

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Diagnóstico e seguimento da Diabetes Gestacional

Carolina Sofia de Sousa Pinheiro dos Santos Martins

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Cristina Marques,
Professora Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Diagnóstico e seguimento da Diabetes Gestacional

Carolina Sofia de Sousa Pinheiro dos Santos Martins

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Cristina Marques,
Professora Auxiliar.

2022

Resumo

A Diabetes Gestacional (DG) é uma das doenças mais comuns desenvolvidas durante a gravidez, estando descrita há mais de 50 anos. É caracterizada essencialmente pelo aumento dos níveis de glucose no sangue, potenciado pelo aumento de hormonas da gravidez, associadas a uma desregulação patológica de vários sistemas de órgãos. Apesar desta doença se resolver normalmente após o parto, a sua prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos anos, aumentando, assim, a morbilidade para outras doenças, como a Diabetes *Mellitus* tipo 2.

O diagnóstico da DG passa pela avaliação da glicémia em jejum em todas as grávidas no início da gravidez. Caso os valores estejam normais, realiza-se uma prova de tolerância oral à glucose (PTOG) entre as 24 e 28 semanas de gestação. Se nessa altura os valores forem superiores aos valores de referência, deve iniciar-se educação alimentar e comportamental, e, se necessário, uma abordagem terapêutica.

As complicações da DG a longo prazo, tanto para a mãe como para a criança, podem ser ou não evitáveis: mesmo assim, a adoção de medidas preventivas durante a gestação, recorrendo à terapêutica farmacológica ou não farmacológica, minimizam os seus efeitos. No mesmo sentido, a vigilância antes do parto, tanto glicémica como obstétrica, feita por uma equipa multidisciplinar, torna-se fundamental na monitorização da DG e na avaliação da necessidade de implementar medidas farmacológicas.

A gravidez não deve ultrapassar as 39 semanas, e o trabalho de parto, espontâneo ou induzido, com preferência para a via vaginal, deve evoluir sob monitorização fetal contínua. O controlo glicémico continua a dever estar bastante presente, recorrendo-se a infusões de insulina ou dextrose conforme necessário.

Passadas 6 a 8 semanas pós-parto, deve-se fazer uma reavaliação da DG e, caso os valores estejam normais, deve-se proceder a um controlo anual da glicémia plasmática em jejum. A longo prazo, é importante estabelecer uma ligação com os vários profissionais de saúde, para que o seguimento e monitorização da mãe e criança continue a ser feito.

Palavras-chave: Diabetes Gestacional; Gravidez; Hiperglicemia; Diagnóstico; Vigilância

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common pregnancy-related disorders, being described for over 50 years. The disease is characterized essentially by the increase of blood glucose levels, powered by the increase of pregnancy hormones, associated with a pathologic organ system dysregulation. Even though it can be resolved after labour, its prevalence is skyrocketing throughout the years, raising the morbidity for other diseases, such as type 2 Diabetes *Mellitus*.

GDM diagnosis consists of a fasting glucose levels evaluation, performed in all pregnant women in the beginning of their pregnancy. In case the values are normal, the patient should be subjected to an oral glucose tolerance test (OGTT) between 24 and 28 weeks of gestation. If, at that time, the values are higher than the reference values, nutritional and behaviour education regarding the disease should be initiated, followed by a therapeutic approach if necessary.

The mother and child long term GDM complications may or may not be avoidable: even so, the adoption of both pharmacological and/or non-pharmacological therapy measures minimizes its effects. In the same line of thought, antepartum vigilance, both obstetric and glycaemic, carried out by a multidisciplinary team, becomes fundamental in the monitoring of GDM and in the assessment of the need to implement pharmacological options.

Pregnancy gestational time must not exceed 39 weeks, and labour, either spontaneous or induced, with preference for the vaginal route, must progress only under continuous foetal monitoring. Glycaemic control should continue to be present, resorting to insulin or dextrose infusions whenever necessary.

