

Joana Cristina Chaves Alves

**Comportamento da Procalcitonina na Diabetes Gestacional**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012



Joana Cristina Chaves Alves

**Comportamento da Procalcitonina na Diabetes Gestacional**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012

Joana Cristina Chaves Alves

**Comportamento da Procalcitonina na Diabetes Gestacional**

Trabalho realizado por:

---

“ Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. ”

**Orientador:**

Professora Doutora Cristina Almeida

## Sumário

A Procalcitonina (PCT) é uma proteína de fase aguda, precursora da hormona calcitonina, produzida em resposta a um estímulo essencialmente originado por produtos bacterianos. Apresenta-se assim, numa concentração aumentada em situações de sépsis, e em outras situações inflamatórias, sendo utilizada principalmente como biomarcador no diagnóstico de sépsis. A PCT pode ser utilizada também na determinação do tipo de tratamento a implementar, uma vez que permite diferenciar uma infeção bacteriana de uma infeção viral proporcionando um diagnóstico precoce, rápido e diferencial de infeções sistémicas, o que é muito importante para começar uma terapia adequada no tempo certo.

Apesar das características promissoras deste biomarcador, este apresenta limitações, uma vez que alguns autores registaram uma alteração dos valores de PCT em situações que não sépsis, como diabetes gestacional.

É importante verificar se os marcadores, como a PCT, vão ou não ter um comportamento condicionado pela diabetes, a fim de validá-los como indicadores de infeção.

Analisando toda a fisiopatologia inerente da Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é possível elaborar diferentes hipóteses que poderiam explicar as alterações dos níveis de PCT. Assim surge a hipótese da elevação dos níveis de PCT poder ser devido à hipoxia fetal que se verifica no decorrer da gestação, à hiperplasia das células beta pancreáticas ou, mesmo, devido à obesidade que se verifica em algumas gestantes.

No entanto nem todos os investigadores encontraram o consenso no que toca à existência dessa mesma elevação dos níveis de PCT.

O comportamento da PCT na DMG, bem como em outras situações não sépsis, não é claro nem conclusivo e, assim, poder-se-á utilizar a PCT no diagnóstico de situações infecciosas mas com alguma cautela e, associado de preferência, à utilização de um outro marcador.

## **Abstract**

The Procalcitonin (PCT) is an acute phase protein, the precursor of the hormone calcitonin, produced in response to a stimulus mainly caused by bacterial products. Performing at increased concentrations in situations of sepsis and other inflammatory conditions is especially used as a biomarker for diagnosis of sepsis. PCT may also be used in determining the type of treatment to implement, since it allows differentiating a bacterial infection of a viral infection and providing a early diagnosis, differential and rapid of systemic infections which is very important to get an adequate therapy in the right time.

Despite the promising features of this biomarker, it has limitations, since some authors reported a change in the values of PCT in situations such as gestational diabetes.

It is important to verify that markers such as PCT will or not be conditioned by diabetes in order to validate it as indicators of infection.

Analyzing all the inherent physiopathology of Gestational Diabetes Mellitus (DMG) is possible to develop different hypotheses that could explain the changes in the levels of PCT. Thus arises the hypothesis that elevated levels of PCT may be due to fetal hypoxia that occurs during pregnancy, the pancreatic beta cells hyperplasia or even due to obesity that occurs in some pregnant women.

However, not all researchers found consensus with regard to the existence of that higher levels of PCT.

The behavior of the biomarker in DMG, as well as other situations not sepsis, it's not clear neither conclusive and then, it may be used PCT in diagnosis of infectious

conditions but with some caution and preferably associated with the use of another marker.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer primeiramente à minha orientadora, Professora Dra. Cristina Almeida por toda a paciência, compreensão e disponibilidade que demonstrou comigo ao longo destes meses de trabalho, sem dúvida, a sua atitude e o seu interesse contagiante pelo tema tornaram esta etapa mais fácil.

Aos meus pais, por todo o carinho, apoio e incentivo constantes que foram essenciais na elaboração deste trabalho. Sem eles nada seria possível.

Ao meu namorado André Freitas pelos seus conselhos, pela sua ajuda, pelo seu amor e por sempre permanecer ao meu lado ao longo deste percurso, sendo por isso fundamental.

Por último e em especial á minha querida avó Otília Pipa Chaves, com muita saudade, que me apoiou no início desta minha etapa de vida mas infelizmente não pode ver a finalização.

## Índice Geral:

Índice de figuras .....	xii
Índice de gráficos.....	xii
Índice de tabelas .....	xiii
Índice de esquemas .....	xiii
Abreviaturas.....	xiv
Introdução.....	1
Definições.....	4
Capítulo I: Procalcitonina.....	6
1.1.Características da Procalcitonina.....	6
1.2.Cinética da Procalcitonina.....	9
1.3.Comportamento da Procalcitonina em adultos .....	10
1.4.Comportamento da Procalcitonina em neonatos .....	11
1.5.Procalcitonina na resposta inflamatória.....	14
1.6.Procalcitonina na antibioticoterapia.....	17
1.7.Testes laboratoriais.....	19
Capitulo II: Diabetes Mellitus Gestacional .....	22
2.1.Diabetes Mellitus.....	22
2.2.Diabetes Mellitus Gestacional .....	24
i. Características da DMG.....	24

ii.	Sintomas .....	25
iii.	Diagnóstico .....	26
iv.	Etiologia .....	27
v.	Fatores de Risco .....	28
vi.	Fisiopatologia .....	29
vii.	Implicações para a mãe e para o feto.....	33
viii.	Tratamento .....	34
Capítulo III: Comportamento da Procalcitonina na Diabetes Gestacional.....		37
3.1. Aumento da Procalcitonina em condições de DMG.....		39
3.1.1. Hipoxia como possível causa da alteração dos valores de PCT na DM..		39
3.1.2 Hiperplasia das células beta pancreáticas como possível causa da alteração dos valores de PCT na DMG .....		40
3.1.3 Obesidade e presença de GIP como possível causa da alteração dos valores de PCT na DMG .....		42
3.2. A PCT não aumenta significativamente com a DMG .....		46
Conclusão .....		48
Bibliografia.....		50

## Índice de figuras

**Figura 1:** Relação entre infecção, sépsis e SIRS .....5

**Figura 2:** Estrutura molecular da Procalcitonina.....6

## Índice de gráficos

**Gráfico 1:** Concentração da PCT no plasma após perfusão de uma solução acidentalmente contaminada com bactérias. ....9

**Gráfico 2:** Análise dos valores de PCT do cordão umbilical em bebês com diferente peso.....45

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Amplitude de referência dos níveis de PCT para neonatos .....	13
<b>Tabela 2:</b> Sinais e características de infecção bacteriana .....	17
<b>Tabela 3:</b> Testes de diagnóstico da PCT. ....	20
<b>Tabela 4:</b> Razão de Possibilidades (OR) para a síndrome metabólica e resistência à insulina de acordo com os quartis sexo-específicos de Procalcitonina plasmática. ....	41

## Índice de esquemas

<b>Esquema 1:</b> Síntese da Procalcitonina .....	7
<b>Esquema 2:</b> Classificação do risco consoante os valores de PCT no soro .....	11
<b>Esquema 3:</b> Esquema de rastreio e diagnóstico de DMG .....	27

**Abreviaturas:**

CALC 1- Gene que codifica a PCT, CT bem como a catalina

CT- Calcitonina

CGRP- péptido relacionado com o gene da calcitonina (do inglês Calcitonin Gene Related Peptide)

dl- decilitro

DMG- Diabetes Mellitus Gestacional

DNA- Ácido desoxirribonucleico (do inglês Deoxyribonucleic Acid)

GBS- Grupo B *streptococcus*

GIP- Polipéptido insulínico dependente da Glucose (do inglês Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)

GLUT- Molécula transportadora de glucose insulino- dependente (do inglês glucose transport)

HCS- Somatotrofina coriônica humana (do inglês human chorionic somatotropin)

HDL- Lipoproteína de elevada densidade (do inglês High-density lipoprotein)

hPL – Hormona lactogénio placentária (do inglês Human placental lactogen )

IFT- Glicémia em jejum alterada (do inglês Impaired fasting glucose)

IGT- Tolerância diminuída à glucose (do inglês Impaired glucose tolerance)

IL- Interleucina

IMC- Índice de Massa Corporal

LDL- Lipoproteína de baixa densidade (do inglês Low-density lipoprotein)

mg- miligrama

ml- mililitro

MODS- síndrome da disfunção múltipla de órgãos (do inglês Multiple organ dysfunction syndrome)

ng - nanograma

NO- Oxido Nítrico

OMS- Organização Mundial de Saúde

OR- Razão de Possibilidades (do inglês Odds ratio)

PCR- Proteína C reativa

PCT- Procalcitonina

PMN- Polimorfonucleotido

PTGO-75- Prova de tolerância à glicose orla com 75g de glicose

QCA- fatores estimuladores de colónias (do inglês Colony Stimulating Factors)

RDS- Síndrome da dificuldade respiratória (do inglês Respiratory Distress Syndrome)

SIRS- Síndrome da Resposta inflamatória sistémica (do inglês Systemic inflammatory response syndrome)

TNF- fator de necrose tumoral (do inglês Tumor necrosis factor)

## **Introdução**

Atualmente são vários os marcadores inflamatórios em uso, de entre os quais se destaca a procalcitonina (PCT) uma proteína com cerca de 116 aminoácidos que apresenta a capacidade de diferenciação entre o síndrome de uma resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e sépsis. Esta capacidade apresenta-se como uma vantagem comparativamente com outros marcadores, possibilitando a utilização desta proteína como um marcador de doenças graves tais como septicemia, meningite, pneumonia, infecção do trato urinário bem como infecção por fungos e parasitas (Carrol *et al.*, 2002).

Relativamente á função geral biológica da PCT, não existe uma função comprovada, apenas especulações. No entanto, estudos experimentais recentes sugerem que a PCT poderá ter um papel patogénico na sépsis (Pugin *et al.*, 2008), sendo evidenciado que a PCT modifica a atividade da musculatura lisa por meio de compostos intermediários, tais como o óxido nítrico (NO), contribuindo assim para modificações vasculares durante a sépsis (McGee e Baumann, 2009). Pode ser também útil na determinação do tipo de tratamento a implementar (escolha de um antibiótico), especialmente importante em neonatos uma vez que as infeções em recém-nascidos são a causa mais frequente de morbidade e mortalidade (Baruti-Gafurri *et al.*, 2010).

Um diagnóstico precoce e rápido de infeções sistémicas é muito importante para começar uma terapia adequada no tempo certo (Baruti-Gafurri *et al.*, 2010). As infeções nos neonatos são acompanhadas por sinais clínicos não específicos, o que pode levar a que o diagnóstico não seja realizado atempadamente. Para evitar um tratamento desnecessário, será útil a realização de um teste laboratorial específico e sensível que pode ser utilizado como guia clínico na decisão se começa, ou não a terapia com antibióticos (Franz *et al.*, 1999).

A detecção da PCT também se utiliza na monitorização do desenvolvimento e da severidade da resposta inflamatória sistémica (Pugin *et al.*, 2011) sendo que, a PCT pode funcionar como mediador da resposta inflamatória, estimulando a multiplicação dos linfócitos B maduros e a sua posterior evolução para plasmócitos (Failace, 2003).

Os plasmócitos, por sua vez produzem anticorpos, e estes, bem como outras células interferem nos mecanismos da inflamação e da resposta imunológica do organismo. Quando o anticorpo entra em contacto com o seu antígeno específico, multiplica-se por um mecanismo de expansão clonal. O sistema imunitário ativado desencadeia uma sucessão de respostas celulares e humorais que incluem o reconhecimento e sinalização de antígenos bem como a libertação de mediadores inflamatórios que tem um papel decisivo na resposta do organismo à agressão. A medição da libertação destes mediadores permite classificar os estádios do processo inflamatório e da sépsis com base na intensidade da resposta inflamatória, além disso, a própria elevação dos linfócitos B poderá sugerir o desencadeamento das respostas imunitárias adaptativas frente a um quadro grave de sépsis (Pitombeira *et al.*, 2006).

Quanto à síntese da PCT, esta é complexa e começa no gene CALC-1 do cromossoma 11 no genoma humano, no qual após a transcrição do DNA da calcitonina para mRNA, e posterior tradução, surge o produto que é a pré-procalcitonina (Brahms, 2010) que, por sua vez, é composta por uma sequência sinal e pela PCT. A PCT é enzimaticamente degradada e o produto final é a CT madura com 32 aminoácidos (Brahms, 2010).

Na ausência de infeção, a transcrição extratiroideia do gene da CALC-I é suprimida e está restrita a uma expressão seletiva em células neuro-endócrinas encontradas principalmente na tiroide e pulmão. Nessas células neuro-endócrinas, a hormona madura é processada e armazenada em grânulos secretores, encontrando-se no soro uma

quantidade aumentada de CT e menor de PCT. Enquanto que na presença de uma infecção microbiana verifica-se um aumento da expressão do gene CALC-I e uma libertação da PCT de tecidos do parênquima e tipos de células diferenciadas por todo o corpo (Müller *et al.*, 2001) Assim na sépsis verifica-se um aumento dos níveis de PCT comparativamente com os níveis em situações normais. Na sépsis verifica-se também, uma maior expressão de PCT comparativamente com a expressão de citocinas clássicas (como por exemplo, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL-6) (Christ-Crain *e* Müller, 2005).

