.
- (53) Klebanoff MA, Levine RJ, Morris CD, Hauth JC, Sibai BM, Ben Curet L, et al. Accuracy of self-reported cigarette smoking among pregnant women in the 1990s. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001 Apr;15(2):140-3.
- (54) Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 1992 May 1;135(9):965-73.
- (55) Bo S, Menato G, Lezo A, Signorile A, Bardelli C, De Michieli F, et al. Dietary fat and gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2001 Aug;44(8):972-8.
- (56) Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Paries J, Valensi P, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006 Apr;32(2):140-6.
- (57) Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):819-24.
- (58) Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Mar 15;113(1):12-6.

Table 1. Characteristics of studies of the association of cigarette smoking and gestational diabetes mellitus.

Author, year	Location	Data source	Description of Study Population	Adjustments Made	Degree of adjustment*
Terry et al, 2003(43)	Sweden	Birth registry	First and second deliveries between January 1987 and December 1995	Maternal age, living with infant's father, interpregnancy interval, maternal height, BMI during pregnancy.	++
England et al, 2004(37)	U.S.	CPEP trial	Participants of the Calcium for Preeclampsia Prevention trial. 1992 to 1995.	Race/ethnicity, age, education, BMI at enrollment, pregnancy loss, private health insurance, study center, gestational age at blood collection.	++
Cnattingius et al, 2002(45)	Sweden	Birth register	Women with singleton births between 1992 and 1997 in Sweden.	Age, parity, cohabitation with infant's father, maternal education, mother's country of birth, maternal height, BMI at first antenatal care visit.	++
Xiong et al, 2001(41)	Canada	Hospital register	Women from the Northern and Central Alberta Perinatal Audit and Education Program of Canada from July 1991 and December 1997.	Parity, age, maternal weight, alcohol use, history of neonatal death, history of delivery < 37 weeks, history of cesarean section and history of major neonatal malformation.	+
Wendland et al, 2007 (39)	Brazil	Prospective study	Women using the public health clinics in six state capitals of Brazil from 1991 to 1995.	Study center, age, skin color, pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy.	+++
Rodrigues et al, 1999(40)	Canada	Medical records	Cree population from James Bay and women delivered at Royal Victoria Hospital in Montreal from 1995 to 1996 and MOND database from 1990 to 1996.	Age, parity, prepregnancy body weight.	+
Berkowitz et al, 1992(54)	U.S	Hospital registry	Singleton pregnancies at Mount Sinai Medical Center (NY) from January 1987 to December 1989	None	-
Bo et al, 2001(55)	Italy	Prospective study	Pregnant women attending the Gynecological and Obstetrical department of the University of Torino from April 1999 to November 2000.	None	-
Cosson et al, 2006(56)	France	Prospective study	Women who delivered at Jean Verdier Hospital - Bondy, from October 2000 to December 2002.	None	-
Wolf et al,2003(57)	U.S	Prospective study	Participants of the Massachusetts General Hospital Obstetric Maternal Study (MOMS) from September 1998 to July 2001.	None	-
Ostlund et al, 2004(58)	Sweden	Birth registry	All women with singleton births from 1992 to 1996, registered in the Swedish Medical Birth register.	None	-
Joffe et al, 1998(38)	U.S.	CPEP trial	Participants of the Calcium for Preeclampsia Prevention Trial with complete glucose screening. 1992 to 1995.	None	-

*Degree of adjustment for potential confounders were categorized as + for age; ++ for age plus prepregnancy BMI; +++ for these plus weight gain during pregnancy.

Table 2. Summary of study diagnostic process characteristics and associations found between smoking and gestational diabetes.

Author, year	Screening characteristics	Diabetes assessment	GDM criteria	Categories of smoking	Crude odds ratio with 95% CI	Adjusted odds ratio with 95% CI	Comments
Terry et al, 2003(43)	Selective; Random blood glucose ($\geq 126\text{mg/dl}$) in high risk patients (diabetes heredity, previous GDM, overweight, or previous baby $>4.5\text{kg}$)	2-h 75-g OGTT	WHO (Fasting $\geq 140\text{mg/dl}$ or 2h $\geq 160\text{mg/dl}$)	Non smokers Smokers 1-9 cig/day ≥ 10 cig/day	Odds ratio: 1.0 0.93 (0.78-1.10)	Odds ratio: 1.0 1.10 (0.81-1.49) 1.08 (0.71-1.63)	If smokers are less obese, they are less likely to be screened. As such, smokers may have higher rates of obesity than in universal screening samples. Do not take weight change during pregnancy in account.
England et al, 2004(37)	Universal; 50 g GC according with procedures of individual medical centers (independent of fasting state). Used thresholds: 140mg/dl and 135mg/dl, depending on the medical center.	3-h 100-g OGTT	National Diabetes Data Group (F $\geq 105\text{mg/dl}$, 1h $\geq 190\text{mg/dl}$, 2h $\geq 165\text{mg/dl}$ or 3h $\geq 145\text{mg/dl}$) or 1h 50g $\geq 200\text{mg/dl}$ Carpenter and Coustan	Never smoked Quit before pregnancy Quit during pregnancy Smoked 1-9 cig/day 10-19 cig/day ≥ 20 cig/day Never smoked Smoked at enrollment	Odds ratio: 1.0 2.6 (1.5-4.4)	Odds ratio: 1.0 0.8 (0.3-2.1) 1.4 (0.6-2.9) 1.9 (1.0-3.6) 1.8 (0.8-3.9) 2.9 (1.2-6.9) 2.1 (0.4-10.2) 1.0 1.4 (0.8-2.5)	Lack of standardization of screening procedure. Only nulliparas were included do not allowing investigating the effect of parity. Do not take weight change during pregnancy in account. As such, smokers and women that stop smoking during pregnancy could have higher BMI.
Cnatingius et al, 2002(45)	Not stated	Medical records	ICD code	Non-daily smoking 1-9 cig/day ≥ 10 cig/day		Odds ratio: 1.0 0.9 (0.8-1.0) 0.9 (0.9-1.1)	Did not report screening procedure. Do not take weight change during pregnancy in account. As such, smokers and women that stop smoking during pregnancy could have higher BMI.
Xiong et al, 2001(41)	Universal; 50-g GC ($\geq 140\text{mg/dl}$)	3-h 100-g OGTT	National Diabetes Data Group (F $\geq 105\text{mg/dl}$, 1h $\geq 190\text{mg/dl}$, 2h $\geq 165\text{mg/dl}$ or 3h $\geq 145\text{mg/dl}$)	Not smoking Smoking in pregnancy	Odds ratio: 1.0 0.81 (0.77-0.92)	Odds ratio: 1.0 0.96 (0.87-1.05)	Dos not take BMI or weight change during pregnancy in account.
Rodrigues et al, 1999(40)	Universal; 50-g GC ($\geq 140\text{mg/dl}$)	3-h 100-g OGTT	National Diabetes Data Group (F $\geq 105\text{mg/dl}$, 1h $\geq 190\text{mg/dl}$, 2h $\geq 165\text{mg/dl}$ or 3h $\geq 145\text{mg/dl}$)	Not smoking Smoking in pregnancy		Odds ratio: 1.0 0.77 (0.38-1.51) – Cree 0.96 (0.51-1.73) – non native	Dos not take BMI or weight change during pregnancy in account.
Wendland et al, 2007(39)	Universal; Fasting blood glucose	2-h 75-g OGTT	WHO	Never smoked Quit before pregnancy Quit during pregnancy Current smokers	Odds ratio: 1.0 0.87 (0.65-1.16)	Odds ratio: 1.0 0.75 (0.53-1.06) 0.53 (0.31-0.90) 0.74 (0.53-1.04)	

Table 2 - continued

Author, year	Screening characteristics	Diabetes assessment	GDM criteria	Categories of smoking	Crude measurement of association	Adjusted measurement of association and 95% confidence interval	Comments
Cosson et al, 2006(56)	Selective + universal.	2-h 75-g OGTT	Fasting glucose > 95mg/dl, 2-hr glucose >140mg/dl, or both.	Maternal smoking Not smoking During pregnancy	Odds ratio: 1.0 0.65 (0.48-0.90)		No adjustments. No information about exposition assessment.
Berkowitz et al, 1992(54)	Selective; 50 g GC (Screening was done according with individual obstetrician criteria)	3-h 100-g OGTT	National Diabetes Data Group (F ≥ 105mg/dl, 1h ≥ 190mg/dl, 2h ≥ 165mg/dl or 3h ≥ 145mg/dl)	No smoking Smoking	Relative risk: 1.0 0.81 (0.53-1.24)		Lack of standardization for screening criteria. Women who quit smoking before pregnancy were assigned as smokers. No adjustments.
Bo et al, 2001(55)	Universal with 50g GC (≥ 140mg/dl)	3-h 100-g OGTT	ADA (F ≥ 95 mg/dl, 1h ≥ 180 mg/dl, 2h ≥ 155mg/dl or 3h ≥ 140mg/dl)	Former smokers Currently smokers	Odds ratio: 1.0 1.36 (0.79-1.72)		No adjustments. No information about women that quit smoking.
Wolf et al, 2003(57)	Universal with 50 g GC (> 140mg/dl).	3-h 100-g OGTT	ADA (F > 95 mg/dl, 1h > 180 mg/dl, 2h > 155mg/dl or 3h > 140mg/dl)	Never smoking Current smoking	Odds ratio: 1.0 0.85 (0.68-1.36)		Exclusion of higher risk women: women with GDM diagnosis early in pregnancy and with gestational hypertension or preeclampsia.
Ostlund et al, (58)2004	Selective; based on risk factors or a random blood glucose > 126mg/dl	2-h 75-g OGTT	WHO (Fasting ≥ 120 or 2h ≥ 160mg/dl).	Nonsmokers Smokers	Odds ratio: 1.0 1.01 (0.93-1.10)		No adjustments. No information about exposition assessment.
Joffe et al, 1998(38)	Universal; 50 g GC (>140mg/dl)	3-h 100-g OGTT	1h 50g ≥ 200mg/dl or ≥ 2 abnormal values in a 3-h 100-g OGTT (F ≥ 105mg/dl, 1h ≥ 190mg/dl, 2h ≥ 165mg/dl or 3h ≥ 145mg/dl)	Never Current smokers	Odds ratio: 1.0 2.72 (1.61-4.59)		No adjustments. No information about exposition assessment.

GC= oral glucose challenge; OGTT= oral glucose tolerance test, F = fasting

Table 3. One-way sensitivity analysis.

Study excluded	Random effects model	
	Odds ratio	99% CI
Wendland et al	1.03	0.72-1.48
England et al	0.94	0.84-1.06
Xiong et al	0.95	0.85-1.07
Rodrigues et al (1)	0.96	0.85-1.07
Rodrigues et al (2)	0.95	0.85-1.07

Figure 1. Flow diagram of the study selection process summarizing study assessment and exclusion stages.