After 6 to 8 weeks post-delivery, a reevaluation of GDM should be carried out, and if the values are normal, an annual fasting glucose levels control should be fulfilled. In the long term, it is important to establish a link between the patient and the various health professionals, so that the follow-up and vigilance of the mother and child continues to be done.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus; Pregnancy; Hyperglycaemia; Diagnosis; Vigilance

Agradecimentos

Após todo o esforço ao completar estes 5 anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é com grande orgulho que agradeço a todos os que estiveram, de uma forma ou outra, ao meu lado durante este percurso.

Em primeiro lugar, um obrigado à professora Maria Cristina Marques, por todo o apoio e disponibilidade desde o início da elaboração desta tese. Foi um início atribulado, mas não teria conseguido sem as suas palavras de incentivo e compreensão.

Um agradecimento especial à minha família. Aos meus pais e à minha irmã Madalena, por toda a confiança, paciência e encorajamento, como têm tido desde sempre. Aos meus avós, por estarem sempre presentes e por me ajudarem nos dias mais pesados.

Às minhas amigas mais antigas, a Joana, Mariana e Ana, por serem um elemento constante ao longo da minha vida. Que continuemos a celebrar as nossas vitórias com gargalhadas pelo caminho, por mais 19 anos!

Um querido obrigado às minhas amigas da faculdade, a Carolina, Mariana, Inês e Adriana, ao grupo desesperolândia e ao gang da má vida, e às minhas madrinhas Bárbara e Leonor: foram, sem dúvida, os meus pilares ao longo do curso e sem vocês nada teria sido igual! Se esta caminhada foi longa, ao menos foi mais bonita com vocês a meu lado.

Não poderia deixar de agradecer aos meus locais de estágio, Hospital Nossa Senhora do Rosário e Farmácia Nunes Feijão, por me terem recebido e acolhido tão bem e por contribuírem para a minha formação prática. Um obrigado à doutora Ana Paula Pona e à nutricionista Jerónima Correia pela disponibilidade e ajuda no desenvolvimento do meu tema de tese.

Abreviaturas

| | |
|--------------|---|
| ADA | Associação Americana de Diabetes |
| ADO | Antidiabéticos Orais |
| AGJ | Anomalia da Glicémia em Jejum |
| AMPK | Proteína Cinase Ativada pela AMP |
| BDNF | Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro |
| DG | Diabetes Gestacional |
| DGS | Direção-Geral da Saúde |
| DIU | Dispositivo Intrauterino |
| FIGO | <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> |
| GH | Hormona do Crescimento |
| HAP | Hospital de Apoio Perinatal |
| HAPD | Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado |
| HAPO | <i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome</i> |
| HbA1c | Hemoglobina Glicada |
| hPL | Hormona Lactogenoplacentária |
| hPGH | Hormona do Crescimento Placentário |
| IADPSG | Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez |
| I κ B | Inibidor da kappa B |
| IKK | I κ B cinase |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| IVG | Interrupção Voluntária da Gravidez |
| NGF | Fator de Crescimento Nervoso |
| NPH | <i>Neutral Protamine Hagerdorn</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PI3-K | Fosfatidilinositol-3-cinase |

| | |
|-------|--|
| PIP2 | Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato |
| PIP3 | Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato |
| PKC | Proteína Cinase C |
| PTOG | Prova de Tolerância Oral à Glucose |
| RI | Recetor da Insulina |
| ROS | Espécies Reativas de Oxigénio |
| SDRA | Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda |
| SNS | Sistema Nacional de Saúde |
| SRI-1 | Substrato do RI |
| TFG | Taxa de Filtração Glomerular |
| TDG | Tolerância Diminuída à Glucose |

Índice:

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Introdução..... | 1 |
| 1.1 | Objetivos | 2 |
| 1.2 | Materiais e Métodos..... | 2 |
| 2 | Diabetes Gestacional..... | 3 |
| 2.1 | Prevalência | 3 |
| 2.2 | Fatores de risco | 4 |
| 2.3 | Sintomas | 5 |
| 2.4 | Fisiopatologia da Diabetes Gestacional | 5 |
| 2.4.1 | Metabolismo e regulação da glicose | 6 |
| 2.4.2 | Mecanismo de sinalização da insulina | 6 |
| 2.4.3 | Resistência à insulina na gravidez | 7 |
| 2.4.4 | Disfunção das células β | 8 |
| 2.4.5 | Hormonas associadas a modificações na ação e secreção de insulina | 10 |
| 2.4.5.1 | Estrogénio e progesterona..... | 10 |
| 2.4.5.2 | Hormona lactogenoplacentária, prolactina, hormona do crescimento e hormona do crescimento placentário | 10 |
| 2.4.5.3 | Stress oxidativo e hormonas induzidas pelo stress..... | 11 |
| 2.4.5.4 | Leptina e adiponectina..... | 12 |
| 2.5 | Repercussões da Diabetes Gestacional na saúde da mãe e filho | 13 |
| 2.5.1 | Complicações na saúde da mãe | 13 |
| 2.5.2 | Complicações na saúde do feto e recém-nascido..... | 14 |
| 2.5.3 | Complicações na saúde ao longo da infância e idade adulta | 16 |
| 2.6 | Diagnóstico da Diabetes Gestacional..... | 17 |
| 2.6.1 | Após diagnóstico de Diabetes Gestacional..... | 19 |
| 3 | Cuidados pré-natais..... | 21 |
| 3.1 | Cuidados pré-concepcionais..... | 21 |
| 3.1.1 | Educação da mãe..... | 21 |
| 3.1.2 | Controlo de peso e glicémia | 21 |
| 3.1.3 | Suplementação com ácido fólico | 22 |
| 3.1.4 | Controlo de complicações associadas à diabetes pré-existente | 22 |
| 3.1.4.1 | Retinopatia diabética | 22 |
| 3.1.4.2 | Hipertensão | 23 |
| 3.1.4.3 | Doenças Cardiovasculares | 23 |
| 3.1.4.4 | Nefropatia | 23 |
| 3.2 | Monitorização glicémica na gravidez | 24 |
| 3.2.1 | Objetivos glicémicos | 24 |
| 3.2.2 | Autovigilância Glicémica..... | 24 |
| 3.2.3 | Monitorização contínua da glicose..... | 25 |
| 3.3 | Opções terapêuticas..... | 26 |
| 3.3.1 | Terapêutica não farmacológica..... | 26 |
| 3.3.2 | Terapêutica farmacológica | 28 |
| 3.3.2.1 | Antidiabéticos Orais | 28 |
| 3.3.2.2 | Insulina | 30 |
| 3.4 | Vigilância anteparto | 31 |
| 3.4.1 | Organização e Recursos necessários nas Consultas de Vigilância | 31 |
| 3.4.2 | Vigilância Obstétrica..... | 32 |
| 3.5 | Papel do farmacêutico | 34 |
| 4 | Parto e pós-parto | 35 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.1 | Indução e via do parto | 35 |
| 4.2 | Controlo glicémico materno | 36 |
| 4.3 | Cuidados neonatais | 37 |
| 4.4 | Vigilância pós-parto | 38 |
| 4.4.1 | Risco de infeções | 38 |
| 4.4.2 | Amamentação | 38 |
| 4.4.3 | Contraceção e planeamento de gravidez futura | 39 |
| 4.4.4 | Reclassificação pós-parto | 40 |
| 4.4.5 | Cuidados a longo prazo | 41 |
| 5 | Caso Clínico | 42 |
| 6 | Conclusões..... | 45 |
| | Referências Bibliográficas..... | 46 |

Índice de Figuras:

| | | |
|-----------------|--|----|
| Figura 1 | - Esquema simplificado da sinalização da insulina. | 7 |
| Figura 2 | - Representação das diferenças a nível de células β , glicémia e sensibilidade à insulina entre uma gravidez normal e com DG. | 9 |
| Figura 3 | - Principais consequências a curto prazo da DG no feto e recém-nascido. .. | 16 |
| Figura 4 | - Árvore de decisão para diagnóstico e abordagem de tratamento da Diabetes em mulheres grávidas. | 20 |
| Figura 5 | - Sistema de monitorização contínua da glucose, constituído por um sensor percutâneo associado a um transmissor. | 26 |
| Figura 6 | - Potenciais mecanismos envolvidos nos efeitos da amamentação a curto e a longo prazo..... | 39 |