O TNF-  $\alpha$  e a IL-6 são utilizados para correlacionar a gravidade da doença na sépsis, no entanto, estas não são específicas o suficiente, consumindo tempo e sendo demasiado caras para as utilizar (Carrol *et al.*, 2002).

O aumento da PCT correlaciona-se com a gravidade da infecção e com a mortalidade. Vários estudos clínicos confirmaram um valor de diagnóstico superior da PCT na sépsis, em comparação com outros marcadores (Müller *et al.*, 2001).

Embora a PCT apresente características desejáveis para a sua utilização no diagnóstico de situações inflamatórias microbianas, entre outras situações descritas anteriormente, alguns autores observaram um significativo aumento deste marcador em situações não sépsis, tais como hemorragia intracraniana, asfixia perinatal, pré-eclampsia materna, síndrome da dificuldade respiratória (RDS), amnionite clínica, colonização da mãe com *streptococcus* do grupo B (GBS), rutura prolongada de membranas, diabetes gestacional, entre outras (Spada *et al.*, 2009; Sastre *et al.*, 2007; Lam *e* Ng, 2008).

O objetivo geral deste trabalho consiste no estudo do comportamento da PCT em neonatos filhos de mães com DMG e na obtenção de justificações para possíveis alterações.

## Definições:

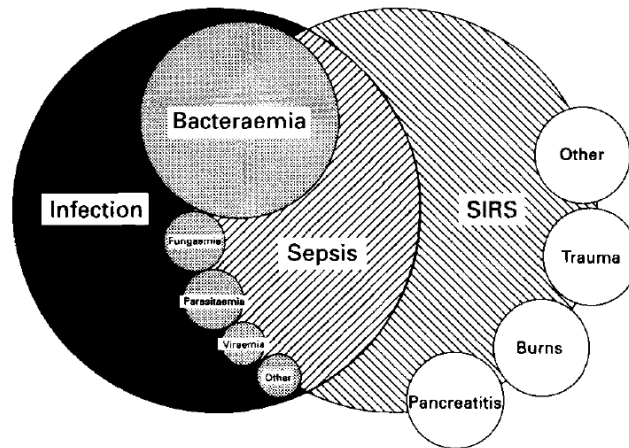
- Sépsis:

Síndrome de uma resposta inflamatória sistêmica (SIRS) na presença de uma infecção confirmada ou não (suspeita de infecção) (Goldstein *et al.*, 2005).

- Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS): É uma resposta inflamatória disseminada perante fenômenos infecciosos ou não. Exemplos: pancreatite, trauma severo, insuficiência cardíaca severa.

No SIRS verifica-se a presença de dois ou mais dos sintomas:

- Febre ou seja uma temperatura > 38°C ou <36°C
  - Hiperventilação verificando-se uma frequência respiratória > 20 por minuto ou PCO<sub>2</sub> <32 mmHg.
  - Taquicardia com uma frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto.
  - Leucócitos > 12000 por mm<sup>3</sup> ou <4000 por mm<sup>3</sup> (Goldstein *et al.*, 2005).
  - Níveis de IL-6 (citoquina inflamatória) aumentados.
- Infeção: Consiste no processo patológico causado pela invasão de um tecido, fluido ou cavidade corporal normalmente estéril, por microrganismo (s) patogénico (s) ou potencialmente patogénico (s) (Bone *et al.*, 1992).



**Figura 1:** Relação entre infecção, sépsis e SIRS (Davis e Hagen, 1997).

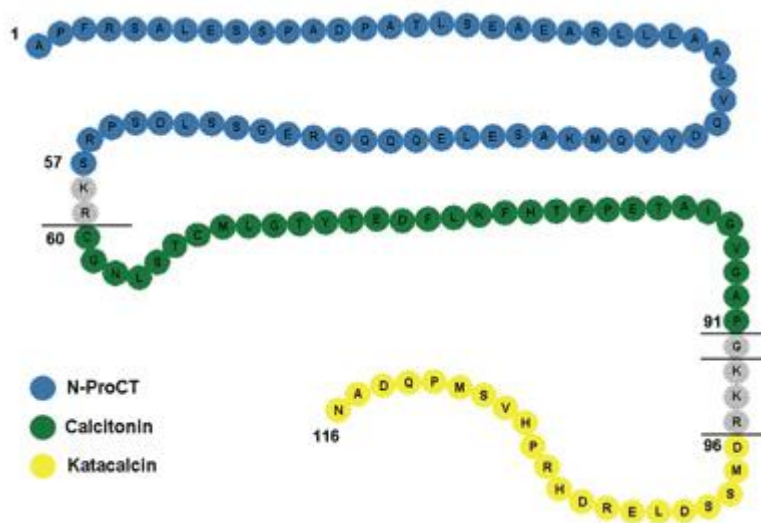
- Sépsis severa: Considera-se sépsis severa quando se associada a uma disfunção cardiovascular, SDR aguda, disfunção orgânica (incluindo acidose láctica, oligúria, alterações agudas do estado mental ou hipoxemia) e/ ou hipotensão (Goldstein *et al.*, 2005).
- Choque séptico: Sépsis com hipotensão, apesar da renovação adequada de fluidos, com a presença de anomalias de perfusão (Pugin *et al.*, 2011). É um termo menos preciso, pois pode ser dividido em choque séptico precoce (responde a fluidos intravenosos e / ou intervenções farmacológicas), ou choque séptico refratário (com duração de mais de 1 h, apesar dos fluidos intravenosos e intervenção farmacológica, requer suporte inotrópico) (Carrol *et al.*, 2002).
- Síndrome da disfunção múltipla de órgãos (MODS) - Um estado de desarranjo fisiológico em que os órgãos não são capazes de manter a homeostasia (Davies e Hagen, 1997).
- Neonato- É, por definição um recém-nascido desde que nasce até os primeiros 28 dias de vida (Goldstein *et al.*, 2005).
- Bebés pré-termo- Ocorre o nascimentos antes ou nas 36 semanas de gestação (Goldstein *et al.*, 2005).

## Capítulo I- Procalcitonina

### 1.1. Características da Procalcitonina

A Procalcitonina é um péptido constituído por 116 aminoácidos (Bartolovic *et al.*, 2011) e com um peso molecular aproximado de 13kDa (Meisner *et al.*, 1999).

Considerada uma proteína de fase aguda, ela é uma pro-hormona da hormona CT, sendo, no entanto, proteínas distintas (Pugin *et al.*, 2008).



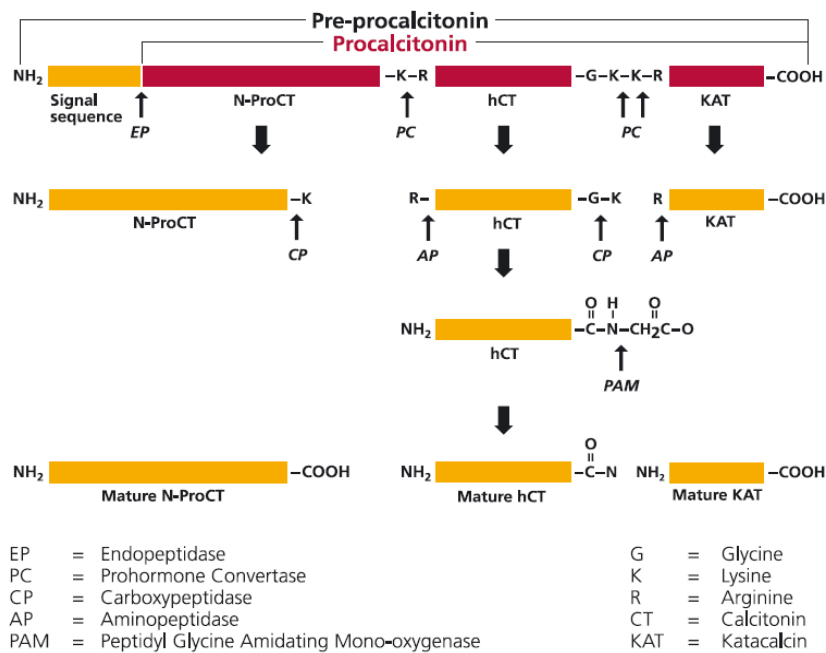
**Figura 2:** Estrutura molecular da Procalcitonina (McGee e Baumann, 2009).

A CT é produzida maioritariamente pelas células C da glândula tiroide em resposta a um estímulo hormonal, enquanto a PCT, além de ser produzida nas células C, pode ser produzida por várias células, em vários órgãos (por exemplo, baço e macrófagos peritoneais), assim como outros tecidos (por exemplo, gordura, testículos, cérebro) em resposta a estímulos pró-inflamatórios, em especial de origem bacteriana (Pugin *et al.*, 2008).

A síntese da PCT é complexa e começa no gene CALC-1 do cromossoma 11 no genoma humano, no qual após a transcrição do DNA da CT para mRNA, e posterior tradução,

surge o primeiro produto que é a pré-procalcitonina (Brahms, 2010), composta por 141 aminoácidos com um peso de 16 kDa que contém uma sequência sinal e a PCT.

A sequência sinal é hidrofóbica e, sob exposição a endopeptidases, é degradada no retículo endoplasmático, formando-se a PCT. Esta, por sua vez, após a atuação de enzimas específicas (pró- hormonas convertase) dá origem à catalina (21 aminoácidos), à calcitonina madura (32 aminoácidos) e à N-Procalcitonina madura (57 aminoácidos) (Bartolovic *et al.*, 2011). Esta clivagem ocorre em diferentes órgãos, nomeadamente pâncreas, pulmão, macrófagos e células da tiroide (Russwurm *et al.*, 1999).



**Esquema 1:** Síntese da Procalcitonina (Brahms, 2010).

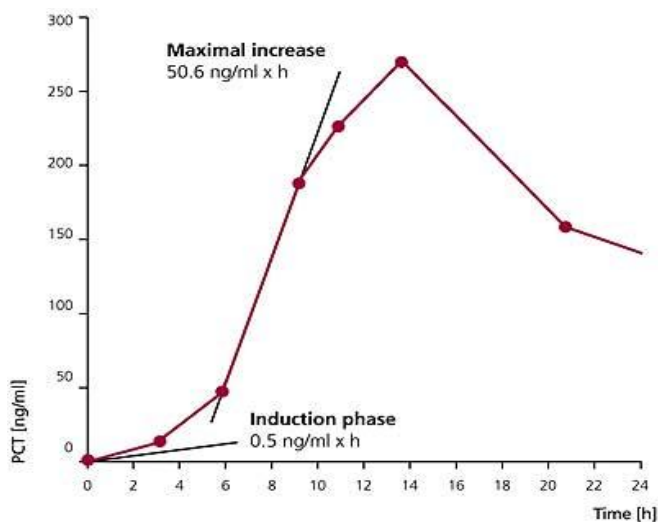
Em condições de sépsis, que é acompanhada de uma infecção bacteriana, a PCT intacta pode ser encontrada em concentrações aumentadas no sangue (Bartolovic *et al.*, 2011).

Este aumento da PCT correlaciona-se com a gravidade da infecção e com a mortalidade (Müller *et al.*, 2001).

Relativamente à função geral biológica da PCT não existe uma explicação evidente, apenas algumas especulações. No entanto, estudos experimentais recentes sugerem que a PCT poderá ter um papel patogénico na sépsis (Pugin *et al.*, 2008), evidenciando que a PCT modifica a atividade da musculatura lisa por meio de intermediários, tais como o óxido nítrico, contribuindo assim para modificações vasculares durante a sépsis (McGee e Baumann, 2009). Devido aos seus títulos aumentados no soro em casos de sépsis, a PCT é frequentemente utilizada como biomarcador desta situação clínica, sendo muito útil em unidades de cuidados intensivos e unidades de cirurgia uma vez que a PCT fornece uma deteção rápida e eficaz de uma infecção bacteriana (Delèvaux *et al.*, 2003). A PCT também é útil na determinação do tipo de tratamento a implementar bem como na monitorização do desenvolvimento e da severidade da resposta inflamatória sistémica (Pugin *et al.*, 2011) uma vez que funciona como mediador da resposta inflamatória, estimulando a multiplicação dos linfócitos B maduros e a sua posterior evolução para plasmócitos (Failace, 2003).

## 1.2. Cinética da procalcitonina

Após a indução, por exemplo, por uma endotoxina bacteriana, verifica-se um período de incubação que pode ser descrito com dois tipos de cinética: durante a primeira fase (<6h), a PCT aumenta cerca de 0,5 ng / ml por hora e após uma fase de latência de cerca de 2-3 horas, seguido pela produção maciça de PCT, esta aumenta aproximadamente 50 ng / ml por hora durante as horas subsequentes (Brunkhorst *et al.*, 1998), atingindo um pico plasmático entre as 6 e as 12 horas. As concentrações de PCT permanecem elevadas até as 48 horas, retomando os seus valores iniciais nos dois dias seguintes (Meisner, 2000).



**Gráfico 1:** Concentrações de PCT no plasma (ng / ml) após perfusão de uma solução contaminada com bactérias (*Acinetobacterbaumani*) num paciente de 76 anos do sexo feminino (Brunkhorst *et al.*, 1998).