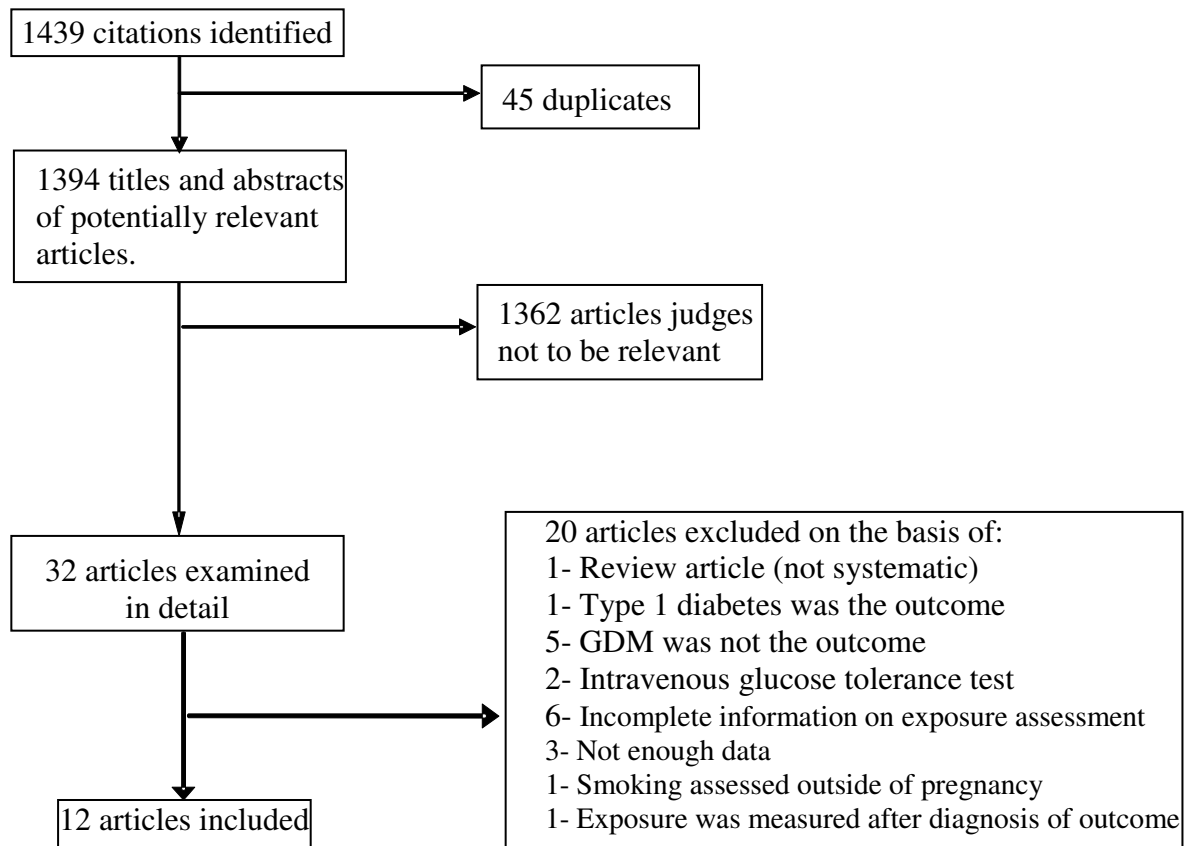


Figure 2. Meta-analysis of unadjusted results of studies of the association between smoking and gestational diabetes. Black squares indicate the odds ratio in each study and the horizontal lines represent 99% confidence intervals. Random-effects model.

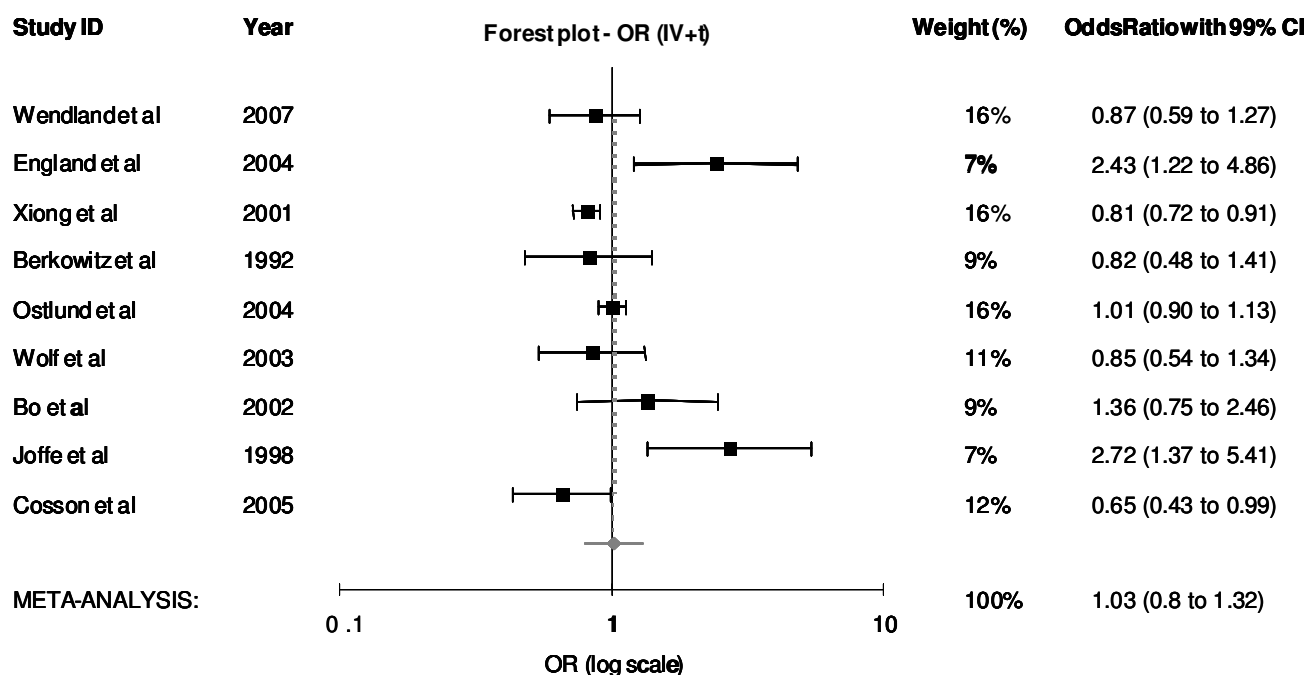
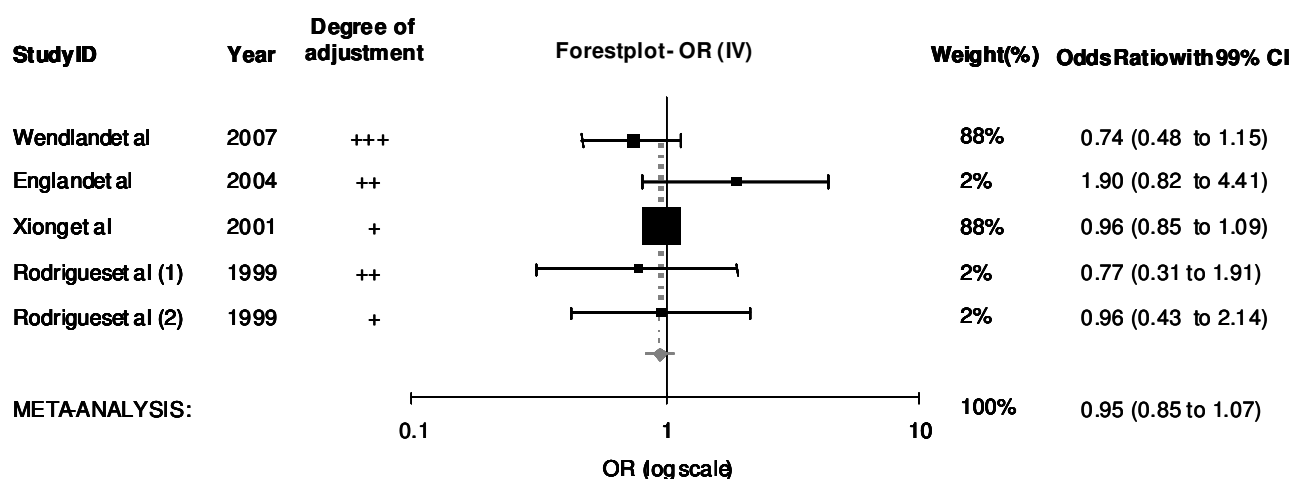


Figure 3. Meta-analysis of adjusted results of studies of the association between smoking during pregnancy and gestational diabetes. Black squares indicate the odds ratio in each study, with the square size proportional to the weight of the study in the meta-analysis and the horizontal lines represent 99% confidence intervals. Fixed-effects model.



CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados neste trabalho não são uma conclusão definitiva sobre o assunto, mas devem servir de estímulo para a investigação da hipótese de que diabetes gestacional e pré-eclâmpsia são, na verdade, parte de um mesmo processo patológico. A gestação, por ser um período de estresse metabólico, onde o organismo feminino é exposto a novos limites, pode ser visto como um teste de sobrecarga metabólica, onde doenças subclínicas são evidenciadas. A associação inversa de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia com o fumo é mais uma evidência de que fatores inflamatórios estão envolvidos na gênese destas doenças. Estudos nesta linha de investigação podem vir a descobrir drogas que mimetizem os efeitos benéficos da nicotina, evitando seus sabidos efeitos adversos e que possam ser usadas no tratamento destas doenças, que até agora dispões apenas de medidas paliativas e de suporte.

ANEXOS

PROJETO DE PESQUISA

**Avaliação da associação existente entre o hábito de fumar e
o risco de Diabetes Mellitus Gestacional**

Eliana Márcia Da Ros Wendland

Orientadora Profa. Dra. Maria Inês Schmidt

Co-orientador: Prof. Dr. Bruce B. Duncan

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

Doutorado

CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

Mulheres que fumam durante a gestação apresentam um risco aumentado de apresentar desfechos adversos na gestação como baixo peso fetal, aumento da mortalidade perinatal e síndrome da morte súbita do recém-nascido, descolamento de placenta, placenta prévia e ruptura prematura de membranas.

Apesar dos efeitos deletérios do fumo, o percentual de mulheres que continuam fumando durante a gestação é de 19% nos Estados Unidos e de 7,2% no Brasil. No entanto, o hábito de fumar tem sido associado a uma diminuição do risco de desenvolver hipertensão específica da gestação e preeclampsia. Esse risco tem sido associado ao número de cigarros fumados. A associação entre fumo e preeclampsia ainda não foi elucidada e sabe-se que apresenta comportamento diferente em mulheres obesas.

O hábito de fumar está associado a alterações de fatores inflamatórios como diminuição de proteína-C e aumento de fibrinogênio e TNF.

A diabetes gestacional também está associada a fatores inflamatórios. Mulheres que desenvolvem diabetes gestacional apresentam níveis elevados de proteína-C reativa no primeiro trimestre da gestação. Esta associação é atenuada quando o índice de massa corporal é incorporado no modelo, mostrando que o aumento dos fatores inflamatórios em mulheres que desenvolvem GDM é mediado em parte pela obesidade.

Preeclampsia e diabetes gestacional apresentam uma incidência aumentada em mulheres obesas e tem se inferido que apresentem os mesmos fatores causais, de origem inflamatória.