Índice de Tabelas:

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tabela 1 | - Hormonas associadas a modificações na ação e secreção de insulina na gravidez..... | 13 |
| Tabela 2 | - Diagnóstico de DG baseado na PTOG (24-28 semanas). | 18 |
| Tabela 3 | - Ganho ponderal aconselhado durante a gravidez..... | 27 |
| Tabela 4 | - Características das insulinas utilizadas no tratamento da DG..... | 30 |
| Tabela 5 | - Recursos necessários ao acompanhamento da grávida e criança. | 32 |
| Tabela 6 | - Vigilância anteparto na DG..... | 33 |
| Tabela 7 | - Reclassificação do diagnóstico de DG e diabetes pré-existente, 6 a 8 semanas após o parto. | 40 |

1 Introdução

O período gestacional é caracterizado por uma série de mudanças anatómicas e fisiológicas, nomeadamente hormonais e metabólicas, com o intuito de garantir, primeiramente, as condições necessárias para o normal desenvolvimento do feto, para além de preparar o corpo da mãe para o parto e amamentação (1,2). O aumento da produção de certas hormonas, principalmente o estrogénio, progesterona, hormona lactogenoplacentária, cortisol e hormonas do crescimento, também associadas a uma alteração do perfil inflamatório, são exemplos de algumas destas modificações (1,3,4). Consequentemente, há um aumento das exigências de vários sistemas de órgãos, causando a sua desregulação patológica quando não se consegue colmatar as mesmas (1,3).

A diabetes surge, neste sentido, como uma doença metabólica de etiologia complexa e heterogénea, caracterizada principalmente por uma elevada concentração de glucose no sangue (hiperglicemia) subsequente de uma secreção insuficiente de insulina, que, por sua vez, pode ser ou não resultante da resistência dos tecidos à sua ação (5,6). Adicionalmente, a resistência e/ou insuficiência de insulina podem também trazer complicações a nível do metabolismo lipídico e proteico, bem como algumas alterações eletrolíticas (5,6). A pré-diabetes corresponde a um estadio intermédio assinalado por uma anomalia da glicémia em jejum (AGJ) e tolerância diminuída à glucose (TDG) (7,8). A diabetes propriamente dita pode ainda ser classificada através de 5 categorias: Diabetes *Mellitus* tipo 1, Diabetes *Mellitus* tipo 2, Diabetes Gestacional, Diabetes na Gravidez e outros tipos de diabetes, mais raros, induzidos por infeções, fármacos, endocrinopatias, destruição pancreática e anomalias genéticas (1,5–10). A diabetes na mulher, caso seja diagnosticada antes da gravidez, pode ser ainda considerada como diabetes pré-existente (9).

A Diabetes Gestacional é um subtipo de diabetes diagnosticado ou detetado pela primeira vez durante a gravidez (1,3,4). A sua fisiopatologia ainda não está totalmente compreendida, mas pensa-se que surge em detrimento do aumento da resistência à insulina causada pelos distúrbios hormonais da gravidez, associada à disfunção das células β do pâncreas, que sintetizam, armazenam e libertam insulina (1,4). É das doenças mais comuns na gravidez (11). As complicações desta patologia podem ser sentidas tanto na mulher como no feto, a curto e longo prazo (1,3,8).

A maior parte das mulheres procura cuidados de saúde durante a gravidez, tornando-se a altura ideal para se iniciar uma abordagem preventiva de outros eventuais problemas de saúde (4). No caso da Diabetes Gestacional, a monitorização dos valores de glicémia ao longo da gestação é fundamental para a avaliação do prognóstico da doença (9,11).

1.1 Objetivos

Tendo isto em consideração, os objetivos desta monografia passam pela compreensão da fisiopatologia da Diabetes Gestacional e o seu impacto na saúde da mãe e da criança, bem como transmitir a importância do seu diagnóstico e monitorização, dando destaque à vigilância glicémica maternal e fetal. A última secção deste trabalho foca-se na apresentação de um caso clínico, intercalando todos os conceitos práticos aqui explanados.