Após um tratamento eficaz, os valores de PCT decrescem, indicando um prognóstico positivo. Níveis permanentemente elevados são encarados como um insucesso terapêutico ou como uma falta de remoção apropriada da fonte de infecção. Um segundo aumento dos níveis de PCT pode ser interpretado como desenvolvimento de um episódio de sépsis (Pugin *et al.*, 2011).

Em doentes com SIRS não bacteriana, as concentrações de PCT encontram-se normalmente baixas ( $<1$  ng/ml). Contudo, após um trauma, intervenção cirúrgica, bem como queimaduras graves, pode verificar-se o aumento da concentração independentemente de um processo infeccioso (Pugin *et al.*, 2011).

Infeções virais, infeções localizadas, doenças alérgicas, doenças autoimunes e rejeição de transplantes não induzem normalmente uma resposta significativa de PCT ( $< 0,5$  ng/ml) (Pugin *et al.*, 2011).

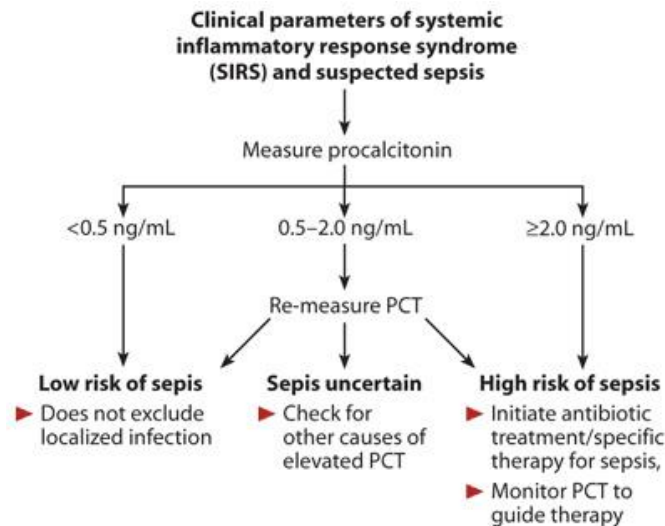
### **1.3. Comportamento da Procalcitonina em adultos**

Os títulos da PCT no soro, em indivíduos adultos saudáveis, são inferiores a 0,5 ng/ml, mas em condições de sépsis ou choque séptico, podem aumentar até 1000 ng/ml.

Valores compreendidos entre 0,5 ng/ml e 2 ng/ml representam um intervalo de incerteza no diagnóstico de sépsis pelo que se recomenda a repetição da análise após 6 a 24 horas até que se obtenha um diagnóstico específico.

Os níveis de PCT inferiores a 0,5 ng/ml não excluem por si uma infeção, pois as infeções localizadas, que não apresentam sinais sistémicos, podem estar associadas a níveis baixos. Se a medição tiver sido realizada logo no início da infeção bacteriana (menos de 6 horas), estes níveis poderão ser ainda baixos (Pugin *et al.*, 2008).

Níveis acima de 2 ng/ml identificam doentes de alto risco com consequências sistêmicas e concentrações que excedem os 10 ng/ml são doentes com sépsis grave ou choque séptico com falência orgânica distante do local de infecção (Diagnósticos da América, (2011; Pugin *et al.*, 2008).



**Esquema 2:** Classificação do risco consoante os valores de PCT no soro (McGee e Baumann, 2009).

#### 1.4. Comportamento da procalcitonina em neonatos

No estudo do comportamento da PCT em neonatos devem-se considerar parâmetros como a idade do neonato (dias de vida), idade gestacional assim como o peso à nascença, pois autores como Chiesa *et al.* (1998) referem que a prematuridade, o baixo peso de nascença e outros fatores intrínsecos interferem no comportamento da PCT, podendo esta surgir mais elevada, ou mais baixa, comparativamente a situações não patológicas (Chiesa *et al.*, 1998).

Considerando um padrão de resposta em recém-nascidos saudáveis, a PCT demonstra um aumento natural após poucos dias do nascimento. Analisando o comportamento

deste marcador durante os primeiros dias de vida, verifica-se um aumento gradual das concentrações circulantes de PCT a partir do nascimento, chegando a um pico plasmático em recém-nascidos com 24 horas de idade e posteriormente verifica-se uma diminuição gradual nas seguintes 48 horas (Chiesa *et al.*, 2011) aproximando-se dos valores obtidos no momento do nascimento.

De acordo com Chiesa *et al.* (2003) o neonato apresenta após o parto uma concentração média de 0,22 ng/ ml, atinge a concentração de 5,6 ng/ ml nas 24 horas de vida e nas 48 horas verifica-se uma concentração de 2,15 ng/ ml (Chiesa *et al.*, 2003).

Este mesmo autor, num estudo realizado em 2011, volta a afirmar as mesmas conclusões relativas ao comportamento da PCT em neonatos saudáveis (Chiesa *et al.*, 2011).

Santuz *et al.* (2008) num estudo realizado numa população de 130 neonatos saudáveis verificou que no momento do nascimento, a concentração média da PCT remetia para 0,3 ng/ml, nas primeiras 24 horas alcançava 7,2 ng/ml sendo este o pico da concentração, diminuindo posteriormente, atingindo 6,7 ng/ml 48 horas após o nascimento (Santuz *et al.*, 2008).

Os valores encontrados por Santuz *et al.* (2008) atingem concentrações superiores comparativamente com os valores encontrados por Chiesa *et al.* (2003), estas diferenças podem ser justificadas pelas características da população escolhida para o estudo, sendo que a conclusão geral que se pode tirar de ambos os estudos é a mesma, em que o neonato parte de uma dada concentração à nascença, este valor aumenta até atingir um pico nas 24 horas de vida, diminuindo gradualmente, atingindo nos 2 dias de vida valores muito próximos dos valores verificados após o nascimento.

Idade em horas	PCT (ng/ ml)
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

**Tabela 1-** Amplitude de referência dos níveis de PCT para neonatos com 0-48h de vida (Pugin *et al.*, 2011).

Para a determinação de infecção sistêmica, considera-se que os valores de referência dos neonatos são semelhantes aos valores de referência para os adultos, sendo que nos valores de PCT inferiores a 0,5 ng/ ml não é provável a existência de uma infecção sistêmica.

Se os valores forem superiores a 2 ng/ ml é provável que exista uma infecção sistêmica.

Valores compreendidos entre 0,5 e 2 ng/ ml não excluem a existência de uma infecção sistêmica, e caso se verifiquem sinais clínicos, o doente deverá ser monitorizado (Pugin *et al.*, 2011).

No caso das crianças pré-termo, Guibourdenche *et al.* (2002) verificou as concentrações de PCT ao longo das semanas de gestação em neonatos saudáveis concluindo que as concentrações de PCT não variaram significativamente e, como tal, a quantidade de

PCT nos primeiros dias de vida não variam consoante a idade gestacional (Guibourdenche *et al.*, 2002).

Pelo contrário, Turner *et al.* (2006) verificou que os valores da PCT diminuíram com a prematuridade possivelmente devido à imaturidade do sistema imunitário. Este autor defende ainda que os valores de PCT, nada têm a ver com o peso com que a criança nasce (Turner *et al.*, 2006).

Sastre *et al.* (2007) num estudo que envolveu bebés sujeitos a coroamnionite, uma infeção das membranas fetais (âmnio e córion) verificou níveis muito elevados de PCT no momento do nascimento e justificou estes valores com a possibilidade da passagem transplacentar da PCT. Este autor refere que a concentração de PCT é também influenciada pelo tipo de parto, duração do mesmo, uso de anestesia assim como stress (Sastre *et al.*, 2007).

Assumma *et al.* (2000) refere que os níveis elevados de PCT em neonatos poderiam realmente ser justificados pela possibilidade de passagem transmembranar devido ao facto da PCT apresentar baixo peso molecular, no entanto, quando comparados os níveis de PCT do cordão umbilical e os níveis de amostras da mãe que diferem largamente, verificando assim que os níveis elevados de PCT não podem ser justificados unicamente pela transferência que poderia ocorrer mas sim por uma produção endógena (Assumma *et al.*, 2000).

### **1.5. O papel da procalcitonina na resposta inflamatória**

A inflamação e o choque séptico são consequências nocivas que podem advir da resposta imunitária desenvolvida contra bactérias extracelulares (Arosa *et al.*, 2007).

Relativamente à inflamação, esta pode ser local ou sistémica.

A inflamação local é uma resposta confinada a uma área específica do organismo (Seeley *et al.*, 2005). Trata-se de uma resposta fisiológica de proteção que é geralmente bem controlada pelo órgão no local da adesão. A perda do controlo local ou resposta excessivamente ativada resulta numa resposta inflamatória sistémica (SIRS). A sépsis é definida como uma SIRS com uma infeção documentada.

Há uma evolução contínua desde o desenvolvimento de SIRS até o aparecimento de sépsis, progressão para choque séptico e disfunção múltipla de órgãos (Davies e Hagen, 1997).

Os mecanismos de imunidade inata do hospedeiro são a primeira linha de defesa contra bactérias extracelulares, no entanto, o hospedeiro desenvolve também uma resposta imunitária específica para os antígenos microbianos. Os linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos e estes, por sua vez, produzem anticorpos, são apontadas como fundamentais na resposta imunitária protetora contra bactérias extracelulares (Arosa *et al.*, 2007).

As citocinas são os mensageiros fisiológicos da resposta inflamatória e as principais moléculas envolvidas são o TNF, as IL-1 e IL-6, interferões e fatores estimuladores de colónias (QCA). Os Polimorfonucleócitos (PMN), monócitos /macrófagos e células endoteliais são as células efetoras da resposta inflamatória.

A ativação de leucócitos leva ao aumento da agregação de leucócitos e infiltração de tecido dentro da microcirculação, onde esses leucócitos (PMNs e macrófagos) vão levar ao aumento do consumo de oxigênio e à produção de citocinas inflamatórias e outros mediadores celulares (Davies e Hagen, 1997).

A PCT pode ser útil para diferenciar a infecção bacteriana e outros processos inflamatórios em pacientes que tem um aumento dos marcadores inflamatórios clássicos sem isolamento do agente infeccioso (Delèveaux *et al.*, 2003).

No início da resposta inflamatória, citocinas como TNF e IL-6 aumentam nas primeiras 1 a 3 horas. No entanto, estas citocinas só permanecem elevadas até um período de 8 horas.

Com a recuperação do paciente, as concentrações normalizam rapidamente (McGee e Baumann, 2009). Esta cinética permite o acompanhamento da progressão da doença.

Segundo Delèveaux *et al.* (2003) verificou-se um aumento da PCT depois do aumento do TNF, sugerindo um papel do TNF na secreção da PCT.

A nível biológico, a PCT funciona como um mediador da resposta inflamatória, de forma semelhante à IL-6 e IL-8 (Carrol *et al.*, 2002), ou seja, estimula a multiplicação dos linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos e produzem anticorpos, células efetoras que acionam mecanismos para a destruição de microrganismos como bactérias extracelulares (Failace, 2003).

### 1.6. Procalcitonina e Antibioticoterapia (em neonatos)

As infeções em recém-nascidos são a causa mais frequente de morbidade e mortalidade. Um diagnóstico precoce e rápido de infeções sistémicas é muito importante para começar uma terapia adequada no tempo certo (Baruti-Gafurri *et al.*, 2010). As infeções nos neonatos são acompanhadas por sinais clínicos não específicos, o que pode levar a que o diagnóstico não seja realizado atempadamente. Para evitar um tratamento desnecessário, será útil a realização de um teste laboratorial específico e sensível que pode ser utilizado como guia clínica na decisão de começar ou não a terapia com antibióticos (Franz *et al.*, 1999). É sempre importante limitar o uso de antibióticos para reduzir a disseminação de microrganismos resistentes aos antibióticos (Isidor *et al.*, 2008). As infeções agudas do trato respiratório são a razão mais comum para antibioticoterapia no contexto dos cuidados primários, apesar do facto de que tais infeções terem principalmente uma etiologia viral. A PCT tem sido estudada neste contexto usando ensaios mais sensíveis, a fim de definir melhor as pessoas com infeção bacteriana (Franz *et al.*, 1999).

Suspeita-se de uma infeção bacteriana quando está presente pelo menos um sinal clínico compatível com infeções bacterianas ou um histórico de infeções amnióticas (Tabela 2).

<b>Sinais compatíveis com infeção bacteriana</b>	Palidez; cor acinzentada da pele; má perfusão sanguínea (enchimento capilar > 2s); taquipneia (> 60 resp/min); dispneia (grunhidos, retrações); apneia, FiO <sub>2</sub> > 0,21; insuficiência respiratória; hipotensão arterial (pressão arterial média em mmHg < idade gestacional; hipotonia muscular; hipertonia muscular; hiperexcitabilidade, irritabilidade ao tato; rigidez de pescoço e letargia.
--	--

<p><b>Características de um histórico de infecção amniótica.</b></p>	<p>Tocólise ineficaz, rutura das membranas no início do trabalho de parto.</p>
--	--

**Tabela 2:** Sinais e Características de infecção bacteriana (Franz *et al.*, 1999).

O diagnóstico é realizado pela presença de, pelo menos, um sinal clínico compatível com infecção bacteriana, cultura de sangue positiva e Proteína C Reativa (PCR) > 10 mg/L a 12 ou 60 horas depois da primeira colheita de sangue (Franz *et al.*, 1999) e PCT > 0,2 ng /ml (Pugin *et al.*, 2011). O sangue do cordão umbilical é uma fonte de informação facilmente acessível do recém-nascido no momento do nascimento. Foi demonstrado que a infecção neonatal está associada com o aumento da concentração de várias substâncias (citoquinas, proteínas de fase aguda, mediadores e marcadores de inflamação) (Kordek *et al.*, 2011).