É importante entender os efeitos do fumo sobre a diabetes gestacional e sua relação com a obesidade a fim de entender melhor a patologia dessa doença.

OBJETIVOS

Estudar a associação entre o hábito de fumar, antes e durante a gestação, no risco de desenvolver diabetes gestacional e sua associação com a obesidade.

MÉTODO

Delineamento

As pacientes foram acompanhadas ao longo da gestação até o parto para verificar o aparecimento de desfechos desfavoráveis (diabetes gestacional).

População e Amostra

Foram utilizados para a análise os dados da coorte do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG). Pacientes usuárias de clínicas de pré-natal do Sistema Único de Saúde (SUS), foram arroladas de forma consecutiva, entre maio de 1991 e agosto de 1995, em seis capitais de estados do Brasil: Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus. Foram incluídas no estudo gestantes com 20 anos ou mais de idade e que estivessem entre 20 e 28 semanas de idade gestacional. As pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus foram excluídas. Todas as pacientes foram submetidas a uma entrevista, utilizando um questionário padronizado que incluía informações sobre o hábito de fumar (presente e passado), idade, cor, peso pré-gestacionais e antecedentes obstétricos. Medidas antropométricas como peso, altura e circunferência da cintura foram aferidas em duplicata pelo entrevistador. Um teste oral de tolerância à glicose com 75 gramas foi administrado entre as semanas 24 e 28 da gestação. As pacientes foram acompanhadas até o parto através de revisão de prontuário, para a verificação da ocorrência de complicações da gestação. A cor da pele foi anotada pelo entrevistador. As pacientes descritas como apresentando raça asiática foram

excluídas da amostra devido ao pequeno número, assim como as pacientes com gestação gemelar.

Definição de Variáveis

As variáveis utilizadas nos estudos são provenientes das medidas realizadas de forma padronizada, no EBDG.

Variáveis relativas ao hábito de fumar (se fumante, ex-fumante ou não-fumante e número de cigarros fumados) - obtida através de questionário padronizado. Foram consideradas como ex-fumantes as gestantes que abandonaram o cigarro antes ou durante o primeiro mês de gestação. As pacientes fumantes foram agrupadas quanto ao número de cigarros fumados: 1 a 9 cigarros/dia – fumo moderado; 10 ou mais cigarros/dia – fumante pesada.

Diabetes mellitus gestacional foi definida como sendo uma glicemia plasmática de jejum $\geq 200\text{mg/dl}$ (medida após 8 horas de jejum) ou uma glicemia plasmática $\geq 140\text{mg/dl}$ duas horas após um teste oral de tolerância à glicose contendo o equivalente a 75g de glicose anidra.

O índice de massa corporal (peso em kg/ altura em cm^2) foi calculado utilizando-se o peso e a altura medidos no arrolamento e o peso pré-gravídico referido durante a entrevista realizada no arrolamento.

A raça foi definida pelo entrevistador em branca, preta, parda, amarela e indígena.

A ocorrência de diabetes gestacional em gestação anterior e recém nascido com mais de 4kg foram averiguados em entrevista realizada no arrolamento.

Foram coletadas variáveis relativas à escolaridade, multiparidade e centro de estudo, por estes serem possíveis fatores confundidores da associação a ser estudada.

Análise Estatística

Serão selecionados para análise fatores de risco conhecidos na literatura por estarem associados à diabete gestacional.

Determinação da prevalência de DMG conforme a categoria de fumo

Verificação da associação existente entre fumo e DMG usando o cálculo de regressão logística, tendo a presença de DMG como variável dependente e o FUMO como variável independente.

Avaliação da capacidade preditiva do escore através do cálculo das áreas sob as curvas ROC, sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo.

Incorporação de variáveis confundidoras ao modelo, uma a uma: idade, escolaridade, paridade, IMC prévio à gestação, ganho de peso no primeiro trimestre.

Questões Éticas

O Estudo Brasileiro de Diabetes gestacional foi aprovado pelos comitês de ética dos respectivos centros onde o estudo foi realizado. As gestantes foram informadas sobre a natureza do estudo e consentiram em participar. O banco de dados utilizado preserva a confidencialidade dos dados, o anonimato e a privacidade das pacientes. Os autores envolvidos no estudo se comprometem a utilizar os dados única e exclusivamente para o fim de publicação científica.

RESULTADOS E IMPACTOS ESPERADOS

Com o presente estudo espera-se concluir se existe ou não uma associação entre hábito de fumar e ao risco de desenvolver diabetes gestacional e se esta associação existir, determinar a força e o sentido desta associação.

Cronograma de finalização:

Atividade	2005/1	2005/2	2006/1	2006/2	2007/2
Revisão bibliográfica	X	X			
Finalização dos créditos necessários		X			
Análise dos dados e redação do artigo		X	X	X	X
Estágio de doutorando			X	X	
Entrega do boneco					X (abril)
Defesa Preliminar, Sessão Pública Final da Tese					X (junho e agosto)

PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFECT OF CIGARETTE SMOKING ON GESTATIONAL DIABETES

(Systematic review protocol)

RESEARCH QUESTION

Have the cigarette smoking habits a role in the development of gestational diabetes mellitus?

REVIEWERS

Eliana Wendland, PhD student

Maria Eugênia Pinto, PhD student

Graduated Program in Epidemiology – Federal University of Rio Grande do Sul

BACKGROUND

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance with onset or recognition during pregnancy and affects around 7% of pregnancies. Its development is associated with increased rates of cesarean section, macrosomia and type 2 diabetes later in life (258).

Smoking has been associated with increased insulin resistance (52;60), hypersinsulinemia (report surgeons), type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes in some but not all studies (report surgeons).

Although we can observe a reduction in the number of women that smoke during pregnancy by 8% in the last 10 years (6), cigarette smoking still common during pregnancy (11% to 17%), and as a preventable risk factor, even a modest association can be a public health importance.

OBJECTIVES

To investigate whether cigarette smoking habits have a role in the development of gestational diabetes mellitus, using the best available evidence.

CRITERIA FOR CONSIDERING STUDIES FOR THIS REVIEW

Types of studies

All published, unpublished and ongoing observational studies investigating cigarette-smoking habits as risk factor against gestational diabetes mellitus.

Types of participants

Studies of pregnant female, at any age and at any given risk of adverse pregnancy complications will be accepted. Those who are acutely ill or have pre-pregnancy diabetes mellitus type 2 or type1 will be excluded.

Types of study

The study must be observational studies of pregnant women, enrolled at any gestational age were followed at least until delivery. Exposition should be cigarette smoking during pregnancy. Studies will not be included if they include multiple risk factor intervention on lifestyle factors other than cigarette smoking (unless the effect of cigarette smoking can be separated out from the other risks).

Studies will only be included if outcome data can be collected.

Types of outcome measures

The main outcomes will be the changes in risk of develop gestational diabetes that might be influenced by cigarette smoking habit as ORs or RRs.

SEARCH STRATEGY FOR IDENTIFICATION OF STUDIES

The following sources will be included in the literature search process: MEDLINE, LILACS, CINAHL and EMBASE. We will search for records in all languages. Searching will be carried out using the following strategy:

diabet*
diabetes [mh]
diabetes mellitus non-insulin dependent
diabetes gestational
diabetes,gestational [mh]
pregnan*
Pregnancy [mh]
pregnancy-complications [mh]
antepart*
antenatal
perinatal*
obstetric*
gestation*
tobacco-smoke-pollution[mh]
smoking [tw]
smoking [mh]
"case-control studies" [MH:NOEXP]
"cohort studies" [MH:NOEXP]
"cohort studies" [MESH]
"risk" [MESH]
("odds" [WORD] AND "ratio*" [WORD])
("relative" [WORD] AND "risk" [WORD])
"case-control*" [WORD]
case-control studies [MESH]

Articles will only be rejected on initial screen if:

- the reviewer can determine from the title and abstract that the article is not a report of a observational study;
- the study does not address cigarette smoking habits;
- the trial was not in pregnant women;

When a title/abstract cannot be rejected with certainty, the full text of the article will be obtained for further evaluation. If the reviewer is uncertain about the appropriateness of rejecting the article, the full text article will be retrieved.

Attempts will be made to obtain full-text translations and/or evaluations of all relevant non-English articles.

METHODS OF THE REVIEW

Data Collection

Two assessors will assess the inclusion of studies independently and differences between reviewer's results will be resolved by discussion and reanalysis of studies. Data abstraction forms will be specifically designed and two researchers will perform data abstraction independently and differences between reviewer's results will be resolved by returning to the relevant literature and discussion.

Quality assessment

All articles meeting the eligibility criteria were assessed for their methodological quality. This assessment involved scrutinizing study designs and relevant features of population, test, and reference standards. Each trial's quality was assessed by two different investigators, using the Ottawa-Newcastle system¹⁰. Studies that clearly stated the exposition assessment and outcome diagnose procedure were considered as high quality studies.

Data extraction

Two reviewers will extract the data independently and the outcomes considered will be: (1) incidence of gestational diabetes mellitus; (2) the change in the means of blood glucose levels between the cigarette smoking categories; (3) risk of development of gestational diabetes, (4) risk of gestational diabetes according to cigarettes smoking dose. Incidence data were calculated separately for sources with positive and negative results. Gestational diabetes risk data were abstracted as 2x2 tables (women GDM-positive/negative versus women cigarette smoking-positive/negative). If the measurements of association were not provided, we calculated odds ratios and SDs, deriving them from the 95% confidence intervals or the standard error.

Data Analysis

Where possible we will first converting the results from each study into a suitable standard format to allow easy comparisons of results between studies. These results will then be tabulated and appropriate 'Forest Plots' will generated to give a graphical display of comparable results, together with their 95% confidence intervals, from each study. Any heterogeneity between study findings will be investigated using sensitivity analysis to test the stability of findings across different study designs, approaches to exposure ascertainment and to selection of study participants.

Referências

1. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24(7):1151-1155.
2. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993; 83(2):211-214.
3. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001; 30(3):540-546.
4. [Anon]. Health, United States, 2002. *Public Health Reports* 2002; 117(2):194-196.