1.2 Materiais e Métodos

Atendendo os objetivos desta monografia, foi feita uma pesquisa bibliográfica entre fevereiro e junho de 2022 nas bases de dados como *PubMed*, *ScienceDirect* e *Elsevier*, complementada por documentos e diretrizes da Direção Geral da Saúde, Associação Americana da Diabetes, *Queensland Clinical Guideline* e *National Institute for Health and Care Excellence*. As expressões anglo-saxónicas mais utilizadas foram “gestational diabetes mellitus” ou “gdm”, “diagnostic and therapy of gdm” e “management of gdm”. Foram selecionados artigos elaborados tanto em português como em inglês, dando maior relevância aos mais recentes, de forma a efetuar uma análise e revisão integrada dos mesmos.

2 Diabetes Gestacional

O termo Diabetes Gestacional (DG) foi usado pela primeira vez por Carrington em 1957 (12,13), apesar de só ter começado a ser amplamente utilizado nos anos seguintes (13,14). A doença é caracterizada por hiperglicemia, manifestada única e espontaneamente durante a gravidez, sendo mais comumente diagnosticada durante o fim do segundo trimestre ou no início do terceiro trimestre, entre as 24 e 28 semanas de gestação (1,15). Esta patologia distingue-se de outra condição clínica, menos frequente mas com maiores riscos para a saúde, a Diabetes na Gravidez, associada à existência de uma diabetes pré-existente não diagnosticada (11). Apesar de se resolver após o nascimento do bebé na maior parte dos casos, a DG pode trazer algumas complicações a nível da saúde da mãe e da criança (1).

2.1 Prevalência

Apesar da DG ser frequentemente descrita como uma das doenças metabólicas mais comuns durante a gestação, a sua prevalência mundialmente varia entre 1-45% das gravidezes (16). Segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, a prevalência da DG em Portugal foi de 8,8% no Sistema Nacional de Saúde (SNS) em 2018, e tem vindo a aumentar significativamente ao longo da última década (17). Verificou-se ainda que a prevalência da doença pode estar relacionada com o aumento da idade, visto que, no mesmo ano, a sua prevalência atingiu os 17,7% em mulheres com idade superior a 40 anos (17).

Contudo, a prevalência é subjetiva, podendo ser influenciada por diversos fatores: em primeiro lugar, a existência de variabilidade genética na população em estudo vai traduzir diferentes suscetibilidades à doença (16,18). Em segundo lugar, a aplicação de critérios de diagnóstico distintos em diversas partes do mundo leva a inconsistências nos dados obtidos (16,18). Apesar do empenho investido para se chegar a um consenso, enquanto alguns critérios se baseiam em estudos já realizados previamente em mulheres não grávidas, não tendo em consideração os efeitos metabólicos da gravidez (19), outros baseiam-se na extrapolação matemática de dados obtidos em mulheres grávidas (18), não se obtendo, por isso, as mesmas conclusões.

Em países com populações de várias etnias surgem variações na prevalência da DG: por exemplo, um estudo conduzido por Hedderson *et al.*, apontou um aumento da

prevalência de DG no norte da Califórnia especialmente em mulheres africanas, mas também filipinas e asiáticas, o que é concordante com a maior prevalência de DG geralmente observada na população do sudeste asiático (13,20,21).

2.2 Fatores de risco

Existem vários fatores que podem levar ao aparecimento de DG. Apesar de tipicamente só se detetarem os fatores de risco no início da gravidez, é importante notar que alguns destes já se verificam antes da concepção (13). Os fatores de risco incluem (5,8,9,13,15,22,23):

- Idade superior a 35 anos;
- Ser de uma etnia com alta prevalência para DG;
- Obesidade (índice de massa corporal – IMC - igual ou superior a 30 kg/m²);
- Síndrome metabólica;
- Diagnóstico de pré-diabetes;
- Diagnóstico de DG numa gravidez anterior;
- História familiar de DG;
- História familiar de Diabetes *Mellitus* tipo 2;
- Diagnóstico de síndrome dos ovários poliquísticos;
- Macrossomia numa gravidez anterior (bebé com peso igual ou superior a 4 kg);
- Utilização de medicação corticosteróide.