Em conjunto com a elevada quantidade de citoquinas, a PCT e a PCR são libertadas. Comparativamente com a PCR, a PCT é melhor a diferenciar a inflamação relacionada com a infecção, é mais específica na sépsis induzida pela inflamação, mas não é melhor que a PCR como identificadora das complicações da sépsis ou falha de órgãos. Assim sendo, é importante averiguar ambos os títulos no decorrer do estudo clínico da doença (Baruti-Gafurri *et al.*, 2010).

Num esforço para reduzir o uso de agentes antimicrobianos em recém-nascidos, os estudos clínicos têm sido realizados usando biomarcadores com influência na duração da terapia antimicrobiana.

No primeiro tempo depois de começar a terapia (24-72h) os neonatos são avaliados e divididos em categorias de risco: infecção comprovada, infecção provável, infecção possível, infecção improvável (Stocker *et al.*, 2010).

A duração da antibioticoterapia é baseada na classificação do risco, sendo que na categoria de risco de infecção comprovada ou de infecção provável os antibióticos são utilizados num período de 7 a 21 dias, na categoria de risco de infecção possível são utilizados de 5 a 7 dias, se for um risco de infecção pouco provável ou improvável os antibióticos estão indicados para um período de 2 a 3 dias e a antibioticoterapia é interrompida quando dois valores de PCT se encontram dentro da faixa normal (Stocker *et al.*, 2010).

A medição diária da PCT também demonstrou utilidade na monitorização adequação da terapia antimicrobiana e permite prever resultados em pacientes com sépsis. A gestão nas fases iniciais da sépsis é crítica e muitas vezes requer antibioticoterapia empírica.

Comparando com o tratamento padrão, a terapia guiada pelas concentrações de PCT foi associado a uma taxa de 72% de menos prescrições de antibióticos (McGee e Baumann, 2009).

### **1.7. Testes laboratoriais**

A deteção precoce da PCT é essencial para implementar terapias efetivas no tempo certo, e evitar gastos desnecessários, embora não se detete especificamente o péptido PCT. Todos os ensaios detetam várias porções de diversos precursores CT, utilizando uma combinação de um anticorpo monoclonal de rato (anticorpos anticatocalcina) e anticorpos monoclonais ou policlonais de carneiro (anticorpos anticalcitonina) (Brahms PCT).

Ensaio disponívels:

<b>Ensaio</b>	<b>Medição</b>	<b>Utilização</b>
<b>BRAHMS PCT-Q</b>  <b>Ensaio semiquantitativo</b>	<0,5 ng/ml 0,5-<2 ng/ml 2-<10 ng/ml ≥10 ng/ml	Fornecer informação rápida para avaliação da probabilidade da ocorrência de sépsis
<b>BRAHMS PCT sensitive</b>  <b>KRYPTOR</b>  <b>Ensaio quantitativo e ultrasensível, automatizado</b>	0,06- 50 ng/ml (zona de medição direta) até 1000 ng/ml (amplitude de medição alargada)	Diagnóstico e monitorização da sépsis e de infeção bacteriana clínica mais significativa.
<b>BRAHMS LUMItest PCT</b>  <b>Ensaio quantitativo manual</b>	0,3 – 500 ng/ml	Diagnóstico e monitorização da sépsis.
<b>ADVIA Centaur®</b>  <b>BRAHMS PCT</b>  <b>Ensaio quantitativo automatizado</b>	0,05-75,00 ng/ml	Diagnóstico e monitorização da sépsis e de infeção bacteriana clínica mais significativa.
<b>ELECSYS® BRAHMS</b>  <b>PCT</b>  <b>Ensaio quantitativo automatizado</b>	0,06- 100 ng/ml	Diagnóstico e monitorização da sépsis e de infeção bacteriana clínica mais significativa.

<p><b>LIAISON® BRAHMS</b></p> <p><b>PCT</b></p> <p><b>Ensaio quantitativo</b></p> <p><b>automatizado</b></p>	<p>0,3- 500 ng/ml</p>	<p>Diagnóstico e monitorização da sépsis.</p>
<p><b>VIDAS® BRAHMS PCT</b></p> <p><b>Ensaio quantitativo</b></p> <p><b>automatizado</b></p>	<p>0,09-200 ng/ml</p>	<p>Diagnóstico e monitorização da sépsis e de infecção bacteriana clinica mais significativa.</p>

**Tabela 3:** Testes para diagnóstico da PCT (Pugin *et al.*, 2011).

## Capítulo II- Diabetes Mellitus Gestacional

### 2.1. Diabetes Mellitus

Segundo a O.M.S. (2011) a Diabetes é uma doença crónica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o corpo não consegue utilizar eficazmente a insulina que produz (OMS, 2011).

A Diabetes Mellitus e outras formas de intolerância à glicose estão divididas em classes clínicas sendo estas:

- Diabetes Tipo 1

Conhecida como insulínica dependente, ocorre frequentemente na infância, é caracterizada pela produção de insulina insuficiente e risco de cetoacidose devido á destruição das células beta, requer a administração diária de insulina (OMS, 2011).

Pode ser Autoimune ou Idiopático (Montenegro *et al.*, 2000).

- Diabetes Tipo 2

Não é insulínica dependente e ocorre frequentemente no início do estado adulto. O corpo é incapaz de utilizar eficazmente a insulina produzida. É o tipo de diabetes mais frequente, verificado em cerca de 90% das pessoas com diabetes em todo o mundo; e é resultado, em parte, do excesso de peso e inatividade física (OMS, 2011).

- Tolerância diminuída à glicose (IGT) e glicemia de jejum alterada (IFG)

São condições intermediárias na transição entre normalidade e diabetes. Pessoa com IGT ou IFG tem alto risco de progressão para a diabetes tipo II, no entanto esta progressão é evitável (OMS, 2011).

IFG é um conceito que define pessoas com níveis de glucose compreendidos entre 110 e 125 mg/dl e no IGT os níveis de glucose encontram-se entre 140 a 199 mg/dl duas horas após a toma de 75 g de glucose via oral (Harris, 1995).

- Outros tipos específicos

A. Defeitos genéticos da função das células beta

B. Defeitos genéticos da ação da insulina

C. Doenças do pâncreas exócrino

D. Endocrinopatias

E. Induzido por drogas ou substâncias químicas

F. Infecções

G. Formas incomuns de diabetes imune

H. Outras síndromes genéticas associadas à diabetes (Montenegro *et al.*, 2000).

- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

Hiperglicemia com início ou primariamente diagnosticada durante a gravidez (OMS, 2011).

De uma forma simplista, a diabetes na gravidez divide-se em duas grandes classes, sendo necessário fazer a distinção entre diabetes antes da gravidez (Pré-gestacional) e aquela que é diagnosticada durante a gravidez (Gestacional) (Sheffield *et al.*, 2002).

Assim sendo, a Diabetes Pré-gestacional consiste na diabetes diagnosticada previamente, podendo ser do tipo 1, 2 ou outro, que é complicada pela gravidez (Schmidt e Reichelt, 1999).

## **2.2. Diabetes Mellitus Gestacional**

Consiste numa alteração do metabolismo dos hidratos de carbono que se deteta pela primeira vez durante a gravidez, traduz uma adaptação insuficiente à resistência da ação da insulina (Almirón *et al.*, 2005), ou seja, uma intolerância á glucose.

Esta definição é independente se a diabetes persiste, ou não, após a gravidez (Herrera *et al.*, 2005).

A diferença comparativamente com os outros tipos de diabetes é que a diabetes gestacional não é causada por uma carência de insulina, mas por efeitos bloqueadores de hormonas diabetogénicas como a progesterona, cortisol e a prolactina que atuam aquando da produção de insulina e causam a resistência da mesma, e apresenta-se a partir das 20 semanas de gestação (Almirón *et al.*, 2005; Maganha *et al.*, 2003).

Caracteristicamente, na DMG, os níveis glicémicos em jejum tendem a ser mais baixos, no entanto os valores pós-prandiais tendem a ser mais elevados. Os picos pós-prandiais podem ser explicados no contexto de que as pacientes com diabetes gestacional apresentam uma diminuição acentuada da sensibilidade periférica á insulina, além da secreção diminuída de insulina (Maganha *et al.*, 2003).

Normalmente (mas não sempre) os níveis de glucose no sangue retornam á normalidade depois do parto (Almirón *et al.*, 2005).

### **Sintomas**

Os sintomas que se verificam na gestante com DMG são semelhantes aos sintomas verificados na diabetes tipo 2.

Sendo os sinais/ sintomas mais frequentes:

- Um aumento da sede (polidipsia);
- Um aumento da micção (poliúria), este sintoma é difícil de reconhecer uma vez que a própria gravidez provoca o aumento da frequência das micções;
- Um bebé com tamanho maior que o normal durante a gravidez pode ser observado no exame pré-natal de rotina e solicitar rastreio diabético que leva ao diagnóstico (OMS, 2011);
- Ganho de peso acentuado;
- Macrossomia na avaliação ultrassonográfica (Montenegro *et al.*, 2000);
- Glicosúria (Chia *et al.*, 1996).

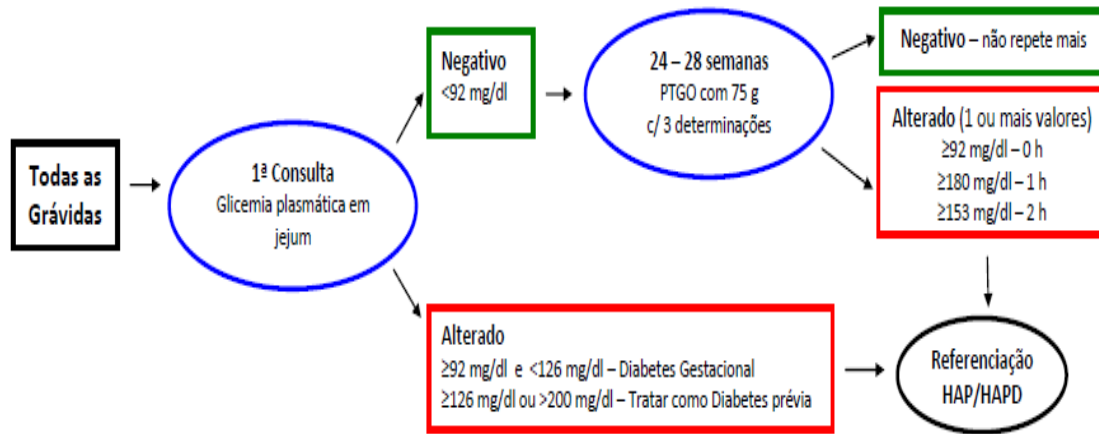
## **Diagnóstico**

De acordo com a norma 07/2011 de 31 de janeiro da Direção Geral de Saúde, o rastreamento envolve a medição da glicemia em jejum na primeira consulta de vigilância pré-natal, no qual valores inferiores a 92 mg/dl implicam a realização de uma prova de tolerância à glicose oral com 75 gramas de glicose (PTGO-75) às 24-28 semanas de gestação (Norma da Direção Geral da Saúde, 2011).

Quando a gestante apresenta valores de glicémia compreendidos entre 92 mg/dl (5,1 mmol/L) e 126 mg/dl (7,0 mmol/L) é diagnosticada a DMG, não sendo necessário a realização do PTGO-75 (Norma da Direção Geral da Saúde, 2011).

Valores superiores ou iguais a 126 mg/dL indiciam diabetes provavelmente anterior à gravidez, sendo estas grávidas tratadas e seguidas como as mulheres com diabetes prévia (Norma da Direção Geral da Saúde, 2011).

Na realização da PTGO-75, são realizadas colheitas de sangue para a determinação da glicose passados 60, 120 e 180 minutos, e quando um ou mais valores forem iguais ou superiores aos valores de referência é feito o diagnóstico de DMG (Norma da Direção Geral da Saúde, 2011).



**Esquema 3:** Esquema de rastreio e diagnóstico de DMG (Norma da Direção Geral da Saúde, 2011).

### Etiologia:

A causa exata da diabetes gestacional é desconhecida. Contudo, de acordo com a American Diabetes Association foram propostas várias hipóteses (Menicatti e Fregonesi, 2006, *cit. in* Tombini, 2002):

#### a) Hormonal

No decorrer da gestação, a quantidade de hormonas produzidas a partir da placenta é significativamente maior, nomeadamente a produção de gonadotrofina coriónica humana, progesterona, estrogénios e lactogénio placentário humano, uma vez que estas hormonas, são necessárias para o desenvolvimento fetal. No entanto, estas hormonas podem interferir na ação da insulina materna, atuando como antagonistas da ação da insulina, causando consequentemente um aumento da resistência insulínica predominante nos dois últimos trimestres de gestação (Menicatti e Fregonesi, 2006, *cit. in* Kitzmiller e Davidson 2001).

b) Genética

Na diabetes gestacional verifica-se uma resistência à insulina semelhante ao que ocorre na diabetes tipo 2. Como as mulheres que desenvolvem diabetes durante a gestação têm maior probabilidade de algum dia vir a desenvolver a diabetes tipo 2, existe a suspeita de que alguns genes responsáveis pela diabetes tipo 2 sejam semelhantes a genes responsáveis pelo desenvolvimento da diabetes gestacional (Menicatti e Fregonesi, 2006, *cit. in* Tombini, 2002).