Annex 1

Extraction Form and Appraisal of Cohort Studies – CHECKLIST

Smoking and gestational diabetes mellitus risk

Reviewer (1)	Date (2):
Study publication	
Title (3)	
Author (4)	
Reference (5)	
Setting	
Location (6)	Language (8)
study name (7):	
End point (9)	Criteria (10)
Exposure (11)	

Methodology (12) Design: Prospective Cohort Retrospective Cohort

	Exposed	(Cohort)	Unexposed
# Identified (Describe) (13)			
# Excluded/ Lost to Follow Up (Describe) (14)			
Group N (15)			
All S's Accounted ? (16)			
Group Selection (inclusion criteria)	Exposed (17)		Unexposed (18)

Subject Characteristics (21)

Characteristic	Cohort	Exposed	Unexposed

Group Differences (22):

Data Analysis: All subjects Loss to follow up excluded (23)

Outcome and Exposure (24)	N (25)				Crude RR/OR (CI) (26)	Adjusted RR/OR (CI) (27)	Factors Adjusted (28)	Translation (29)
		D	\bar{D}	T/PY				
Outcome Exposure		D	\bar{D}	T/PY			<input type="checkbox"/> _____	
	E						<input type="checkbox"/> _____	
	\bar{E}						<input type="checkbox"/> _____	
							<input type="checkbox"/> _____	
Outcome Exposure		D	\bar{D}	T/PY			<input type="checkbox"/> _____	
	E						<input type="checkbox"/> _____	
	\bar{E}						<input type="checkbox"/> _____	
							<input type="checkbox"/> _____	
Outcome Exposure		D	\bar{D}	T/PY			<input type="checkbox"/> _____	
	E						<input type="checkbox"/> _____	
	\bar{E}						<input type="checkbox"/> _____	
							<input type="checkbox"/> _____	

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg nicotine measured in urine)
 - b) structured interview
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for weight gain or BMI
 - b) study controls for any additional factor

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment
 - b) record linkage
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (until delivery)
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost (< 80%) follow up, or description provided of those lost
 - c) follow up rate < 80% and no description of those lost
 - d) no statement

DATA EXTRACTION GUIDELINES

Smoking and gestational diabetes mellitus risk

- 1) Initials of reviewer.
- 2) Date of data extraction
- 3) Title of article.
- 4) Last name and first initial of article's first author.
- 5) Article reference
- 6) City and country in which study took place.
- 7) Language of publication.
- 8) To be filled out if study has an identifying name eg "Nurses Health Study"
- 9) List diagnoses/diseases/conditions, under investigation, which are of interest to the review.
- 10) Diagnostic or other criteria used to determine outcomes; (in particular, the name of a commonly used or accepted guideline/criteria employed to define the endpoint).
- 11) List and describe exposures (ie drugs, chemicals, devices), under investigation, that are of interest to reviewers. Include specific information regarding degree and type of exposure
- 12) In describing cohorts, nomenclature and definitions are not always standard. The following definitions are provided as a guideline on what is intended.

Prospective Cohort should be selected if subjects were divided into exposure groups (exposed/not exposed) before the outcome of interest had occurred. The cohort(s) was assembled at the outset of the study and followed into the future.

Retrospective Cohort should be selected if the subjects were identified from past records as exposed or unexposed and followed to the present to ascertain the outcome of interest.
- 13) Describe the source for both exposed and unexposed groups and report the number of potential subjects, from which the final study groups were derived. In the

event that all subjects came from a single source, information may be recorded in the middle of the cell under (Cohort).

14) List numbers and reasons for exclusion of any potential subjects. Also, make note of any subjects lost to follow up. Depending on the study, exclusions and losses may be reported by exposure group or entire cohort.

15) The final number of exposed, unexposed and when appropriate entire cohort subjects included and considered for analysis. In some cohort studies person years may be reported instead of numbers. Report both when available.

16) Ideally, the group Ns should equal the number identified minus the number excluded or lost to follow up. A note should be made as to whether or not this is the case.

18) Detailed description of exposed group inclusion criteria ie age, geographic location, method of selection, exposure criteria etc.

19) Detailed description of unexposed group inclusion criteria ie age, geographic location, method of selection, variables matched, whether assessed and excluded for previous exposure etc.

20) Demographic and other characteristics (eg age family history of disease) relevant to systematic review, reported for the individual study groups.

21) Make note of any statistically significant differences between study groups.

22) All subjects should be selected if indeed all subjects were included in the analysis.

Loss to follow up excluded should be selected if those subjects for whom there are missing data were excluded from the analysis.

23) Often we have a single exposure with several outcomes being considered. Each block can be used for a different outcome, with additional pages added as necessary. Sometimes, different levels or types of exposures will be considered, in which case different blocks can be used to report results for each of these exposures.

24) For each group [exposed (E), unexposed (\bar{E})] list, in the appropriate cells, the number of subjects with (D) and without disease (\bar{D}), along with the group totals. For exposure group totals, a paper may report either the number of subjects 'T' or the number of person years 'PY'. Use 'T' if available, if not 'PY' may be used; (circle which N was used).

25) Crude relative risk (or odds ratio) with confidence interval as reported in study or calculated by reviewer.

26) Relative risk (or odds ratio) with confidence interval that has been statistically adjusted in the analysis to control for subject characteristics.

27) Factors for which the relative risk (or odds ratio) has been controlled. This may have taken place either in the design through matching, or in the analysis through statistical adjustment. For each factor listed, specify if it was controlled for in the design or the analysis.

28) Space for calculations required to perform data analysis in deriving the 'numbers' to be used in the meta-analysis.

The MOOSE Checklist - JAMA. 2000; 283(15):2008-2012.

A Proposed Reporting Checklist for Authors, Editors, and Reviewers of Meta-analyses of Observational Studies

Reporting of background should include:

- Problem definition
- Hypothesis statement
- Description of study outcome(s)
- Type of exposure or intervention used
- Type of study designs used
- Study population

Reporting of search strategy should include

- Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)
- Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords
- Effort to include all available studies, including contact with authors
- Databases and registries searched
- Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)
- Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)
- List of citations located and those excluded, including justification
- Method of addressing articles published in languages other than English
- Method of handling abstracts and unpublished studies
- Description of any contact with authors

Reporting of methods should include

- Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested
- Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)
- Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)

- ☑ Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)
- ☑ Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results
- ☑ Assessment of heterogeneity
- ☑ Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated
- ☑ Provision of appropriate tables and graphics

Reporting of results should include

- ☑ Graphic summarizing individual study estimates and overall estimate
- ☑ Table giving descriptive information for each study included
- ☑ Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)
- ☑ Indication of statistical uncertainty of findings

Reporting of discussion should include

- ☑ Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)
- ☑ Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations)
- ☑ Assessment of quality of included studies

Reporting of conclusions should include

- ☑ Consideration of alternative explanations for observed results
- ☑ Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)
- ☑ Guidelines for future research
- ☑ Disclosure of funding source

NOME DA PACIENTE _____

Nº PRONTUARIO

--	--	--	--	--	--	--	--

DIGITO 2 REGISTRO

--	--	--	--	--	--	--	--

ESTUDO BRASILEIRO DE DIABETES GESTACIONAL

EBDG

FASE I

ANOTAÇÕES

ANOT1 ANOT2	ANOT3 ANOT4
ANOT5 ANOT6	ANOT7 ANOT8

SUPERVISÃO	1ª DIGITAÇÃO	2ª DIGITAÇÃO	CORREÇÃO DA DIGITAÇÃO
_____	_____	_____	_____
/ /	/ /	/ /	/ /



CENTRO AREA PARTICIPANTE

CENTRO _____ DIGITO _____ Nº REGISTRO _____ REGISTRO _____

ARROLAMENTO

ENTREVISTADOR _____ ENTRAR _____ ENTRARNO _____ DATA _____ DTARRO _____

NOME DA PACIENTE _____ NOME PAC _____

NUMERO DO PRONTUARIO _____ PRONTPAC _____

IDADE >= 20 ANOS _____ IDARRO _____ DIABETES FORA DA GRAVIDEZ: NAO 9 NHD DMPREVK

IDADE GESTACIONAL NO DIA DO ARROLAMENTO:

DUM DATA _____ DUMDTAR _____

OU

DUM PERIODO _____ DUMPER _____

IG-DUM: _____ IGDUMS _____ SEM _____ IGDUMD _____ IAS

AU _____ AUARRO _____ cm DATA _____ DTAUARRO _____

IG-AU: _____ IGAUS _____ SEM _____ IGAUD _____ IAS

ECO _____ ECOARRO _____ SEM DATA _____ DTECOAR _____

IG-ECO: _____ IGECOS _____ SEM _____ IGECOD _____ IAS

CRITERIOS DE INCLUSAO:

- 1 IG-ECO ENTRE 21 E 28 SEMANAS, OU
 - 2 IG-DUM E IG-AU ENTRE 21 E 28 SEMANAS, OU se dif > 2 sem -----> TENTAR
 - 3 IG-DUM OU IG-AU ENTRE 21 E 28 SEMANAS todas -----> CONSEGUIR ECOGRAFIA
- CRITINCK

*COD (DPP) _____ DPPAR _____

EXAMES DE GLICEMIA (mg/dl):

JEJUM _____ GLJAR _____ DATA _____ DTGLJAR _____

BASAL _____ GLBAS _____ 1h _____ GL150AR _____ DATA _____ DT50AR _____ SOBRECARGA _____ SOB50AR _____

JEJUM _____ GLJTTAR _____ 1h _____ GL1TTAR _____ 2h _____ GL2TTAR _____ 3h _____ GL3TTAR _____ DATA _____ DTTTAR _____

SOBRECARGA _____ SOBTTAR _____ g

SE: GLICEMIA JEJUM >= 140 mg/dl, OU
 TTG-75g COM J>=140 OU 2h>=200, OU
 TTG-100g 2 OU + PONTOS ALTERADOS (J>=105, 1h>=190, 2h>=165, 3h>=145).
 ENTXO: ARROLE, MAS NAO ENCAMINHE PARA TTG-75g.

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE I

Nº REGISTRO

ENTREVISTA

ENTREVISTADOR ENTRE COD ENTRENO DATA / DTE /

- Meu nome é _____ (MOSTRAR O CRACHA). Estamos fazendo um acompanhamento de todas as mulheres grávidas com 20 anos ou mais, do 6º mês de gravidez até o 12º mês de vida do nenê. Isso é feito para saber melhor como a sra. e seu nenê estão durante a gravidez.

<p>1 - Apenas para me certificar, a sra. está com quantos meses de gravidez?</p> <p><input type="text"/> IGPACM MESES <input type="text"/> IGPACSM SEMANAS</p> <p>OU <input type="text"/> IGPACS SEMANAS</p>	<p>2 - E a sua última menstruação foi quando?</p> <p>DATA <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>SE IGNORAR DIA → Foi no <input type="text"/> DUMDIA <input type="text"/></p> <p><input type="text"/> 1 início <input type="text"/> 2 meio ou <input type="text"/> 3 fim do <input type="text"/> 9 NS mês?</p>
<p>3 - Sua menstruação costumava vir todos os meses, antes de ficar grávida?</p> <p><input type="text"/> 0 NAO <input type="text"/> 1 SIM <input type="text"/> 9 NS</p> <p><input type="text"/> REGMENK</p>	<p>5 - Algum médico já lhe disse que a sra. tem diabetes (açúcar alto no sangue)?</p> <p><input type="text"/> 0 NAO (PASSE P/ Q6) <input type="text"/> 1 SIM</p> <p><input type="text"/> TEMDBK</p>
<p>4 - Algum médico já lhe disse que a sra. tem pressão alta?</p> <p><input type="text"/> 0 NAO (PASSE P/ Q5) <input type="text"/> 1 SIM</p> <p><input type="text"/> PAPREK</p> <p>- A sra. estava grávida naquela ocasião?</p> <p><input type="text"/> 0 NAO <input type="text"/> 1 SIM</p> <p><input type="text"/> PAGPREK</p> <p>- A pressão continuou alta depois disso?</p> <p><input type="text"/> 0 NAO <input type="text"/> 1 SIM</p> <p><input type="text"/> HIPPREV</p>	<p>- A sra. fez exame que mostrou açúcar alto no sangue?</p> <p><input type="text"/> 0 NAO (PASSE P/ Q6) <input type="text"/> 1 SIM</p> <p><input type="text"/> FEZEXAK</p> <p>- A sra. estava grávida na ocasião?</p> <p><input type="text"/> 0 NAO → CERTIFIQUE O DIAGNOSTICO <input type="text"/> DMPREVEK</p> <p><input type="text"/> 1 SIM, EM OUTRA GRAVIDEZ</p> <p><input type="text"/> 2 SIM, NESSA GRAVIDEZ</p>

OBSHIP1 _____
 OBSHIP2 _____
 OBSHIP3 _____

*C HIPPREV SE EXAME DISPONIVEL, NAO FAZ TTG-75g. (REGISTRE O RESULTADO NO ARROLAMENTO)

FAZ RASTREAMENTO: 0 NAO (PASSE P/ Q7) 1 SIM FZRASTRE

- Nessa fase da gravidez é importante saber quem tem açúcar alto no sangue, para que isso possa ser tratado a tempo. Assim estamos fazendo um exame simples, em que a sra. toma um refresco doce e lh depois faz uma leve picada na ponta do dedo. O material é totalmente descartável e a sra. quase não sente.