A idade materna e a etnia são fatores relacionados com o aumento do risco para o desenvolvimento de DG (13). Aliás, através de uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu mais de 120 milhões de participantes, registou-se que a partir dos 25 anos havia um risco acrescentado para a evolução da patologia em mulheres asiáticas, quando comparadas com mulheres europeias (24).

Durante a gravidez vai-se desenvolvendo um mecanismo de aumento de resistência à insulina e, portanto, fatores que favoreçam e contribuam para este aumento são, naturalmente, fatores de risco para a DG (1,22,23). Os corticosteróides, para além da sua ação anti-inflamatória e imunossupressora, vão contribuir para o aumento da resistência à insulina no músculo e tecido adiposo, diminuindo a produção de insulina no pâncreas e a absorção de glucose nos tecidos periféricos (25). Adicionalmente, vão

estimular a gluconeogénese a nível do fígado, favorecendo o aparecimento de hiperglicemia, podendo despoletar o desenvolvimento de diabetes (25).

Mesmo assim, algumas mulheres podem ser inerentemente mais resistentes à insulina, por já o serem antes da gravidez (por exemplo, mulheres obesas e/ou mulheres com síndrome metabólica ou dos ovários poliquísticos), ou por não terem uma capacidade de secretar insulina suficiente, apresentando uma maior concentração de glucose no sangue, especialmente no terceiro trimestre (1,22,26,27). Para além disso, pode existir uma predisposição genética para a DG, pois tem-se verificado uma maior prevalência da doença em vários membros da mesma família, e algumas das variações genéticas também coincidem com as da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (28,29).

2.3 Sintomas

Normalmente, a DG não causa sintomas perceptíveis, mas, se estes ocorrerem, são sintomas ligeiros (30). Caso os níveis de glicémia aumentem significativamente, estes podem refletir-se em cansaço, fadiga ou sede e vontade de urinar superiores ao normal, tal como noutras formas de diabetes (30).

2.4 Fisiopatologia da Diabetes Gestacional

O período da gravidez é caracterizado por um conjunto de complexos processos endócrinos e metabólicos, que incluem: pequena diminuição da sensibilidade à insulina, aumento ligeiro dos níveis de glucose no sangue, aumento compensatório da resposta das células β e aumento de ácidos gordos, triacilgliceróis, colesterol e fosfolípidos em circulação (1,31). Estas mudanças não constituem uma situação patológica; pelo contrário, são necessárias e até mesmo indispensáveis, tendo como objetivo estabelecer um equilíbrio saudável entre a mãe e o feto, ao assegurarem o seu desenvolvimento, e prepararem o organismo materno para o parto e amamentação (1,31). No entanto, juntamente com fatores de risco e de pré-disposição genética, uma baixa sensibilidade à insulina torna a gravidez uma situação diabetogénica (1,31).

A DG surge normalmente em resultado do desenvolvimento de resistência crónica à insulina durante a gravidez, associada à disfunção das células β do pâncreas, sendo estes os fatores mais críticos da fisiopatologia desta doença (1,13,27,31,32). Estas

disfunções podem, contudo, progredir e levar a um risco aumentado de desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* tipo 2 depois da gestação (1,2,13).

2.4.1 Metabolismo e regulação da glucose

Neste contexto, as modificações trazidas pela gravidez ocorrem de forma a que uma quantidade adequada de glucose seja encaminhada para o desenvolvimento do feto, mantendo simultaneamente uma nutrição materna adequada (1,2,13). Este equilíbrio é essencial para a saúde materno-fetal durante todo o período de gestação (2).