**Fatores de Risco:**

- Idade Materna superior a 30 anos;
- Historial obstétrico (passado com diabetes gestacional, hipertensão específica da gestação, abortos, macrosomia e más formações fetais);
- Uso de medicamentos com ação hiperglicemiante (por exemplo, corticoides);
- Obesidade (IMC > 30);
- Historial familiar com diabetes gestacionais, especialmente entre os familiares de 1º grau.
- Origem familiar, com uma alta prevalência de diabetes:
  - Sul da Ásia (especialmente as mulheres cujo país de origem da família é a Índia, Paquistão ou Bangladesh)
  - Médio Oriente (especialmente as mulheres cujo país de origem da família é a Arábia Saudita, Iraque, Jordânia, Síria, Omã, Qatar, Kuwait, Líbano ou o Egito)(Almirón *et al.*, 2005; Acolet *et al.*, 2008).

### **Fisiopatologia:**

A gravidez é caracterizada por modificações funcionais que são essenciais para o fornecimento adequado de nutrientes que proporciona o crescimento do feto (Carr e Gabbe, 1998). Destas alterações, é importante salientar, a quantidade de glucose no sangue, a quantidade de aminoácidos, o metabolismo dos lípidos bem como a secreção de insulina (Kim e Ferrara, 2010; Vambergue *et al.*, 2002)

- Na gravidez normal:

O primeiro trimestre é caracterizado pelo aumento de estrogénio, e progesterona materna que promovem a uma hiperplasia de células  $\beta$  pancreáticas e com um aumento da libertação da insulina. Com o decorrer da gravidez, aumentam os níveis de somatotrofina coriônica humana (HCS), hormona lactogénio placentária (hPL), cortisol, prolactina, progesterona assim como de estrogénio, levando à resistência de insulina nos tecidos periféricos (Carr e Gabbe, 1998).

A placenta regula a transferência de nutrientes da mãe para o feto. A glucose é transportada para o feto atravessando a placenta por um fenómeno de difusão. Para isso a placenta utiliza moléculas transportadoras de glucose insulino-dependentes, também designados de transportadores GLUT (Kim e Ferrara, 2010).

Estes transportadores são responsáveis pelo fornecimento de glucose às células, uma diminuição dos GLUT resulta no desenvolvimento de resistência insulínica, um aumento da concentração de glucose circulante com tendência para a hiperglicemia assim como lipólise e hiperetonemia que se confirmam neste período (Kim e Ferrara, 2010; Almirón *et al.*, 2005; Machado *et al.*, 2006).

Os níveis altos de glicemia materna levam ao aumento da quantidade de glucose transferida para o feto.

A partir do segundo trimestre, as hormonas diabetogénicas continuam a aumentar, assim como a resistência à insulina.

A secreção aumentada de hPL inibe a absorção de glucose nos tecidos periféricos e estimula a secreção pancreática de insulina do feto.

No terceiro trimestre os níveis de estrogénio, progesterona, hPL, prolactina e cortisol atingem o seu máximo efeito, e há uma redução em cerca de 50% na sensibilidade á ação da insulina comparativamente com o primeiro trimestre (Kim e Ferrara, 2010; Almirón *et al.*, 2005).

Também as proteínas são essenciais para o desenvolvimento do feto. Os aminoácidos podem ser transportados através da placenta por transporte ativo. Estes encontram-se diminuídos no plasma de mulheres grávidas comparativamente com mulheres não grávidas, devido á ação da progesterona que aumenta a utilização hepática de aminoácidos, diminuindo no plasma (Vambergue *et al.*, 2002; Kim e Ferrara, 2010).

Já o cortisol, a prolactina, assim como o hPL, também atuam para assegurar que o feto recebe um fornecimento contínuo de aminoácidos.

A gravidez é também associada a um aumento de triglicérideos, LDLc, HDLc e colesterol total.

Durante a primeira metade da gravidez, a gordura é depositada no tecido adiposo da mãe. Esta gordura armazenada é mais tarde mobilizada, aumentando a produção de ácidos gordos e cetonas no plasma.

O aumento de ácidos gordos e cetonas afeta a secreção de insulina causando resistência insulínica assim como um aumento da produção hepática de glucose.

Num período de fome da mãe, por exemplo, o feto utiliza as cetonas transportadas através da placenta como fonte de energia (Kim e Ferrara, 2010).

- Na diabetes gestacional:

A diabetes gestacional desenvolve-se frequentemente a meio da gravidez. Com o avanço da gravidez há um aumento do metabolismo materno e mais exigências em termos insulínicos de modo a compensar este aumento. Se o limite for ultrapassado, a hiperglicemia materna poderá prevalecer (Vambergue *et al.*, 2002).

A fisiopatologia da diabetes gestacional é semelhante á fisiopatologia da diabetes tipo 2, com anomalias nas células das ilhas de Langerhans produtoras de insulina, ou a resistência periférica á insulina ao nível dos recetores causando uma diminuição da secreção de insulina ou uma diminuição da sensibilidade á insulina.

Com a resistência insulínica acentuam-se os níveis de glucose circulante na corrente sanguínea. Há um atraso geral da resposta insulínica a uma alteração do metabolismo da glucose e uma marcada insensibilidade insulínica.

As hormonas antagonistas da insulina especialmente a hPL contribuem para essa resistência insulínica e para o aumento dos níveis glicémicos (Kim e Ferrara, 2010).

- Embriopatologia:

De acordo com o conceito de Freinkel, a patogenia do feto pode ser primariamente atribuída à transferência de glucose da mãe para o feto, induzindo hiperglicemia fetal, levando á hipertrofia das células pancreáticas e á hiperplasia das células  $\beta$  com um consequente aumento da secreção insulínica (Hod e Simeoni, 2002).

A natureza e a gravidade das complicações fetais dependem do estado de diferenciação celular no momento que a mãe desenvolve diabetes. No início da gestação, a organogênese pode ser afetada, induzindo embriopatologia diabética (Fetita *et al.*, 2006).

O estado de hiperinsulinismo e excesso de glucose bem como outros elementos adicionais no meio intrauterino como triglicérides, ácidos gordos livres e cetonas, algumas hormonas, fatores de crescimento *insulin-like* e a leptina, favorecem a organomegalia e a macrossomia fetal. Além disso, o aporte excessivo de glucose, aminoácidos e lípidos provenientes do compartimento materno, estimula o aumento de peso do neonato levando à obesidade (Kerche *et al.*, 2005).

O aumento do metabolismo de glucose no feto resulta do aumento das taxas metabólicas e o consumo de oxigénio causando hipoxemia que, por sua vez, causa o aumento da taxa de nados mortos, asfixiados (Fetita *et al.*, 2006).

### **Implicações na Mãe e no feto:**

- **Para a mãe:** As mulheres com diabetes gestacional apresentam um marcado risco para complicações na gravidez tais como: aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, pielonefrite, polidrâmnio e hipertensão. Estas complicações em simultâneo com o aumento das alterações vasculares (retinopatia e nefropatia) assim como uma maior taxa de cesarianas, contribuem para uma maior morbilidade e mortalidade materna (Hod e Simeoni, 2002).

- **Para o feto:** O crescimento e desenvolvimento do feto encontram-se comprometidos, sendo as principais implicações para o feto:

-Macrossomia: Podendo definir-se como um excesso de peso para a idade gestacional (> 4000g) (Almirón *et al.*, 2005).

Vários autores consideram a macrossomia como uma consequência do hiperinsulinismo fetal em resposta a elevadas concentrações de glucose materna. A macrossomia eleva as taxas de cesariana, e induz um maior risco de traumatismos assim como neomortalidade (Almirón *et al.*, 2005).

-Más formações Congénitas: O controlo glicémico insuficiente no primeiro trimestre, durante a organogénese, tem sido apontado como a principal causa do desenvolvimento de más formações. As más formações mais frequentemente observadas, são a nível do sistema cardiovascular, esquelético, nervoso central, gastrointestinal e geniturinário, sendo as mais comuns, as más formações cardíacas (Atasay *et al.*, 2002).

-Problemas respiratórios: Causados por uma doença na membrana hialina por imaturação pulmonar. O hiperinsulinismo fetal interfere com a maturação de catecolaminas e corticoides endógenos (Almirón *et al.*, 2005).

-Hiperbilirrubinémia: A bilirrubina em concentrações fisiológicas protege as células eritrocitárias do feto contra o stress oxidativo, no entanto a concentrações patológicas apresenta efeitos citotóxicos (Ozkan *et al.*, 2008). Verifica-se uma maior produção de bilirrubina devido a uma maior secreção de eritropoietina por hipoxias no útero (Almirón *et al.*, 2005).

-Hipocalcemia: Apresenta-se nos 3 dias após o nascimento, sendo a causa uma redução transitória da secreção de paratohormona (Almirón *et al.*, 2005). Caracteriza-se pelo cálcio ionizado  $<1\text{mmol/L}$  (4mg/dl) ou Ca  $<1,75\text{ mmol/L}$  (7mg/dl) no soro total (Jain *et al.*, 2010).

-Hipoglicemia: É frequente, principalmente nos neonatos macrossômicos (Almirón *et al.*, 2005).

- Cardiomiopatia hipertrófica: Caracteriza-se pelo alargamento do coração, mais precisamente, pela hipertrofia desproporcionada do septo interventricular e das paredes ventriculares (Ullmo *et al.*,2007).

### **Tratamento:**

O esquema terapêutico na paciente com DMG baseia-se em três pontos fulcrais: monitorização glicémica, orientação nutricional e tratamento farmacológico.

- Monitorização glicémica

O controlo metabólico é realizado com a medição de glicemia plasmática no sangue venoso ou glicemias capilares por glicosímetro.

Os parâmetros de bom controle são:

Glicemia de jejum menor que 90 mg/dl (sangue venoso) ou menor que 95 mg/dl (amostra capilar), glicemias pós prandiais de 1 h, menores que 140 mg/dl, e de 2 h, menores que 120 mg/dl. O limite inferior para qualquer horário é de 60 mg/dl.

Havendo glicemias maiores que 200 mg/dl ou menores que 50 mg/dl, está indicado o internamento (Montenegro *et al.*, 2000).

- Dieta

A intervenção nutricional é o aspeto mais importante do tratamento da paciente com Diabetes Mellitus Gestacional, esta intervenção deve ser individualizada.

O ganho de peso ideal, durante a gestação, é, geralmente, inversamente proporcional ao peso antes da concepção. Com isso, é necessário determinar o índice de massa corporal (IMC) nessa fase e estabelecer os limites quanto à evolução ponderal da gestante (Montenegro *et al.*, 2000).

Deve realizar-se intervenção nutricional respeitando as necessidades energéticas da gestação, sem incluir dietas excessivamente restritivas (<1600 Kcal/dia) em mulheres obesas, não sendo conveniente uma restrição calórica maior a 30% do valor calórico total, pois dietas demasiadamente restritivas podem produzir um aumento significativo da cetonemia materna. Não obstante, uma restrição calórica de 30% reduz significativamente o índice de macrossomia sem riscos para o feto (Almirón *et al.*, 2005).

- Tratamento Farmacológico

Na Diabetes Gestacional o uso de hipoglicemiantes orais, na sua generalidade, não deve ser recomendado, uma vez que existem estudos que documentam a passagem deste tipo de fármacos através da barreira placentária e podendo incrementar o hiperinsulinismo fetal, induzindo ao desenvolvimento de macrossomia no feto, hipoglicemia neonatal e apresentam ainda, uma possível ação teratogénica (Almirón *et al.*, 2005). Assim, o tratamento indicado como tratamento padrão é a insulinoaterapia (Almirón *et al.*, 2005; International Diabetes Federation, 2009).

No entanto, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) aponta a metformina e a glibenclamida como opções de tratamento, principalmente em situações em que o uso de insulina é difícil (International Diabetes Federation, 2009).

### **Capítulo III- Comportamento da Procalcitonina na Diabetes Gestacional**

Como descrito anteriormente a PCT apresenta normalmente títulos baixos no soro de indivíduos saudáveis e atinge elevadas concentrações em pacientes com infecção bacteriana grave, septicemia, assim como em situações de meningite. Em condições de infecção viral e algumas doenças inflamatórias os níveis de PCT são baixos (Aboud e Shakerdi, 2010) realçando assim a sua especificidade em situações de sépsis e eficácia no diagnóstico precoce demonstrada por variados autores.

Kordek *et al.* (2003) verificou que a concentração de PCT em amostras de sangue do cordão umbilical de crianças pré-termo com infecção bacteriana intrauterina é significativamente maior que em neonatos sem infecção bem como recém-nascidos pré-termo sem infecção bacteriana intrauterina (Kordek *et al.*, 2003).

Apesar disso, têm sido descritas diversas situações em que a concentração da PCT aumenta independentemente da sépsis (Aboud e Shakerdi, 2010).