6 - A que horas a sra. comeu pela última vez COMHORA COMMIN in → O que foi? QCOMEU QCOMEU2 _____

- E depois disso a sra. bebeu algo com açúcar? 0 NAO 1 SIM → O que? BEBEACUK QBEBEU _____

- Esta é a bebida que a sra. precisa tomar. Beba com calma toda ela.

INICIO INGESTA ININGH ININGM in FIM INGESTA FIMINGH FIMINGM in

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE I

Nº REGISTRO

- Para acompanhar a sua gravidez, precisamos de alguns dados para poder falar com a sra. depois que o seu nenê nascer.

7 - a) Onde a sra. mora?

Rua ENDRESP Nº Apto.

Bairro BAIRESP Cidade CIDRESP

Telefone FONRESP CEP CEPRESP

Como se chega lá? CHEGALA

b) A sra. trabalha fora de casa? NÃO SIM → Onde? ONDPAC1
 ONDPAC2

Onde fica? (PASSE P/ Q7c)

Rua ENDTRAP Nº Sala

Bairro BAIRTRAP Cidade CIDTRAP

Telefone FONTRAP RAMTRAP CEP CEPTRAP

O que a sra. faz? QUEFAZP *COD OCUPAC

Tem carteira assinada ou registro no trabalho? NÃO SIM CARTPAK

c) A sra. é casada ou tem companheiro? NÃO (PASSE P/ Q7d) SIM NQR CASAK

Qual o nome dele? NOMEMAR

Onde ele trabalha? ONDEMAR Onde fica?

Rua ENDTRAM Nº Sala

Bairro BAIRTRAM Cidade CIDTRAM

Telefone FONTRAM RAMTRAM CEP CEPTRAM

O que ele faz? QUEFAZM *COD OCUMAR

Tem carteira assinada ou registro no trabalho? NÃO SIM NS CARTMAK

d) Nome de outra pessoa para contato. Uma pessoa que não more em sua casa e que seja fácil de localizar.

Nome NOMECONT E parente? PARENTE

Local para contato LOCCONT

Rua ENDCONT Nº Apto.

Bairro BAIRCONT Cidade CIDCONT

Telefone FONCONT CEP CEPCONT

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EEDG) - FASE I

Nº REGISTRO

8 - ANOTAR A RAÇA OU A COR QUE LHE PARECE MAIS APROPRIADA:

1 BRANCA 2 PRETA 3 PARDA 4 AMARELA (SO PARA ORIGEM ORIENTAL) 5 INDIGENA

RACA

- Agora gostaria de lhe perguntar algumas coisas gerais:

9 - Qual é a data de seu nascimento? Portanto está com quantos anos?

DIA DTNASC MES ANO IDAEP ANOS

10 - A sra. estava planejando esta gravidez? PLANEJK

0 NAO 1 SIM 9 NQR

11 - A sra. sabe ler e escrever? ALFABEK

1 SIM
 2 LE. MAS NAO ESCREVE
 3 NAO ESCREVE E NAO LE OU ESCREVE APENAS O NOME
 9 NQR

12 - Até que ano da escola a sra. completou? ESCOLK

1 ATÉ ESCOLSER ERIE ESCGRAU GRAU
 2 NUNCA FREQUENTOU ESCOLA
 3 SUPLETIVO GRSUPLET GRAU
 NMATSUP DISCIPLINAS CONCLUIDAS

13 - O que a sra. mais gosta de fazer nas horas vagas? LER CADA OPÇÃO

TRABMAN Trabalhos manuais
 ESPORT Esportes
 LER Ler
 VERTV Ver TV
 VISITAR Visitar familiares ou amigos
 OUTLAZ Outro: QUELAZ O QUE?

14 - Que tipo de comida a sra. mais gosta? LER CADA OPÇÃO

DOCES Doces
 FRITURA Frituras
 MASSAS Massas
 FRUTAS Frutas e legumes
 CARNE Carnes
 OUTCOM Outra: QUALCOM QUAL?

15 - A sra. já fumou alguma vez? JAFUMK

0 NAO (PASSE PARA QUESTAO 17)

1 SIM, MAS PAREI Quando parou? ---->

2 SIM

9 NS/NQR

DATA -- FUMPARM1 FUMPARA1 E a sra. fumava quantos cigarros por dia? NCIGANT1

OU MES ANO -->

IDGEST- IGPFUMM1 IGPFUMS1

 MES SEM

883/1=0

(PASSE PARA A QUESTAO 17)

(3299) 895 1370 0 - 3299 1 - 895

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) -FASE I

Nº REGISTRO

16 - E agora, a sra. fuma? **FUMAGOK**

386 0 NÃO

1 SIM 665

318 2 SIM, MAS FUMA MENOS

- Quando parou?

FUMPARM2 FUMPARA2 IGFUMM2 IGFUMS2

MES ANO MES SEM
DATA IDGEST

- E a sra. fumava quantos cigarros por dia? NCIGANT2

- Quantos cigarros a sra. fuma por dia? NCIGAGO

- Desde quando a sra vem fumando menos?

FUMMENM FUMMENA IGFUMENM IGFUMENS

MES ANO MES SEM
DATA IDGEST

- E a sra. fumava quantos cigarros por dia? NCIGANT3

- E agora, quantos a sra. fuma por dia? NCIGAGO2

371 0
23=0

666
(8=0)

REGISTRO

17 - Que tipo de bebida a sra. prefere? **BEBPREFK**

- 1 Bebida alcoólica (PASSE P/ Q19)
- 2 Bebida não-alcoólica
- 3 AMBAS (PASSE P/ Q19)

985

18 - E bebida de álcool, a sra. toma ou tomou alguma vez? **BEBALCK**

0 NÃO (PASSE P/ Q21)

1 SIM

2 SIM, MAS PAREI

- Quando parou?

DATA -- ALCPARM ALCPARA

OU MES ANO

IDGEST -- IGPALCM IGPALCS

MES SEM

1 SE PAROU HA MAIS DE 6 MESES PASSE P/Q21

2 SE PAROU HA 6 MESES OU MENOS PASSE P/Q20

1572

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE I

Nº REGISTRO

19 - Com que frequência a sra. toma bebidas como cerveja, vinho, pinga ou outros tipos de bebidas: PERGUNTE PARA CADA TIPO DE BEBIDA CADA UMA DAS OPÇÕES ATÉ ACHAR A FREQUENCIA MAIS APROPRIADA; APOS O PRIMEIRO SIM (OU NQR), PASSE PARA O PROXIMO TIPO DE BEBIDA.

SE REFERIU ESPONTANEAMENTE QUE PAROU DE BEBER, SUSPENDA ESTA QUESTAO E ASSINALE A ALTERNATIVA (2) DA QUESTAO ANTERIOR (Q18), SEGUINDO SEUS RESPECTIVOS DESDOBRAMENTOS.

SE NAO: ESCREVA (0) SE SIM: ESPECIFIQUE QUANTO SE NQR: ESCREVA (9)	Cerveja	Vinho	Pinga	Outro: <input type="text"/> OUTRAL Qual?
Todos os dias? SE SIM: Quanto por dia? -->	<input type="text"/> CERV TOD	<input type="text"/> VINTOD	<input type="text"/> PINGTOD	<input type="text"/> OUTRTOD
5 ou 6 x / sem? SE SIM: Quanto por dia? -->	<input type="text"/> CERV56S	<input type="text"/> VIN56S	<input type="text"/> PING56S	<input type="text"/> OUTR56S
3 ou 4 x / sem? SE SIM: Quanto por dia? -->	<input type="text"/> CERV34S	<input type="text"/> VIN34S	<input type="text"/> PING34S	<input type="text"/> OUTR34S
1 ou 2 x / sem? SE SIM: Quanto por dia? -->	<input type="text"/> CERV12S	<input type="text"/> VN12S	<input type="text"/> PING12S	<input type="text"/> OUTR12S
1 ou 2 x / mês? SE SIM: Quanto por dia? -->	<input type="text"/> CERV12M	<input type="text"/> VN12M	<input type="text"/> PING12M	<input type="text"/> OUTR12M
Menos de 1 x/mês? SE SIM: Quanto por dia? -->	<input type="text"/> CERV1M	<input type="text"/> VIN1M	<input type="text"/> PING1M	<input type="text"/> OUTR1M

*COD DE ALCOOL -
(g/dia)

CERVG VING PINGG OUTRG

REFERIU ESPONTANEAMENTE QUE DIMINUIU NA GRAVIDEZ? ALCMENK

0 NAO (PASSE P/ Q21)

1 SIM -----> Desde quando a sra. -----> vem bebendo menos?

DATA

ALCMENM ALCMENA

MES ANO

OU

IDGEST

IGMALCM IGMALCS

MES SEM

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE I

Nº REGISTRO

20 - Com que frequência a sra. tomava bebidas como cerveja, vinho, pinga ou outros tipos de bebidas: PERGUNTE PARA CADA TIPO DE BEBIDA CADA UMA DAS OPÇÕES ATÉ ACHAR A FREQUÊNCIA MAIS APROPRIADA; APOS O PRIMEIRO SIM (OU NQR), PASSE PARA O PROXIMO TIPO DE BEBIDA.

SE NÃO: ESCREVA (0) SE SIM: ESPECIFIQUE QUANTO SE NQR: ESCREVA (9)	Cerveja	Vinho	Pinga	Outro: AOUTRAL Qual?
Todos os dias? SE SIM, quanto por dia? -->	ACERTOD	AVINTOD	APINGOD	AOUTRTOD
5 ou 6 x / sem? SE SIM, quanto por dia? -->	ACERV56S	AVIN56S	APING56S	AOUTR56S
3 ou 4 x / sem? SE SIM, quanto por dia? -->	ACERV34S	AVIN34S	APING34S	AOUTR34S
1 ou 2 x / sem? SE SIM, quanto por dia? -->	ACERV12S	AVIN12S	APING12S	AOUTR12S
1 ou 2 x / mês? SE SIM, quanto por dia? -->	ACERV12M	AVIN12M	APING12M	AOUTR12M
Menos de 1 x/mês? SE SIM, quanto por dia? -->	ACERV1M	AVIN1M	APING1M	AOUTR1M
*COD DE ALCOOL (g/DIA)	ACERVG	AVING	APINGG	AOUTRG

21 - Seu pai ou sua mãe tem diabetes (açúcar alto no sangue)?