Os níveis de glicémia em jejum diminuem ao longo da gravidez: decaem inicialmente devido ao aumento do volume plasmático, mantêm-se constantes no segundo trimestre e diminuem ainda mais no terceiro trimestre, pelo aumento da utilização da glucose pela unidade fetoplacentária (2,13). Como mecanismo compensatório, dá-se a estimulação da gluconeogénese hepática (em cerca de 30%) e o aumento dos níveis de ácidos gordos (2,13,31). Este aumento, apesar do acréscimo significativo dos níveis de insulina, indica uma diminuição da sensibilidade à mesma por parte da mãe (2,13,31). A sinalização da insulina é também crítica para a regulação dos níveis de glucose, tanto a nível intracelular como no sangue (2,13,31,33).

Apesar desta sensibilidade estar apenas um pouco diminuída em mulheres com DG quando comparadas com mulheres saudáveis, em conjunto com uma diminuição da secreção de insulina e altos níveis de gluconeogénese, pode resultar na hiperglicemia característica da DG (2,13,31).

2.4.2 Mecanismo de sinalização da insulina

Primeiramente, a ativação do mecanismo de sinalização (**Figura 1**) envolve a ligação da insulina ao seu recetor (recetor da insulina, RI), o que resulta na sua autofosforilação (a nível dos resíduos de tirosina citoplasmáticos) e na fosforilação da tirosina do substrato do RI (SRI-1) (33). Isto permite a associação do SRI-1 com outros reguladores a jusante, como a fosfatidilinositol-3-cinase (PI3-K), pertencente a uma família heterogénea de cinases lipídicas (1,33). Esta cinase contém uma unidade reguladora, p85, tendo um papel crítico na regulação intracelular da glucose (1,33). A PI3-K, conseqüentemente, fosforila o fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) a

fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) (1). O PIP3 ativa, de seguida, a Akt2, uma serina/treonina cinase, o que leva à translocação do transportador da glucose, GLUT-4, para a membrana citoplasmática, promovendo a entrada de glucose na célula (1,33).

Existem outros mecanismos que estão envolvidos na sinalização da insulina, por ativarem ou inibirem o SRI-1 (**Figura 1**): a adiponectina, uma adipocina descrita por estar envolvida na regulação dos níveis de glucose, metabolismo lipídico e sensibilidade à insulina, ativa o SRI-1 através da proteína cinase ativada pela AMP (AMPK) (1,34); contrariamente, citocinas pró-inflamatórias (como o $TNF\alpha$, IL-6 e IL-1 β) ativam a proteína cinase C (PKC) via inibidor da kappa B ($I\kappa B$) cinase (IKK), que inibe o SRI-1 (1).