Autores como Spada *et al.* (2009) reforçam a ideia de que fatores pré-natais e perinatais podem influenciar os níveis de PCT. No entanto ainda não se conseguiu definir com certeza de que modo estes fatores podem influenciar a normal cinética da PCT (Spada *et al.*, 2009; Assumma *et al.*, 2000).

Verificaram-se valores de PCT alterados em situações clínicas que não sépsis, como:

- Hemorragia intracraniana
- Asfixia perinatal
- Pré-eclampsia materna
- RDS

- Amnionite clínica
- Falha hemodinâmica
- Pós-ressuscitação
- Diabetes gestacional
- Hipertensão
- Doença hemolítica
- Hipocalcemia
- Administração de tensioativo intratraqueal
- Ruptura prolongada de membranas
- Colonização da mãe com GBS
- Corioamnionite

(Spada *et al.*, 2009; Sastre *et al.*, 2007, Chiesa *et al.*, 1998; Lam e Ng, 2008)

Relativamente à diabetes gestacional, os valores PCT parecem aumentar significativamente, no entanto, a razão é incerta (Carrol *et al.* 2002; Aboud e Shakerdi, 2010).

Chiesa *et al.* (1998) nos dois grupos de pacientes de diferentes populações que estudou, refere a diabetes gestacional como a única variável identificada que induz significativamente desvios nos valores de referência apontados para a PCT (Chiesa *et al.*, 1998).

É importante verificar se os marcadores de infeção como a PCT, vão ou não, ser condicionados pela diabetes, a fim de validá-los como indicadores de infeção (Almeida *et al.*, 2011).

### **3.1. Aumento da PCT em condições de DMG.**

Partindo do princípio que a concentração de PCT aumenta na DMG, surgem algumas hipóteses que poderiam justificar este comportamento:

#### **3.1.1) Hipoxia como possível causa da alteração dos valores de PCT na DMG:**

Como mencionado no capítulo anterior, as complicações fetais frequentemente observadas nos casos de diabetes gestacional estão relacionadas com um controlo diabético deficiente sendo associadas ao grau de hiperglicemia materna (Menicatti e Fregonesi, 2006, *cit. in* Burrow e Ferris, 1989).

A hiperglicemia fetal aumenta o metabolismo anaeróbio com acidemia e hipoxia tecidual fetal, estimulando a eritropoiese, justificando assim a maior incidência de policitemia nestes recém-nascidos, bem como uma redução do fluxo sanguíneo placentário, contribuindo para a hipoxemia fetal (Meneses *et al.*, 1999). A hipoxia intrauterina e a redução do fluxo sanguíneo uterino são as causas mais frequentes e mais preocupantes de morbidade em neonatos cujas mães apresentam diabetes gestacional (Menicatti e Fregonesi, 2006, *cit. in* White apud Laun, 1993).

A macrosomia fetal apresenta uma correlação com os níveis de insulina e eritropoietina no líquido amniótico, sugerindo, que quanto mais o peso fetal se afasta da normalidade, maior é o risco de hipoxia crónica, uma vez que a hiperinsulinémia está associada a um aumento significativo da oxidação da glucose e consumo de oxigénio, assim, devido ao facto de o feto estar a gastar oxigénio, não dispõe de oxigénio suficiente para os restantes mecanismos vitais (Rudge e Calderon, 2005). A hipoxia fetal, por sua vez, estimula a produção fetal de eritropoietina, e na presença de substrato em abundancia, o hiperinsulinismo acelera o crescimento fetal levando á macrosomia (Reece *et al.*, 2004).

Taricco *et al.* (2009) a partir de um estudo em que analisou amostras de sangue arterial materno e venoso umbilical reportou que os fetos de mães diabéticas gestacionais têm aumentado as concentrações de glicose umbilicais, apesar de níveis normais de glicose materna, com uma redução da saturação e teor de oxigênio em conjunto com o aumento da concentração de lactato, refletindo assim, um metabolismo fetal alterado (Taricco *et al.*, 2009).

Dados recentes sugerem que o feto responde à hipoxia com uma reação inflamatória, havendo produção de proteínas de fase aguda e citocinas proinflamatórias como a IL-6 (Kaya *et al.*, 2009; Ali *et al.*, 1999).

Sendo a PCT uma proteína de fase aguda, produzida em condições semelhantes à IL-6, no decorrer da resposta inflamatória, poderá ser a hipoxia responsável pelo aumento dos valores de PCT em recém-nascidos.

### **3.1.2) Hiperplasia das células beta pancreáticas.**

A hiperglicemia materna induz a hiperglicemia fetal, que, por sua vez, provoca hiperplasia das células-beta fetais e um conseqüente aumento da resistência insulínica (Menicatti e Fregonesi, 2006, *cit. in* Kitzmiller e Davidson, 2001; Crawford e Cotran, 1996). Isto acontece, uma vez que em condições de hiperglicemia fetal, em resposta a uma exaustão das células-beta pancreáticas fetais é induzida uma hiperinsulinemia fetal.

Níveis excessivos de insulina no feto podem danificar a parte ventromedial do hipotálamo, controlando a secreção de insulina, assim como podem causar uma falha no desenvolvimento do recetor de insulina traduzindo-se em resistência insulínica (Assche *et al.*, 2001).

Na condição de resistência insulínica, o organismo compensa, produzindo maiores quantidades de insulina, o que resulta num excesso do sangue e estimulação exagerada dos tecidos sensíveis a ela (Lab Tests Online, 2011).

Estudos recentes sugerem uma possível relação entre a concentração aumentada de PCT no plasma em condições não inflamatórias como a resistência insulínica.

Abbasi *et al.* (2010) colocaram a hipótese de os níveis de PCT no plasma estarem associados à obesidade, resistência insulínica assim como à síndrome metabólica e como tal realizou um estudo no qual organizou a amostra populacional em quartis, realizou os devidos ajustes para a idade, IMC, circunferência da cintura e outras variáveis e procedeu à medição dos valores de PCT, obtendo os resultados expressos na tabela 4.

	Procalcitonin quartiles (ng/ml)				P value for trend
	1	2	3	4	
<b>Men</b>					
No. of persons	887	806	769	735	
<b>Metabolic syndrome</b>					
No. of cases	94	137	169	231	
Unadjusted OR (95% CI)	1.00	1.7 (1.3–2.3)	2.4 (1.8–3.1)	3.9 (3.0–5.0)	<0.001
Age-adjusted OR (95% CI)	1.00	1.6 (1.2–2.1)	2.1 (1.6–2.7)	3.2 (2.5–4.2)	<0.001
Multivariate OR (95% CI) <sup>b</sup>	1.00	1.2 (0.9–1.7)	1.3 (0.9–1.8)	1.9 (1.4–2.6)	<0.001
<b>Insulin resistance<sup>a</sup></b>					
No. of cases	103	168	223	303	
Unadjusted OR (95% CI)	1.00	2.0 (1.5–2.6)	3.1 (2.4–4.0)	5.3 (4.1–6.9)	<0.001
Age-adjusted OR (95% CI)	1.00	1.9 (1.4–2.5)	2.8 (2.2–3.6)	4.7 (3.6–6.0)	<0.001
Multivariate OR (95% CI) <sup>b</sup>	1.00	1.6 (1.2–2.1)	2.1 (1.6–2.8)	3.3 (2.4–4.3)	<0.001
<b>Women</b>					
No. of person	1043	906	868	821	
<b>Metabolic syndrome</b>					
No. of cases	66	102	160	288	
Unadjusted OR (95% CI)	1.00	1.9 (1.4–2.6)	3.3 (2.5–4.5)	8.0 (6.0–10.7)	<0.001
Age-adjusted OR (95% CI)	1.00	1.5 (1.1–2.2)	2.2 (1.6–3.0)	4.1 (3.0–5.5)	<0.001
Multivariate OR (95% CI) <sup>b</sup>	1.00	1.3 (0.9–1.8)	1.3 (0.9–1.9)	2.3 (1.6–3.4)	<0.001
<b>Insulin resistance<sup>a</sup></b>					
No of cases	132	168	242	367	
Unadjusted OR (95% CI)	1.00	1.6 (1.2–2.0)	2.7 (2.1–3.4)	5.6 (4.4–7.0)	<0.001
Age-adjusted OR (95% CI)	1.00	1.4 (1.1–1.8)	2.1 (1.7–2.7)	3.9 (3.0–4.9)	<0.001
Multivariate OR (95% CI) <sup>b</sup>	1.00	1.2 (0.9–1.7)	1.4 (1.2–1.9)	2.5 (1.9–3.4)	<0.001

<sup>a</sup> A resistência à insulina definida como casos com o modelo de avaliação pontual da homeostasia no quartil superior, ou seja, acima de 2,8 e 2,3 para homens e mulheres, respetivamente.

<sup>b</sup> Odds ratio (OR) com 95% CI correspondente foi ajustado para idade, IMC, hs-PCR, tabagismo, uso de álcool, história de doenças cardiovasculares, e terapia de reposição hormonal (para mulheres) em 6617 com participantes.

**Tabela 4-** Razão de Possibilidades (OR) para a síndrome metabólica e resistência à insulina de acordo com os quartis sexo-específicos de Procalcitonina plasmática (Abbasi *et al.*, 2010).

Os participantes com maiores níveis plasmáticos de PCT, além de mais obesos e com mais propensão para a síndrome metabólica, apresentavam resistência insulínica, verificando-se então a associação estatística significativa que Abbasi *et al.* (2010) queriam demonstrar (Abbasi *et al.*, 2010).

No entanto, apesar da relação comprovada por Abbasi *et al.* (2010) a explicação para este aumento não está clarificada, justificando o autor, com o facto de nas condições estudadas, se verificar, maioritariamente um quadro de obesidade, poderia haver uma infiltração aumentada de macrófagos nas células adiposas, que estimulariam a produção de PCT; ou um outro fator de origem inflamatória que poderia também estimular a síntese de PCT.

Considerando a resistência insulínica verificada no feto devido à hiperplasia das células pancreáticas, a causa para a incidência de valores aumentados de PCT na diabetes gestacional, poderia ser a mesma, embora de momento, ainda permaneça desconhecida.

### **3.1.3. Obesidade e presença de GIP como possível causa da alteração dos valores de PCT na DMG.**

De acordo com Khovidhunkit *et al.* (2003), a infeção generalizada e a inflamação induzem uma resposta de fase aguda na qual se verifica libertação de citocinas em resposta a variados estímulos que, por sua vez, levam a múltiplas alterações nos lípidos e seu metabolismo. Alterações, como o aumento da síntese hepática de ácidos gordos; a oxidação aumentada de LDL e VLDL, ao passo que o HDL se torna uma molécula pró-inflamatória, as lipoproteínas tornam-se enriquecidas em ceramidas, glucosilceramidas, bem como esfingomiéline aumentando a captação pelos macrófagos; os níveis de triglicéridos aumentam, a partir do aumento da secreção de VLDL, como resultado do

aumento da lipólise do tecido adiposo; redução de vários recetores hormonais (Khovidhunkit *et al.*, 2003).

As citocinas inflamatórias em títulos aumentados desempenham um papel patogénico em patologias como diabetes, obesidade, entre outras (Khovidhunkit *et al.*, 2003).

Em relação à fisiologia da grávida, a placenta representa um órgão complexo fetal que expressa praticamente todas as citocinas conhecidas, incluindo o TNF, resistina e leptina que são produzidas também pelo tecido adiposo.

Pensa-se que o ambiente metabólico anormal materno verificado na DMG pode gerar estímulos dentro do tecido adiposo e nas células da placenta, resultando no aumento da produção de citocinas inflamatórias cuja expressão é mínima numa gravidez normal.

O estudo de perfil transcricional realizado por Desoye, G. e Hauguel-de-Mouzon, (2007) demonstrou que o tecido adiposo e a placenta produzem um repertório comum de citocinas e genes relacionados com a inflamação que surgem excessivamente expressos em ambiente diabético.

As citocinas libertadas atuam na fosfolipase A2 que geram precursores de eicosanoides, como o ácido docosahexaenoico (ácido gordo), que se acumula na placenta de mães com DMG (Desoye, G. e Hauguel-de-Mouzon, 2007).

A obesidade está associada a níveis elevados de GIP (polipéptido insulino-trópico dependente da glucose) pós-prandiais, sendo o GIP uma hormona incretina libertada pelas células K enteroendocrinas.

Os recetores funcionais do GIP (GIP-R) são expressos pelos adipócitos humanos assim como a PCT com o estímulo de citocinas inflamatórias, isto segundo um estudo recente elaborado por Timper *et al.* (2011), no qual se verificou a associação entre a

PCT circulante com a obesidade e a resistência insulínica, uma vez que os níveis de GIP bem como os níveis de PCT se encontram elevados no estado de obesidade e de resistência insulínica.

Neste estudo, foi examinada a ligação entre o GIP e os péptidos de calcitonina como a PCT, testando a hipótese da GIP estimular a expressão da PCT nos adipócitos humanos.

Deste modo, foram obtidas amostras de tecido adiposo de pacientes operados em situações não malignas e não inflamatórias, das quais os pré-adipócitos, derivados dos adipócitos foram diferenciados *in vitro* e tratadas com GIP.

De seguida foi medida a expressão do mRNA e secreção de proteínas do CGRP-I e PCT. Tendo também acesso às concentrações plasmáticas das mesmas.