PAIDM PAI
MAEDM MAE

ASSINALE:
0 - NÃO
1 - SIM
2 - ACHA QUE SIM
9 - NS/ACHA QUE NÃO

Qtos. irmãos a sra. tem

IRMAOSNO

Algum deles tem diabetes (açúcar alto no sangue)

IRMNDM NÃO

IRMDM SIM

IRMACDM ACHA QUE SIM

NSIRMDM NS/ACHA QUE NÃO

Quantos irmãos? QTIRMDM

Quantos irmãos? QTIRMADM

22 - Para descobrir se estava grávida, a sra. usou algum tipo de remédio para vir a menstruação?

0 NÃO 1 SIM

MDESGV

MEDDGVQ

9 NQR

*COD

MEDCDDG

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE I

 Nº REGISTRO

23 - A sra. estava usando algum remédio, antes de saber que estava grávida, para...

	0-NÃO 1-SIM ----> Qual?		Ainda está usando?	Quando parou?		*COD FAR-MACO	
			0-NÃO 1-SIM	DATA MES/ANO	IDGEST MES/SEM		
A - Pressão alta?	MDAPA	MDAQL	MDAPAU	MDAPPAM	MDAPPAA	MDAPAGS	MDAPACD
B - Doença do coração?	MDACOR	MDACORQL	MDACORUS	MDAPCORM	MDAPCDRA	MDCORIGS	MDACORCD
C - Doença do pulmão?	MDAPUL	MDAPULQL	MDAPULUS	MDAPPULM	MDAPPULA	MDPULIGS	MDAPULCD
D - Convulsão?	MDACVU	MDACVUQL	MDACVUUS	MDAPCVUM	MDAPCVUA	MDCVUIGS	MDACVUCD
E - Para emagrecer?	MDAEMG	MDAEMGQL	MDAEMGUS	MDAPEMGM	MDAPEMGA	MDEMIGS	MDAEMGCD
F - Para não engravidar?	MDANEN	MDANENQL	MDANENUS	MDAPNENM	MDAPNENA	MNENIGS	MDANENCD
G - Outro motivo? Qual?	MDAOUT	MDAOUTQL	MDAOUTUS	MDAPOUTM	MDAPOUTA	MDOUTIGS	MDAOUTCD
	MDAMOTQL					MDOUTIGM	

24 - A sra. usou algum remédio, nesta gravidez, para...

	NÃO 0 SIM 1 ----> O que foi?		Quando começou a usar?			*COD FAR-MACO
			DATA MES/ANO	IDGEST MES/SEM		
A - Dor ou cólica?	MDDOR	MDDORQL	MDDORIM	MDDORIA	MDDORSEM	MDDORCD
B - Enjôo ou vômito?	MDVOM	MDVOMQL	MDVOMIM	MDVOMIA	MDVOMIGS	MDVOMCD
C - Tosse?	MDTOS	MDTOSQL	MDTOSIM	MDTOSIA	MDTOSIGS	MDTOSCD
D - Corrimento?	MDCRT	MDCRTQL	MDCRTIM	MDCRTIA	MDCRTIGS	MDCRTCD
E - Infecção? Qual?	MDINF	MDINFQL	MDINFIM	MDINFIA	MDINFIS	MDINFCD
F - Outro motivo? Qual?	MDMOT	MDMOTQL	MDMOTIM	MDMOTIA	MDMOTIGS	MDMOTCD
	MDQLMOT				MDMOTIGM	

25 - A sra. está tomando vitaminas, ferro ou flúor durante esta gravidez?

NÃO SIM ----> Qual? *COD

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE I

Nº REGISTRO

REGISTRO

FORMULARIO EXTRA PARA MEDICAMENTOS:

23 - A sra estava usando algum remedio, antes de saber que estava grávida, para...

	O-NAO		Ainda está usando?	Quando parou?		*COD FAR-MACO
	1-SIM	Qual?	1-SIM 9-NQR	DATA MES/ANO OU IDGEST MES/SEM		
H- Motivo	MOTANTH ANTH	MDQLANTH	AINDUSH	DATANOH DATMESH GESSEMH GESMESH	MDAANTH	
I- Motivo	MOTAI ANTI	MDQLANTI	AINDUSI	DATANOI DATMESI GESSEMI GESMESI	MDAANTI	
J- Motivo	MOTANTJ ANTJ	MDQLANTJ	AINDUSJ	DATANQJ DATMESJ GESSEMJ GESMESJ	MDAANTJ	
K- Motivo	MOTANTK ANTK	MDQLANTK	AINDUSK	DATANOK DATMESK GESSEMK GESMESK	MDAANTK	
L- Motivo	MOTANTL ANTL	MDQLANTL	AINDUSL	DATANOL DATMESL GESSEML GESMESL	MDAANTL	
M- Motivo	MOTANTM ANTM	MDQLANTM	AINDUSM	DATANOM DATMESM GESSEMM GESMESM	MDAANTM	
N- Motivo	MOTANTN ANTN	MDQLANTN	AINDUSN	DATANON DATMESN GESSEMN GESMESN	MDAANTN	

24 - A sra. usou algum remedio, nesta gravidez, para...

	O-NAO		Quando começou a usar?	*COD FAR-MACO	*COD DOEN-CA
	1-SIM	O que foi?	DATA MES/ANO OU IDGEST MES/SEM		
G- Motivo	MOTNESG NESG	MDQLNESG	DTNESAG DTNESMG GESNESSG GESNESMG	MDANESG	NESCDG
H- Motivo	MOTNESH NESH	MDQLNESH	DTNESAH DTNESMH GESNESSH GESNESMH	MDANESH	NESCDH
I- Motivo	MOTNESI NESI	MDQLNESI	DTNESAI DTNESMI GESNESSI GESNESMI	MDANESI	NESCDI
J- Motivo	MOTNESJ NESJ	MDQLNESJ	DTNESAJ DTNESMJ GESNESSJ GESNESMJ	MDANESJ	NESCDJ
K- Motivo	MOTNESK NESK	MDQLNESK	DTNESAK DTNESMK GESNESSK GESNESMK	MDANESK	NESCDK
L- Motivo	MOTNESL NESL	MDQLNESL	DTNESAL DTNESML GESNESSL GESNESML	MDANESL	NESCDL

Nº REGISTRO REGISTRO

26 - Sem contar esta gravidez, quantas vezes a sra. ficou grávida? QTASGRAN
 (SE "00": FAÇA EXCLUSIVAMENTE Q28 E DEPOIS PASSE P/ Q39) # Nº GRAV.

27 - A sra. teve algum problema de saúde nas outras vezes em que ficou grávida, como por exemplo: (LER AS OPÇÕES)

TEVDIAB	Diabetes (açúcar alto no sangue)	ASSINALE: 0 - NÃO 1 - SIM 9 - NS	
TEVECLAN	Eclâmpsia ou pré-eclâmpsia		
TEVPRALY	Pressão alta		
TEVINEUR	Infecção na urina		
TEVOUTRO	Algum outro? QOUTROT Qual?		

*COD CIDTEVOT

28 - A sra. já teve algum aborto ou perdeu algum nenê antes de nascer? TEVABORT

0	NÃO		
1	SIM	----> Quantos? QTOABORT	----> A sra. tirou ou ABORPROV TIROU foi natural? ABORNATU NATURAL
9	NS/NQR	# Nº TOTAL	

Quando perdeu o(s) nenê(s), a sra. estava com quantos meses de gravidez?
NUMABD06 ANTES DO 6º MES NUMABD06 A PARTIR DO 6º MES

SE Nº GRAV =< Nº TOTAL DE PERDAS, PASSE P/ Q39

29 - Quantos dos seus filhos nasceram vivos? QTNASVIV Nº DE FILHOS

30 - A sra. já teve gêmeos? GEMEOSK 0 NÃO 1 SIM 2 OUTRO: OUTGENE

31 - A sra. amamentou no peito o último nenê?

0 NÃO 1 SIM APULTNEN Até que mês? QTNESAMA MESES

32 - A sra. perdeu algum nenê no 1º ano de vida? PERNEN1A *COD

0	NÃO		
1	SIM	----> Quantos a sra. perdeu? QTPERNEN	----> Qual foi o problema? (de cada um)
9	NQR		

PMORT11 CIDMOR11
PMORT12 CIDMOR12
PMORT13 CIDMOR13

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE I

Nº REGISTRO

--	--	--	--	--	--

33 - A sra. teve algum nenê que nasceu com 4 kg ou mais? NEN4KKG
Que pesos? (OS TRES MAIS PESADOS)

0	NÃO	Qtos?		
1	SIM	----->	QTEN4KG	----->
9	NS			

PESO4KG1	g
PESO4KG2	g
PESO4KG3	g

34 - Algum de seus nenês precisou tomar banho de luz porque estava amarelinho? BANHLUZK

0	NÃO	Qtos?		
1	SIM	----->	QTBANLUZ	----->
9	NS			

A sra. sabe por quê?

LUZINCOM	COMPATIBILIDADE SANGUINEA
LUZDGM	DIABETES GESTACIONAL
LUZOUTRO	OUTROS
LUZNSABE	S

LUZQOUTR _____ *COD
ESPECIFIQUE

CIDLUZOT

35 - Que a sra saiba, algum de seus nenês teve queda de açúcar no sangue no primeiro dia de vida?

0	NÃO	1	SIM	----->	HIPGL1K	Quantos?	QTHIPGL1	9	NS
---	-----	---	-----	--------	---------	----------	----------	---	----

36 - Algum de seus nenês teve problemas respiratórios no primeiro dia de vida? PRORES1K

0	NÃO	Qtos?		
1	SIM	----->	QTPRORES	----->
9	NS			

A sra. poderia contar como foi?

OBSPR1	
OBSPR2	
OBSPR3	
OBSPR4	
OBSPR5	

*(CODOBSPR

37 - Algum de seus nenês nasceu com defeito? DEFEITOK

0	NÃO	Qtos?		
1	SIM	----->	QTDEFEIT	----->
9	NS/NQR			

Que tipo de defeito?

QUEDEFE1	
QUEDEFE2	

*COD

CIDDEFE

38 - Os seus nenês tiveram algum outro problema no primeiro mês de vida? PROB1MK

0	NÃO	1	SIM	----->				
9	NS/NQR				QUEPROB1	----->		

Que tipo de problema?

*COD

CIDPROB1

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE I

Nº REGISTRO

39 - A sra. escolheu fazer pré-natal aqui por causa de algum problema de saúde?
 NAO SIM --> Qual? QPROBPN *COD CIDPROBP
ESCPNPRK

- A sra. foi encaminhada por algum médico?
 NAO SIM --> Onde ele atendeu a sra? ONDATENO *COD CODATENO
ENCMEDK

Porque lhe encaminhou? POENCAM1 POENCAM2 *COD CODPOENC

40 - Onde a sra. pretende ganhar o seu nenê?
 NESTE LOCAL OUTRO LOCAL ONDGANNK OUTLGANN

41 - Onde a sra pretende levar seu nenê para a 1ª consulta após o parto?
 NESTE LOCAL OUTRO LOCAL ONDN1COK OUTLN1CO

42 - E onde a sra. pretende fazer a sua revisão após o parto?
 NESTE LOCAL OUTRO LOCAL ONDREVPK OUTREVLK

43 - A sra. está fazendo pré-natal em outro local?
 NAO SIM OUTPRNTK Onde? ONDPRNAT

MEDIDAS

- Para saber melhor como a sra. está ganhando peso nessa gravidez, vamos fazer agora algumas medidas na sra.

REGISTRO

44 - Qual era o seu peso antes desta gravidez? PESOPANT kg

45 - PESO E ALTURA:

PESO PESOPAC1 kg PESOPAC2 kg

ALTURA ALTPAC1 cm ALTPAC2 cm

46 - CIRCUNFERENCIAS E PREGAS:

CIRCUNFERENCIA DO BRAÇO CIRC1BRA cm CIRC2BRA cm

PREGA BICIPITAL PGABIC1 m PGABIC2 m

PREGA TRICIPITAL PGATRIC1 m PGATRIC2 m

PREGA SUBESCAPULAR PGASUBE1 m PGASUBE2 m

PAQUI

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EEDG) - FASE I

Nº REGISTRO

--	--	--	--	--	--

CIRCUNFERENCIA DA CINTURA

CIRCCIN1	cm
----------	----

CIRCCIN2	cm
----------	----

CIRCUNFERENCIA DO QUADRIL

CIRCODL1	cm
----------	----

CIRCODL2	cm
----------	----

PREGA SUPRA-ILIACA

PGASUP1

PGASUP2

CIRCUNFERENCIA DA COXA

CIRCCOX1	cm
----------	----

CIRCCOX2	cm
----------	----

47 - EDEMA:

R. - LOMBO-SACR (EDLLOMSC 0,1)

FAC (EDMFACE 0,1)

MEMBRO INF DI (EDMMID 0-4)

MÃO (EDMMAOS 0,1)

48 - GLICEMIA CAPILAR:

GLCAPMED mg/dl

GLCAPH GLCAPMIN n

49 - AGENDAMENTO PARA CURVA COM 75g DE GLICOSE:

DATA

--	--	--	--	--	--

HORARIO

--	--	--	--	--	--

(ENTREGAR AS INSTRUÇÕES)

50 - DATA DE RETORNO PREVISTO NO PRÉ-NATAL:

--	--	--	--	--	--

51 - OBSERVAÇÕES:

OBS1MDA	
OBS2MDA	
OBS3MDA	
OBS4MDA	
OBS5MDA	

FIM DA ENTREVISTA

52 - RESULTADO 1a. CURVA GLICEMICA (mg/dl):

JEJUM (RESCVJEJ)

1h (RESCV1H)

2h (RESCV2H)

Data:

--	--	--	--	--	--

* SE FIZER FASE II ADICIONAL: ←

- SE GLICEMIA 2h \geq 140mg/dl, ANOTAR NA LISTA DE POSITIVAS
- SE GLICEMIA 2h $<$ 140mg/dl, ANOTAR NA LISTA DE NEGATIVAS

NOME DA PACIENTE _____

Nº PRONTUARIO

Nº REGISTRO

ESTUDO BRASILEIRO DE DIABETES GESTACIONAL

EBDG

FASES II E III

ANOTAÇÕES

SUPERVISÃO	1a DIGITAÇÃO	2a DIGITAÇÃO	CORREÇÃO DA DIGITAÇÃO
_____	_____	_____	_____
/ /	/ /	/ /	/ /

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE II

Nº REGISTRO

ENTREVISTADOR DATA:

NOME DA PACIENTE

Nº DO PRONTUARIO: (AMBULATORIO) Nº DO PRONTUARIO: (HOSPITALIZAÇÃO)

REVISAO DE PRÉ-NATAL

DPP (FASE I):

1 - 1ª ECOGRAFIA: COMPATIVEL SEMANAS DATA

2 - EVOLUÇÃO CLINICA

AMBULATORIO:

CONSULTA (dia/mês)	PESO (kg)	PA (mmHg) sist. diast.	AU cm	INT cod	FARMACO nome	*COD FARMACO
01 DIACON1 / MESCON1	PES01	PASIST1 / PADIA1	AU1	INT1	FAR1	CODFAR1
02 DIACON2 / MESCON2	PES02	PASIST2 / PADIA2	AU2	INT2	FAR2	CODFAR2
03 DIACON3 / MESCON3	PES03	PASIST3 / PADIA3	AU3	INT3	FAR3	CODFAR3
04 DIACON4 / MESCON4	PES04	PASIST4 / PADIA4	AU4	INT4	FAR4	CODFAR4
05 DIACON5 / MESCON5	PES05	PASIST5 / PADIA5	AU5	INT5	FAR5	CODFAR5
06 DIACON6 / MESCON6	PES06	PASIST6 / PADIA6	AU6	INT6	FAR6	CODFAR6
07 DIACON7 / MESCON7	PES07	PASIST7 / PADIA7	AU7	INT7	FAR7	CODFAR7
08 DIACON8 / MESCON8	PES08	PASIST8 / PADIA8	AU8	INT8	FAR8	CODFAR8
09 DIACON9 / MESCON9	PES09	PASIST9 / PADIA9	AU9	INT9	FAR9	CODFAR9
10 DIACON10 / MESCON10	PES010	PASIST10 / PADIA10	AU10	INT10	FAR10	CODFAR10
11 DIACON11 / MESCON11	PES011	PASIST11 / PADIA11	AU11	INT11	FAR11	CODFAR11
12 DIACON12 / MESCON12	PES012	PASIST12 / PADIA12	AU12	INT12	FAR12	CODFAR12
13 DIACON13 / MESCON13	PES013	PASIST13 / PADIA13	AU13	INT13	FAR13	CODFAR13
14 DIACON14 / MESCON14	PES014	PASIST14 / PADIA14	AU14	INT14	FAR14	CODFAR14

HOSPITALIZAÇÃO:

INICIO (dia/mês)	ALTA (dia/mês)	INT cod	FARMACO (1) nome	*COD (1) FARMACO	FARMACO (2) nome	*COD (2) FARMACO
01 HINIDIA1 / HINIMES1	HALDIA1 / HALMES1	HINT1	FARH11	CFARH11	FARH12	CFARH12
02 HINIDIA2 / HINIMES2	HALDIA2 / HALMES2	HINT2	FARH21	CFARH21	FARH22	CFARH22
03 HINIDIA3 / HINIMES3	HALDIA3 / HALMES3	HINT3	FARH31	CFARH31	FARH32	CFARH32
04 HINIDIA4 / HINIMES4	HALDIA4 / HALMES4	HINT4	FARH41	CFARH41	FARH42	CFARH42

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE II

Nº REGISTRO

REGISTRO				
----------	--	--	--	--

3 - LISTA DE INTERCORRENCIAS NA GRAVIDEZ - (1)SIM, (9)NHD:

- AMEABO** 0 - HEMORRAGIA DO INICIO DA GRAVIDEZ (até 28 semanas, inclusive):
01. Ameaça de aborto ----->Data: **DTAMEABO**
- HEMANTP** 1 - HEMORRAGIA ANTEPARTO (após a 28ª semana):
11. Placenta prévia com hemorragia
12. Descolamento prematuro de placenta
- HIPCGRAV** 2 - HIPERTENSAO COMPLICANDO A GRAVIDEZ:
21. Hipertensão pré-existente (antes da 20ª semana)
22. Pré-eclâmpsia
23. Eclâmpsia
- PARTPRE** 3 - TRABALHO OU AMEAÇA DE PARTO PREMATURO:--->Data: **DTAMPRE**
- DESFEPE** 4 - 41. DESPROPORÇÃO FETO-PÉLVICA
- PFETPLA** 5 - PROBLEMAS FETAIS E DA PLACENTA:
51. Sofrimento fetal
52. Morte intra-uterina ----->Data: **DTMORINT**
- PCAVMEM** 6 - PROBLEMAS DA CAVIDADE AMNIOTICA E MEMBRANAS:
61. Poliídramnio
62. Oligoâmnio
63. Ruptura prematura de membranas ----->Data: **DTRUPRE**
- DINFARM** 7 - DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITARIAS DA MÃE:
71. Sífilis
72. Rubéola
73. Infecções do trato genito-urinário
- OUTPNCOM** 8 - OUTROS PROBLEMAS DA MÃE, COMPLICANDO A GRAVIDEZ:
81. Edema
82. Ganho excessivo de peso
83. Tolerância anormal à glicose
84. Diabetes mellitus
85. Transtornos mentais
86. Doenças cardiovasculares

4 - INTERCORRENCIAS CODIFICAVEIS ATÉ O 19 DIGITO:
(detectadas em ambulatório ou hospitalização)

		cod	*COD
1	DESCINT1	CODINT1	INTCID1
2	DESCINT2	CODINT2	INTCID2
3	DESCINT3	CODINT3	INTCID3
4	DESCINT4	CODINT4	INTCID4
5	DESCINT5	CODINT5	INTCID5

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE II

Nº REGISTRO

--	--	--	--	--	--

6 - EXAMES LABORATORIAIS (UMA LINHA PARA CADA EXAME):

cod	SE (8)	QUAL?	*COD	DATA EXAME		RESULTADOS
1	EXACOD1	EXAOUT1	EXOUTC1	DIAEXA1	MESEXA1	RESEXA1
2	EXACOD2	EXAOUT2	EXOUTC2	DIAEXA2	MESEXA2	RESEXA2
3	EXACOD3	EXAOUT3	EXOUTC3	DIAEXA3	MESEXA3	RESEXA3
4	EXACOD4	EXAOUT4	EXOUTC4	DIAEXA4	MESEXA4	RESEXA4
5	EXACOD5	EXAOUT5	EXOUTC5	DIAEXA5	MESEXA5	RESEXA5
6	EXACOD6	EXAOUT6	EXOUTC6	DIAEXA6	MESEXA6	RESEXA6
7	EXACOD7	EXAOUT7	EXOUTC7	DIAEXA7	MESEXA7	RESEXA7
8	EXACOD8	EXAOUT8	EXOUTC8	DIAEXA8	MESEXA8	RESEXA8
9	EXACOD9	EXAOUT9	EXOUTC9	DIAEXA9	MESEXA9	RESEXA9
10	EXACOD10	EXAOUT10	EXOUTC10	DIAEXA10	MESEXA10	RESEXA10
11		EXAOUT11	EXOUTC11	DIAEXA11	MESEXA11	RESEXA11
12	EXACOD12	EXAOUT12	EXOUTC12	DIAEXA12	MESEXA12	RESEXA12
13	EXACOD13	EXAOUT13	EXOUTC13	DIAEXA13	MESEXA13	RESEXA13
14	EXACOD14	EXAOUT14	EXOUTC14	DIAEXA14	MESEXA14	RESEXA14
15	EXACOD15	EXAOUT15	EXOUTC15	DIAEXA15	MESEXA15	RESEXA15
16	EXACOD16	EXAOUT16	EXOUTC16	DIAEXA16	MESEXA16	RESEXA16
17	EXACOD17	EXAOUT17	EXOUTC17	DIAEXA17	MESEXA17	RESEXA17
18	EXACOD18	EXAOUT18	EXOUTC18	DIAEXA18	MESEXA18	RESEXA18
19	EXACOD19	EXAOUT19	EXOUTC19	DIAEXA19	MESEXA19	RESEXA19
20	EXACOD20	EXAOUT20	EXOUTC20	DIAEXA20	MESEXA20	RESEXA20

cod - EXAMES --- Resultados

- 0 - HEMOGRAMA -- Ht, Hb, Leuc
- 1 - TIPAGEM ---- Grupo e Rh
- 2 - VDRL ---- Titulo
- 3 - COMUM DE --- Proteinúria, Leu-
URINA cocitúria, Hematúria
- 4 - CREATININA - mg/dl
- 5 - AC.URICO --- mg/dl
- 6 - TRIGLICER. --- mg/dl
- 7 - ECOGRAFIA -- Normal ou citar
ADICIONAL anormalidade
- 8 - OUTROS ---- Especifique acima
- 9 - NHD