A expressão do mRNA de GIP-R foi induzida durante o processo de diferenciação e esta indução foi acompanhada pela indução de outros marcadores de diferenciação dos adipócitos (GLUT-4 e Leptina).

Esta indução resultou na expressão de mRNA de CT em adipócitos humanos como se queria demonstrar. Podendo comprovar-se que o GIP induz a expressão do gene CALC-1 e como consequência a secreção de PCT em adipócitos humanas.

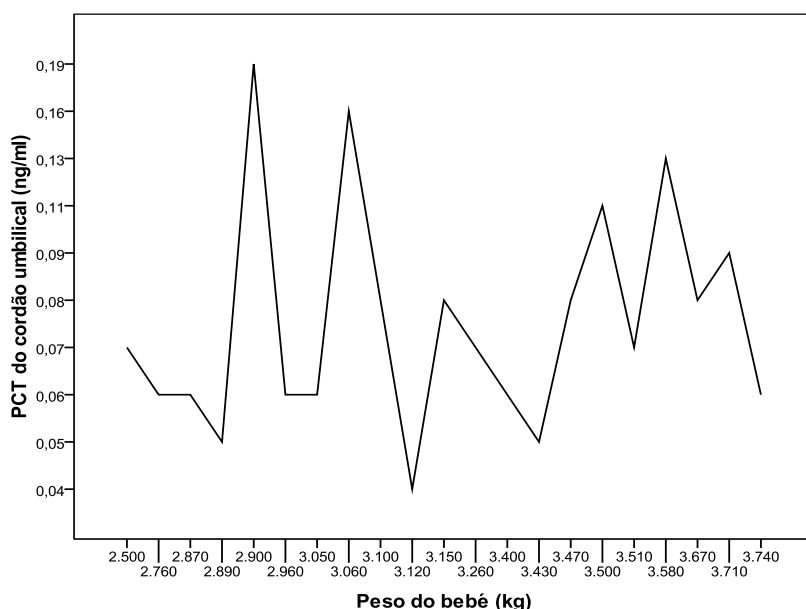
Neste estudo verificou-se ainda que esta expressão se encontra aumentada em pessoas obesas comparativamente com pessoas magras.

É importante notar no tratamento com GIP em adipócitos humanos, que apenas a proteína CGRP-I foi secretada de imediato e após um co-tratamento é que se verificou a secreção de CGRP-I e PCT, o que sugere que a indução de PCT pelo GIP só ocorre se as células forem preparadas por outros estímulos (Timper *et al.*, 2011).

Assim sendo, devido às citocinas libertadas pela placenta e pelo tecido adipócito ocorre uma alteração no metabolismo dos lípidos, sabendo que quanto maior a quantidade de lípidos maior a quantidade de GIP. A presença da GIP tem sido alvo de estudo na diabetes gestacional, sendo mesmo referida como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes gestacional (Cypryk *et al.*, 2007). Seria, portanto, uma hipótese para uma maior quantidade de PCT presente na mãe em situações de diabetes gestacional, e as próprias citocinas secretadas poderiam ser o estímulo prévio necessário á libertação da PCT.

No entanto esta hipótese é somente teórica tendo em conta os estudos relacionados com uma possível relação com os fenómenos que ocorrem na DMG.

Partindo do princípio da veracidade desta, e aplicando este conceito ao neonato pela avaliação de amostras de sangue do cordão umbilical em neonatos com diferentes pesos, não se verificou nenhuma relação entre o peso e o aumento dos valores de PCT como se pretendia demonstrar (Gráfico 2).



**Gráfico 2:** Análise dos valores de PCT no cordão umbilical em bebés com diferentes pesos.

### **3.2. A PCT não aumenta significativamente com a DMG.**

A referência de que os valores de PCT aumentam com a DMG, não é de todo consensual, havendo autores como Almeida *et al.* (2011) que referem que a DMG por si só não teve influência sobre os valores da PCT, podendo esta, ser usada como marcador laboratorial de infecção (Almeida *et al.*, 2011).

Assumma *et al.* (2000) num estudo em que analisa a resposta da PCT numa amostra composta por recém-nascidos de termo saudáveis em diferentes condições patológicas pré-natais não infecciosas, tais como diabetes gestacional ou hipertensão induzida na gravidez, conclui que estas situações clínicas, não afetam a concentração de PCT dos bebés durante o período de 48 h após o nascimento.

No entanto, o autor refere ainda que colonização da mãe por GBS ou a rutura de membranas num período maior ou igual a 18 horas parece estar associado a um aumento significativo das concentrações de PCT nos bebés no período neonatal ou depois do nascimento. Nenhum fator de risco foi associado ao aumento da concentração de PCT no momento do parto. Possivelmente o compartimento fetal responde de um modo diferente do compartimento materno na presença de tais fatores de risco (Assumma *et al.*, 2000).

É importante considerar a síntese da PCT para compreender o seu possível comportamento, no sentido que vários autores defendem que na ausência de infecção, a clivagem da pré-procalcitonina que dá origem á PCT não ocorre (Meisner *et al.*, 2002). Isto de um modo significativo, sendo que em condições fisiológicas, a PCT está presente em circulação apenas numa pequena quantidade. Uma porção maior apenas é secretada após proteólise, e existem algumas evidências de que esta é suprimida pela ação de

citoquinas e endotoxinas, resultando na libertação intacta para a circulação (Andriolo *et al.*, 2004).

Deste modo, partindo do facto em que na diabetes gestacional não ocorre infeção, não haveria síntese de PCT nem aumento dos títulos deste.

## **Conclusão:**

Os biomarcadores de infecção englobam substâncias que após serem libertadas no decorrer da resposta inflamatória atuam como mediadores no diagnóstico, gravidade da infecção sistêmica, inflamação severa e sépsis além de serem marcadores do prognóstico e permitirem a avaliação da resposta ao tratamento (Müller *et al.*, 2007).

O diagnóstico precoce, assim como uma terapêutica apropriada representam um desafio que atualmente com a utilização de marcadores biológicos têm sido melhorados.

A PCT apresenta características de um marcador de excelência, uma vez que é sensível, apresenta uma boa correlação com a gravidade e prognóstico de infecção, facilita a decisão terapêutica e é facilmente medida (Müller *et al.*, 2001; Franz *et al.*, 1999, Brahms PCT).

Além destas características, apresenta também uma rápida cinética comparativamente com outros marcadores, sendo um biomarcador de elevada utilidade (Pugin *et al.*, 2008).

No entanto, a PCT também apresenta limitações, pelo facto de não ser específica da infecção, uma vez que há referências de que a concentração de PCT se eleva noutras circunstâncias como na situação da diabetes gestacional.

Nesta condição específica, este aumento pode ser explicado por várias hipóteses como a hipoxia, hiperplasia das células beta pancreáticas e obesidade. No entanto, nenhuma destas hipóteses foi comprovada. Seriam necessários mais estudos de modo a verificar, com certeza, a causa para essa possível alteração dos valores de PCT na diabetes gestacional.

No entanto, esta alteração nem sempre se verifica nos estudos decorrentes da PCT e alguns autores como Almeida et al. (2011) defendem que a DMG, por si só não teve influência sobre o significado PCT, podendo ser usada como marcador laboratorial de infecção.

Esta ideologia defendida pela autora encontra-se concordante com o conhecimento atual da síntese da PCT, defendida também por Meisner *et al.* (2002) que afirma que na ausência de infecção, a clivagem da pré-procalcitonina, que dá origem á PCT não ocorre. Portanto na DMG não seria plausível verificar-se um aumento dos níveis de PCT.

Assim sendo, não é possível concluir com exatidão acerca do comportamento da PCT na diabetes gestacional nem acerca da fiabilidade deste marcador no diagnóstico de sépsis, seria necessário analisar melhor qual a contribuição que tem o ambiente metabólico materno, intrauterino, genético, estilos de vida e outros fatores de risco que poderiam afetar a produção de PCT, de modo a verificar se esta é ou não condicionada pela diabetes, a fim de poder validar a PCT como marcador de infecção.

No momento e até ser comprovada a existência de alterações nos valores de PCT e as suas causas, pode-se continuar a usufruir das características promissoras da PCT mas sempre associada a um outro marcador de forma a evitar diagnósticos erróneos.

## **Bibliografia:**

- ❖ Abbasi, A., Corpeleijn, E., Postmus, D., Gansevoort, R.T., Jong, P.E., Gans, R.O.B., Struck, J., Hillege, H.L., Stolk, R.P., Navis, G. e Bakker, S.J.L. (2010). Plasma Procalcitonin Is Associated with Obesity, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), pp.26-31.
- ❖ Aboud, M.I., Waise, M.M.A. e Shakerdi, L.A. (2010). Procalcitonin as a Marker of Neonatal Sepsis in Intensive Care Units. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 35 (3), pp. 205-210.
- ❖ Acolet, D., Carney, L., Dornhorst, A., Fraser, R., Gadsby, R., Hawdon, J., Holt, R., Parker, A., Tomkins, N., Walkinshaw, S., Webb, J. e Zaidi, S. (2008). Diabetes in Pregnancy- Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. **[Em linha]. Disponível em** < <http://www.nice.org.uk/> > **[Consultado em 17/12/2011]**.
- ❖ Andriolo, A., Costa, R.P. e Novo, N.F. (2004). Pró-calcitonina e proteína C reativa em processos infecciosos graves. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 40 (3), pp. 169-174.
- ❖ Ali, M., Schlidt, S., Chandel, N., Hynes, K., Schumacker, P. e Gewertz, B. (1999). Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. *The American Physiological Society*, 1, pp.1057-1065.

- ❖ Almeida, C., Pinto, M., Ferreira, S., Schmith, D. e Carrapato, M.R.G. (2011). Influence of Gestacional Diabetes in Reference Intervals of PCT, CRP and Haematological Values in Neonates. *6<sup>th</sup> International Symposium on Diabetes & Pregnancy*. Salzburg, Austria. March 23-26. Abstract n. ° 498.
- ❖ Almirón, M., Gamarra, S. e González, M. (2005). Diabetes Gestacional. *Posgrado de la Via Cátedra de Medicina*, 1 (152), pp. 23-27.
- ❖ Arosa, F.A., Cardoso, A.A., Pacheco, F.C., Castro e Melo, J., Coito, A.J., Delgado, L., Ferreira, P., Maia, S., Santos, E.M., Neves, E., Barata, L.T., Vasconcelos, J. e Vilanova, M. (2007). *Fundamentos de Imunologia*. Lisboa, LIDEL.
- ❖ Assche, F.A.V., Holemans, K. e Aerts, L. (2001). Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *British Medical Bulletin*, 60, pp.173-182.
- ❖ Assumma, M., Signore, F., Pacifico, L., Rossi, N., Osborn, J.F. e Chiesa, C. (2000). Serum Procalcitonin Concentrations in Term Delivery Mothers and Their Healthy Offspring: A Longitudinal Study. *Clinical Chemistry*, 46 (10), pp. 1583- 1587.
- ❖ Atasay, B., Günlemez, A. e Saadet, A. (2002). Congenital Anomalies Among Infants of Diabetic Mothers. *Journal of Ankara Medical School*, 55 (1), pp. 31-34.

- ❖ Bartolovic, D., Stankovic, S. e Majkić-Singh, N. (2011). Procalcitonin and other Biomarkers of sepsis in newborns in the intensive care unit. *The journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 22 (1), pp. 1-7.
- ❖ Baruti-Gafurri, Z., Paçarizi, H., Zhubi, B., Begolli, L. e Topçiu, V. (2010). The importance of determining procalcitonin and C-reactive protein in different stages of sepsis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 10 (1), pp. 60-64.
- ❖ Bone, R.C., Sibbald, W.J. e Sprung, C.L. (1992). The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*, 101 (6), pp. 1481-1483.
- ❖ Brahms (2010). Procalcitonin- New Findings Relating to Synthesis, Biochemistry and Function of Procalcitonin in Infection and Sepsis Diagnosis. *Brahms*, 1, pp. 1-16.
- ❖ Brahms PCT. **[Em linha]. Disponível em** < <http://www.procalcitonin.com/> >. **[Consultado em 12/12/2011].**
- ❖ Brunkhorst, F.M., Heinz, U. e Forycki, Z.F. (1998). Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine*, 24 (8), pp. 888-889.
- ❖ Carr, D.B. e Gabbe, S. (1998). Gestational Diabetes: Detection, Management, and Implications. *Clinical Diabetes*, 16(1), pp. 4-11.

- ❖ Carrol, E.D., Thompson, A.P.J. e Hart, C.A. (2002). Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 20, pp.1-9.
- ❖ Chia, Y.T., Chua, S., Thai, A.C., Kek, L.P. e Ratnam, S.S. (1996). Gestational Diabetes: Obstetric and Neonatal outcome in 411 cases. *Singapore Medical Journal*, 37, pp. 591-594.
- ❖ Chiesa, C., Natale, F., Pascone, R., Osborn, J.F., Pacifico, L., Bonci, E. e Curtis, M. (2011). C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clinica Chimica Acta*, 412, pp. 1053–1059.
- ❖ Chiesa, C., Panero, A., Rossi, N., Stegagno, M., Giusti, M., Osborn, J.F. e Pacifico, L. (1998). Reability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically III neonates. *Clinical Infectious Diseases*, 26 (3), pp. 664-672.
- ❖ Chiesa, C., Pellegrini, G., Panero, A., Osborn, J.F., Signore, F., Assuma, M. e Pacifico, L. (2003). C-Reactive Protein, Interleukin-6 and Procalcitonin in the Immediate Postnatal Period: Influence of Illness Severity, Risk Status, Antenatal and Perinatal Complications and Infection. *Clinical Chemistry*, 49 (1), pp.60-68.
- ❖ Christ-Crain, M. e Müller, B. (2005). Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Medical Weekly*, 135, pp. 451-460.

- ❖ Cypryk, K., Vilsboll, T., Nadel, I., Smyczyn´ska, J., Holst, J.J. e Lewin´ski, A. (2007). Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 23 (1), pp. 58–62.
- ❖ Davies, M.G. e Hagen, O. (1997). Systemic inflammatory response syndrome. *British Journal of Surgery*, 84, pp. 920-935.
- ❖ Delèvaux, I., Colombier, M., Albuisson, E., Meylheuc, F., Bègue, R.J., Piette, J.C. e Aumaître, O. (2003). Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62, pp.337–340.
- ❖ Desoye, G. e Hauguel-de- Mouzon, S. (2007). The Human Placenta in Gestational.
- ❖ Diagnósticos da América (2011). Diagnóstico laboratorial da Sepse. **[Em linha]**. Disponível em < [www.limic.xpg.com.br/arquivos\\_texto/BookMedicoSEPSE.pdf](http://www.limic.xpg.com.br/arquivos_texto/BookMedicoSEPSE.pdf) > **[Consultado em 23/12/2011]**.
- ❖ Failace, R. (2003). Hemograma, 4ª Edição. Porto Alegre, Artmed, pp.16-43.

- ❖ Fetita, L.S., Sobngwi, E., Serradas, P., Calvo, F. e Gautier, J.F. (2006). Review: Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91 (10), pp. 3718 – 3724.
  
- ❖ Franz, A.R., Kron, M., Pohlandt F. e Steinbach, G. (1999). Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 18 (8), pp. 666-71.
  
- ❖ Goldstein, B., Giroir, B. e Randolph, A. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6 (1), pp. 2-8.
  
- ❖ Guibourdenche, J., Bedu, A., Petzold, L., Marchand, M., Mariani-Kurdjan, P., Hurtaud- Roux, M.F., Aujard, Y. e Porquet, D. (2002). Biochemical markers of neonatal sepsis value of procalcitonin in the emergency setting. *The Association of Clinical Biochemists*, 39, pp. 130- 135.
  
- ❖ Harris, M.I. (1995). Classification, Diagnostic Criteria, and Screening for Diabetes. *In: National Diabetes Data Group. Diabetes in América*. 2d ed. Bethesda, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, pp. 1-22.

- ❖ Herrera, J.N., Huidobro, M.G. e Ovalle, L.C. (2005). Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Revista médica de Chile*, 133, pp. 547-554.
- ❖ Hod, M. e Simeoni, U. (2002). Diabetes and Pregnancy-Update and Guidelines. *European Association of Perinatal Medicine*, 1, pp.1-33.
- ❖ International Diabetes Federation (2009). Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. [Em linha]. Disponível em <[www.idf.org](http://www.idf.org)> [Consultado em 13/07/2012].
- ❖ Isidor, B., Caillaux, G., Gilquin, V., Loubersac, V., Caillon, J., Roze, J.C. e Gras-le guen, C. (2008). The use of procalcitonin in the diagnosis of late-onset infection in neonatal intensive care unit patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 39 (11), pp. 1063 - 1066.
- ❖ Jain, A., Agarwal, R., Sankar, M.J., Deorari, A. e Paul, V.K. (2010). Hypocalcemia in the Newborn. *Indian Journal of Pediatrics*, 77, pp.1123–1128.
- ❖ Kaya, A., Karatekin, G., Uzunhasan, I. e Hatıpoğlu, S. (2009). The influence of mode of delivery on the levels of highsensitivity C - reactive protein determined in umbilical cord blood. *International Journal of Medicine and Medical Science*, 1(4), pp. 115-118.

- ❖ Kerche, L., Abbade, J., Costa, R., Rudge, M. e Calderon, I. (2005). Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou por hiperglicemia diária. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 27 (10), pp. 580-587.
- ❖ Khovidhunkit, W., Kim, M.-S., Memon, A.R., Shigenaga, J.K., Moser, A.H., Feingold, K.R. e Grunfeld, C. (2003). Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *Journal of Lipid Research*, 45, pp. 1169- 1196.
- ❖ Kim, C. e Ferrara, A. (2010). *Gestational Diabetes During and After Pregnancy*. London, Springer- Verlag.
- ❖ Kordek, A., Giedrys-Kalembe, S., Pawlus, B., Podraza, W. e Cazajka, R. (2003). Umbilical cord blood serum procalcitonin concentration in the diagnosis of early neonatal infection. *Journal of Perinatology*, 23, pp. 148- 153.
- ❖ Kordek, A., Torbe, A., Podraza, W., Loniewska, B., Jursa-Kulesza, J. e Rudnicki, J. (2011). Does prenatal antibiotic therapy compromise the diagnosis of early-onset infection and management of the neonate? *Journal of Perinatal Medicine*, 39, pp. 337-342.
- ❖ Lab Tests Online. (2011). **[Em linha]. Disponível em**  [<www.labtestsonline.org.br/understanding/conditions/insulin-resistance>](http://www.labtestsonline.org.br/understanding/conditions/insulin-resistance).  
**[Consultado em 16/06/1012].**

- ❖ Lam, H.S. e Ng, P.C. (2008). Biochemical markers of neonatal sépsis. *Pathology*, 40 (2), pp. 141-148.
- ❖ Machado, U. F., Schaan, B. D. e Seraphim, P. M. (2006). Transportadores de Glicose na Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50 (2), pp. 177-189.
- ❖ Maganha, C.A., Vanni, D.G.B.S., Bernardini, M.A. e Zugaib, M. (2003). Tratamento do Diabetes Melito Gestacional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 49 (3), pp. 330-334.
- ❖ McGee, K. e Baumann, N. (2009). Procalcitonin. *Clinical Laboratory News*, 35 (7), pp. 10-12.
- ❖ Meisner M. (2000). The prognostic value of PCT. *In: Meisner M, editor. Procalcitonin (PCT)-A new, innovative infection parameter*. 3rd ed. New York. Biochemical and clinical aspects, pp. 63-68.
- ❖ Meisner, M., Lohs,T., Huettemann, E., Schmidt, J., Hueller, M. e Reinhart, K. (2001). The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European Journal of Anaesthesiology*. 18 (2), pp. 79-87.
- ❖ Meisner, M., Rauschmayer, C., Schmidt, J., Feyrer, R., Cesnjevar, R., Bredle, D. e Tschakowsky, K. (2002). Early increase of procalcitonin after cardiovascular

- surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med*, 28 (8), pp. 1094-102.
- ❖ Meisner, M., Tschaikowsky, K., Palmaers, T. e Schmidt, J. (1999). Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of the sepsis and MODS. *Critical Care*, 3, pp.45-50.
  - ❖ Meneses, J.A., Diniz, E.M.A., Simões, A. e Vaz, F.A.D.C. (1999). Morbidade neonatal em recém-nascidos de mães com diabetes gestacional. *Berçário da Maternidade do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco*, 21(1), pp. 30-36.
  - ❖ Menicatti, M. e Fregonesi, C.E.P.T. (2006). Diabetes Gestacional: Aspectos Fisiopatológicos e Tratamento. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 10 (2), pp. 105-111.
  - ❖ Montenegro, R.N., Paccola, G.M.G.F., Foss, M.C., Torquato, M.T.C.G., Yano, R.K., Filho, F.M., Nogueira, A.A., Berezowski, A.T. e Duarte, G. (2000). Protocolo de Detecção, Diagnóstico e Tratamento do Diabetes Mellitus, na Gravidez. *Medicina, Ribeirão Preto*, 33, pp. 520-527.
  - ❖ Müller B., White, J.C., Nylén, E.S., Snider, R.H., Becker, K.L. e Habener, J.F. (2001). Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in

Response to Sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86 (1), pp. 1-9.

- ❖ Müller, B., Schuetz, P. e Trampuz, A. (2007). Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30, pp. 16-23.
- ❖ Norma da Direcção Geral da Saúde [Em linha]. Disponível em <<http://www.apaclinicos.pt/docs/Norma007-2011.pdf/>>. [Consultado em 12/05/2012].
- ❖ OMS. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/en/>>. [Consultado em 15/12/11].
- ❖ Ozkan, H., Oren, H., Tatli, M., Ateş, H., Kumral, A. e Duman, N. (2008). Erythroid apoptosis in idiopathic neonatal jaundice. *Pediatrics*, 121(5), pp. 1348-1351.
- ❖ Pitombeira, A. S., Queiroz, J. e Naidu, T. (2006). Valores de hemácias, plaquetas, leucócitos totais e das subpopulações dos linfócitos em recém-nascidos com sepse e sadios. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 38 (4), pp. 281-285.
- ❖ Pugin, J., Léon, A., Gendrel, D. e López, A. (2008). Guia para Utilização Clínica da Procalcitonina (PCT) no Diagnóstico e na Monitorização da Sepsis.

- [Em linha]. Disponível em <<http://www.procalcitonin.com>> [Consultado em 19/11/2011].
- ❖ Pugin, J., Meisner, M., Léon, A., Gendrel, D. e López, A. (2011). Guia para Utilização Clínica da Procalcitonina (PCT) no Diagnóstico e na Monitorização da Sépsis. [Em linha]. Disponível em <<http://www.procalcitonin.com>> [Consultado em 22/12/2011].
  - ❖ Reece, E., Coustan, D. e Gabbe, S. (2004). *Diabetes in woman-Adolescence, Pregnancy and Menopause*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
  - ❖ Rudge, M.V.C. e Calderon, I.M.P. (2005). A monitorização da hipóxia fetal nas gestações complicadas pelo diabete. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 27 (12), pp. 709-711.
  - ❖ Russwurm, S., Oberhoffer, M., Zipfel, P.F. e Reinhart, K. (1999). Procalcitonin- a novel biochemical marker for the mediator- directed therapy of sepsis. *Molecular Medicine Today*, 5, pp.286-287.
  - ❖ Santuz, P., Soffiati, M., Dorizzi, R.M., Benedetti, M., Zaglia, F.eBiban, P. (2008). Procalcitonin for the diagnosis of early- onset neonatal sepsis: A multilevel probabilist approach. *Clinical Biochemisty*, 41, pp.1150-1155.
  - ❖ Sastre, J.B.L., Solís, D.P., Serradilla, V.R., Colomer, B.F., Cotallo, G.D.C. e Grupo de Hospitales de Castrillo.(2007). Evaluation of procalcitonin for

- diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BioMed Central Pediatrics*, 7 (9), pp. 1-9.
- ❖ Schmidt, M.I., Reichelt, A.J. (1999). Consenso Sobre Diabetes Gestacional e Diabetes Pré-Gestacional. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 43 (1), pp. 14-20.
  - ❖ Sheffield, J.S., Butler-Koster, E.L., Casey, B.M., McIntire, D.D. e Leveno, K.J. (2002). Maternal Diabetes Mellitus and Infant Malformations. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 100 (5), pp. 925- 930.
  - ❖ Seeley, R.R., Stephens, T.D., e Tate, F. (2005). *Anatomia e Fisiologia*. Loures, Lusociência.
  - ❖ Spada, S., Cuccu, A., Mussap, M., Testa, M., Puddu, M., Pisu, C., Burrari, P. e Fanos, V. (2009). Reliability of procalcitonin in neonatology- Experience in 59 preterm newborns. *The Journal of Maternal- Fetal and Neonatal Medicine*, 22 (3), pp.96-101.
  - ❖ Stocker, M., Hop, W.C.J. e Rossum, A.M.C. (2010). Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on Duration of antibiotic Therapy in suspected neonatal early-onset Sepsis: A multicentre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatrics*, 10 (89), pp. 1-8.

- ❖ Taricco, E., Radaelli, T., Rossi, G., Nobile de Santis, M., Bulfamante, G., Avagliano, L. e Cetin, I. (2009). Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 116, pp. 1729–1735.
- ❖ Timper, K., Grisouard, J., Radimerski, T., Dembinski, K., Peterli, R., Häring, A., Frey, D.M., Zulewski, H., Keller, U., Müller, B. e Christ-Crain, M. (2011). Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) Induces Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-I and Procalcitonin (Pro-CT) Production in Human Adipocytes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (2), pp. 297–303.
- ❖ Turner, D., Rudensky, B., Schlesinger, Y., Goia, C. e Schimmel, M.S. (2006). Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related monogram. *Archives Diseases Childhood Neonatal Edition*, 91, pp. 283-286.
- ❖ Ullmo, S., Vial, Y., Bernardo, S., Roth-Kleiner, M., Mivelaz, Y., Sekarski, N., Ruiz, J. e Meijboom, E.J. (2007). Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *European Heart Journal*, 28, pp. 1319-1325.

- ❖ Vambergue, A., Valat, A.-S., Dufour, P., Cazaubiel, M., Fontaine, P. e Puech, F. (2002). Physiopathologie du Diabète Gestationnel. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 31 (6), pp. 1-8.