OBSERVAÇÕES:

OBSEXA1	_____
OBSEXA2	_____
OBSEXA3	_____
OBSEXA4	_____
OBSEXA5	_____
OBSEXA6	_____
OBSEXA7	_____
OBSEXA8	_____
OBSEXA9	_____
OBSEXA10	_____
OBSEXA11	_____
OBSEXA12	_____
OBSEXA13	_____

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE II

Nº REGISTRO

REGISTRO

6 - RELATO DE ORIENTAÇÃO PARA DIETA:

QUAL?

QUALDIET

VCT

VCTDIET

kcal/dia

*COD

7 - ACOMPANHAMENTO METABOLICO REALIZADO PELA EQUIPE DE PRE-NATAL:

DATA (dia/mês)	GLICEMIA (mg/dl)							OBSERVAÇÕES		
	JEJUM	PC	AA	PA	AJ	PJ	NOT			
01	MESP01	GLJPG1	GLPCP01	GLAAP01	GLPAP01	GLAJPG1	GLPJPG1	GLNTP01	DBSP01	
02	DIAP02	MESP02	GLJPG2	GLPCP02	GLAAP02	GLPAP02	GLAJPG2	GLPJPG2	GLNTP02	DBSP02
03	DIAP03	MESP03	GLJPG3	GLPCP03	GLAAP03	GLPAP03	GLAJPG3	GLPJPG3	GLNTP03	DBSP03
04	DIAP04	MESP04	GLJPG4	GLPCP04	GLAAP04	GLPAP04	GLAJPG4	GLPJPG4	GLNTP04	DBSP04
05	DIAP05	MESP05	GLJPG5	GLPCP05	GLAAP05	GLPAP05	GLAJPG5	GLPJPG5	GLNTP05	DBSP05
06	DIAP06	MESP06	GLJPG6	GLPCP06	GLAAP06	GLPAP06	GLAJPG6	GLPJPG6	GLNTP06	DBSP06
07	DIAP07	MESP07	GLJPG7	GLPCP07	GLAAP07	GLPAP07	GLAJPG7	GLPJPG7	GLNTP07	DBSP07
08	DIAP08	MESP08	GLJPG8	GLPCP08	GLAAP08	GLPAP08	GLAJPG8	GLPJPG8	GLNTP08	DBSP08
09	DIAP09	MESP09	GLJPG9	GLPCP09	GLAAP09	GLPAP09	GLAJPG9	GLPJPG9	GLNTP09	DBSP09
10	DIAP10	MESP10	GLJPG10	GLPCP10	GLAAP10	GLPAP10	GLAJPG10	GLPJPG10	GLNTP10	DBSP10

DATA (dia/mês)	MEDIDAS INTEGRADAS		DIETA		INSULINA (dose diária)				
	H/F/P	VALOR	VCT	N/H	IAI	IAC	INJEÇÕES(nº)		
01	DIAMD11	MESMD11	QMDA11	VMDA11	VCTD11	DITNH1	DSIA11	DSIAC1	NINJ11
02	DIAMD12	MESMD12	QMDA12	VMDA12	VCTD12	DITNH2	DSIA12	DSIAC2	NINJ12
03	DIAMD13	MESMD13	QMDA13	VMDA13	VCTD13	DITNH3	DSIA13	DSIAC3	NINJ13
04	DIAMD14	MESMD14	QMDA14	VMDA14	VCTD14	DITNH4	DSIA14	DSIAC4	NINJ14
05	DIAMD15	MESMD15	QMDA15	VMDA15	VCTD15	DITNH5	DSIA15	DSIAC5	NINJ15
06	DIAMD16	MESMD16	QMDA16	VMDA16	VCTD16	DITNH6	DSIA16	DSIAC6	NINJ16
07	DIAMD17	MESMD17	QMDA17	VMDA17	VCTD17	DITNH7	DSIA17	DSIAC7	NINJ17
08	DIAMD18	MESMD18	QMDA18	VMDA18	VCTD18	DITNH8	DSIA18	DSIAC8	NINJ18
09	DIAMD19	MESMD19	QMDA19	VMDA19	VCTD19	DITNH9	DSIA19	DSIAC9	NINJ19
10	DIAMD10	MESMD10	QMDA10	VMDA10	VCTD10	DITNH10	DSIA10	DSIAC10	NINJ10

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE III

NO REGISTRO

7 - MECONIO: 0 NAO/NHD 1 SIM MECONIO

8 - GESTAÇÃO MULTIPLA: 0 NAO 1 SIM --> QUANTOS? NUMR BESTMULT

9 - COMPLICAÇÕES DO PARTO:

NHDCOMP NAO/NHD EPISIQ EPISIOTOMIA FEROPER FERIDA OPERATORIA

INFEB INFECÇÃO ----- ENDOMETR ENDOMETRIO OUTINF OUTRA - Qual? ROUTINF

LACERA LACERAÇÃO - GRAU BRLACERA

HEMORRAG HEMORRAGIA *COD

OUTCOMP OUTRA --> QUAL? OUTCOMP

10 - DATA DE ALTA DA MAE: DTALTMAE

11 - RETORNO OU ENCAMINHAMENTO DA MAE: *COD

DATA: DTRETMAE LOCAL MOTRMAE MOTIVO RETMAECO

12 - OBSERVAÇÕES: *COD

OBSPAR1 OBSPARC

OBSPAR2

OBSPAR3

OBSPAR4

DADOS DO RECEM-NASCIDO REGISTRO

13 - DATA E HORA DE NASCIMENTO: DATANAS HORANASC h MINUNASC min

14 - SEXO: SEXORENC

1 MASC 2 FEM 3 AMBIGUO

15 - COMPRIMENTO: COMPRN cm

16 - PESO: PESORN g

17 - MALFORMAÇÃO: MALFORMK *COD MODMERN

0 NAO/NHD

1 SIM --> QUALMERN

ESPECIFIQUE

18 - FETO MORTO: FETMORTK

0 NAO

1 SIM --> FIM DA FICHA

Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) - FASE III

Nº REGISTRO

19 - APGAR: A1 10MIN A2 50MIN

20 - CAPURRO (IG): DIAS

21 - PERIMETRO CEFALICO: cm

22 - PERIMETRO TORACICO: cm

23 - DISFUNÇÃO RESPIRATORIA:

		SINAIS CLINICOS (1-SIM, 9-NHD)	GASOMETRIA (DUAS INICIAIS)		RAIO-X TORAX (INICIAL)
			1ª	2ª	
<input type="checkbox"/> 0 NAO/NHD	APNEIA	<input type="text"/> APNEIARN	<input type="text"/> PCO2RNG1	<input type="text"/> PO2RNG2	<input type="text"/> RXTRN1
	TAQUIPNEIA	<input type="text"/> TAQPNRN			<input type="text"/> RXTRN2
<input type="checkbox"/> 1 SIM -->	CIANOSE	<input type="text"/> CIANOSRN	<input type="text"/> PCO2RNG1	<input type="text"/> PCO2RNG2	<input type="text"/> RXTRN3
	RETRAÇÃO	<input type="text"/> RETRACRN			<input type="text"/> RXTRN4
	OUTRO	<input type="text"/> OUTSCRN	<input type="text"/> PHRNG1	<input type="text"/> PHRNG2	<input type="text"/> RXTRN5
					<input type="text"/> RXTRN6
					<input type="text"/> RXTRN7
					<input type="text"/> RXTRN8
					<input type="text"/> RXTRN9
					<input type="text"/> RXTRN10
					<input type="text"/> RXTRN11
*COD	RESPIRADOR	<input type="checkbox"/> 1 SIM <input type="checkbox"/> 9 NHD	<input type="checkbox"/> RESPIR1	F1O2 <input type="text"/> F1O2RN %	DURAÇÃO <input type="text"/> DURDRN DIAS

24 - ICTERICIA OU HIPERBILIRRUBINEMIA: ICTERIC

<input type="checkbox"/> 0 NAO/NHD	BT	<input type="text"/> BILITOT	mg/dl	<input type="text"/> GRSANGRN	GRUPO SANG	FOTOTERAPIA: <input type="checkbox"/> 0 NAO/HND <input type="checkbox"/> 1 SIM <input type="text"/> FOTOTERY
	BD	<input type="text"/> BILIDIR	mg/dl	<input type="text"/> RHRN	Rh	
<input type="checkbox"/> 1 SIM ---->	BI	<input type="text"/> BILITND	mg/dl	<input type="text"/> RETICRN	% RETICUL	
				<input type="text"/> COOMBSRN	COOMBS DIR	

25 - GLICEMIA (VALORES MAIS BAIXOS):

GLI-CEMIA	CAPILAR /VENOSA	HORARIO	SINAIS CLINICOS DE HIPO-GLICEMIA (1-SIM, 9-NHD)	TRATAMENTO DE HIPOGLICEMIA
<input type="text"/> GLICRN1	<input type="text"/> CAPVERN1	<input type="text"/> HORGLRN1 : <input type="text"/> MINGLRN1	<input type="checkbox"/> TREMORN	<input type="checkbox"/> PALIDERN
<input type="text"/> GLICRN2	<input type="text"/> CAPVERN2	<input type="text"/> HORGLRN2 : <input type="text"/> MINGLRN2	<input type="checkbox"/> TREMORN	<input type="checkbox"/> PALIDERN
<input type="text"/> GLICRN3	<input type="text"/> CAPVERN3	<input type="text"/> HORGLRN3 : <input type="text"/> MINGLRN3	OUTRO -> <input type="text"/> OUTSCRN	GLICOSE INTRAVENOSA
			QUAL	<input type="checkbox"/> 1 SIM <input type="checkbox"/> 9 NHD <input type="text"/> GLIIVRNK

26 - CALCEMIA: CALCI RN1 --> ADMINISTRAÇÃO DE CALCIO: 1 SIM 9 NHD CALV RNK

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)