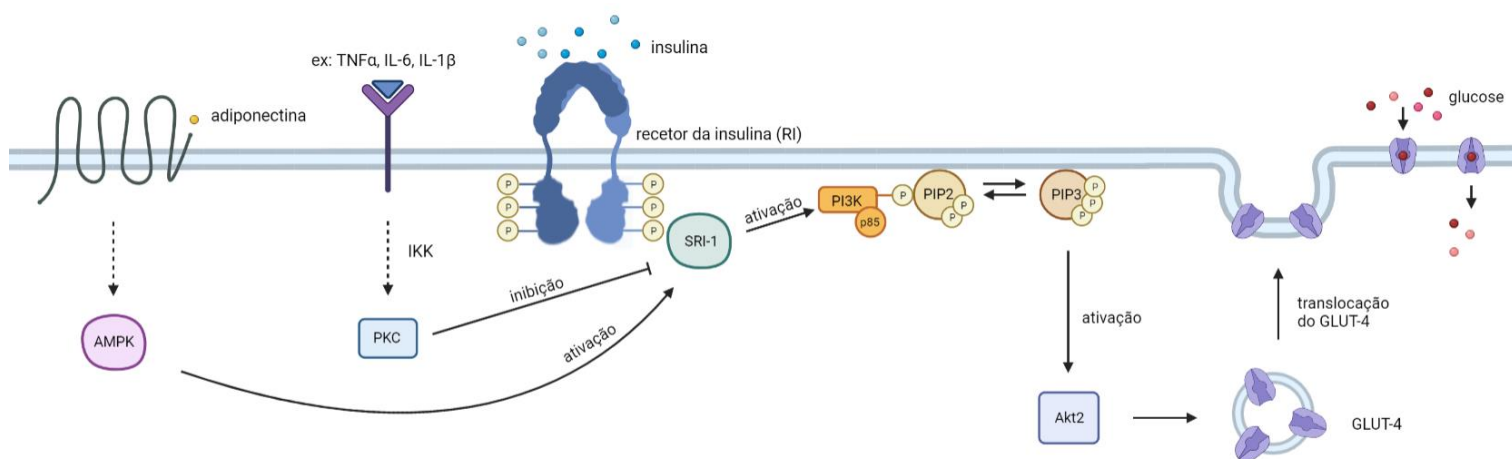


Figura 1 - Esquema simplificado da sinalização da insulina. Adaptado de Plows et al., 2018, *International Journal of Molecular Sciences*. (1). (Figura criada com BioRender.com).

Apesar da quantidade de RI na DG não ser geralmente afetada, foram descritas alterações na expressão e/ou fosforilação de certos reguladores da sinalização, como, por exemplo, SRI-1, PI3K ou GLUT-4, o que pode causar uma diminuição da sinalização da insulina em mulheres com esta patologia (1,3).

2.4.3 Resistência à insulina na gravidez

A resistência à insulina surge quando existe uma resposta defeituosa à mesma pelos tecidos-alvo, e a hiperglicemia resultante é acompanhada de um aumento compensatório na produção de insulina pelas células β (1,35). A nível molecular, resulta de uma falha na sinalização da insulina (1,33). Apesar de haver recetores de insulina

em vários tipos de células somáticas, o papel da insulina é medido diretamente nos efeitos a nível da homeostase da glucose nos tecidos-alvo, principalmente no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo (1,2,13,35). A nível do fígado, a insulina ativa a síntese de glicogénio; no músculo esquelético, promove a utilização e o armazenamento da glucose ao promover o seu transporte e a síntese de glicogénio; e, no tecido adiposo, inibe a lipólise e estimula o transporte da glucose e a lipogénese (1,2,13,35).

A sensibilidade à insulina é normal (ou até maior que o normal) durante o primeiro trimestre da gravidez, de forma a promover o armazenamento de glucose e satisfazer os requisitos energéticos do final da gravidez (1). À medida que a gravidez progride, há uma diminuição de 50-60% desta sensibilidade, promovida pelo aumento da secreção de hormonas locais e placentárias, incluindo estrogénios, progesterona, leptina, cortisol, hormona lactogenoplacentária (hPL), hormona do crescimento placentário (hPGH), entre outras (1,13,27,31,32). Em mulheres com uma tolerância normal à glucose, as alterações à diminuição da sensibilidade da insulina são compensadas por um aumento da libertação desta hormona, restabelecendo-se o estado de normoglicémia e o equilíbrio entre a sua necessidade e a sua libertação; o mesmo não acontece em mulheres com DG (1,22,27).

2.4.4 Disfunção das células β

A função principal das células β do pâncreas é sintetizar, armazenar e secretar insulina em resposta à concentração de glucose (1). Na gravidez, a resistência à insulina está associada, conseqüentemente, com a hipertrofia, hiperfuncionamento e hiperplasia destas células (1,31,36). É bastante provável que estas alterações sejam impulsionadas e mantidas por hormonas associadas à gestação, devido ao facto da sensibilidade materna à insulina regressar aos valores pré-gravidez dias depois do nascimento do bebé (1,27,31,36).

Fatores de risco como obesidade, aumento excessivo de peso na gravidez, bem como outros fatores de pré-disposição genéticos podem prejudicar as adaptações nas células β (1,2,27,37). A incapacidade de adaptação aos níveis de insulina, resultante da disfunção das células β , pode desencadear hiperglicemia e DG (1,2,27,31,37). Na **Figura 2** encontra-se representada esquematicamente as diferenças a nível do

funcionamento das células β e a sensibilidade periférica à insulina, bem como o seu efeito na glicémia entre uma gravidez normal e numa gravidez com DG (1).

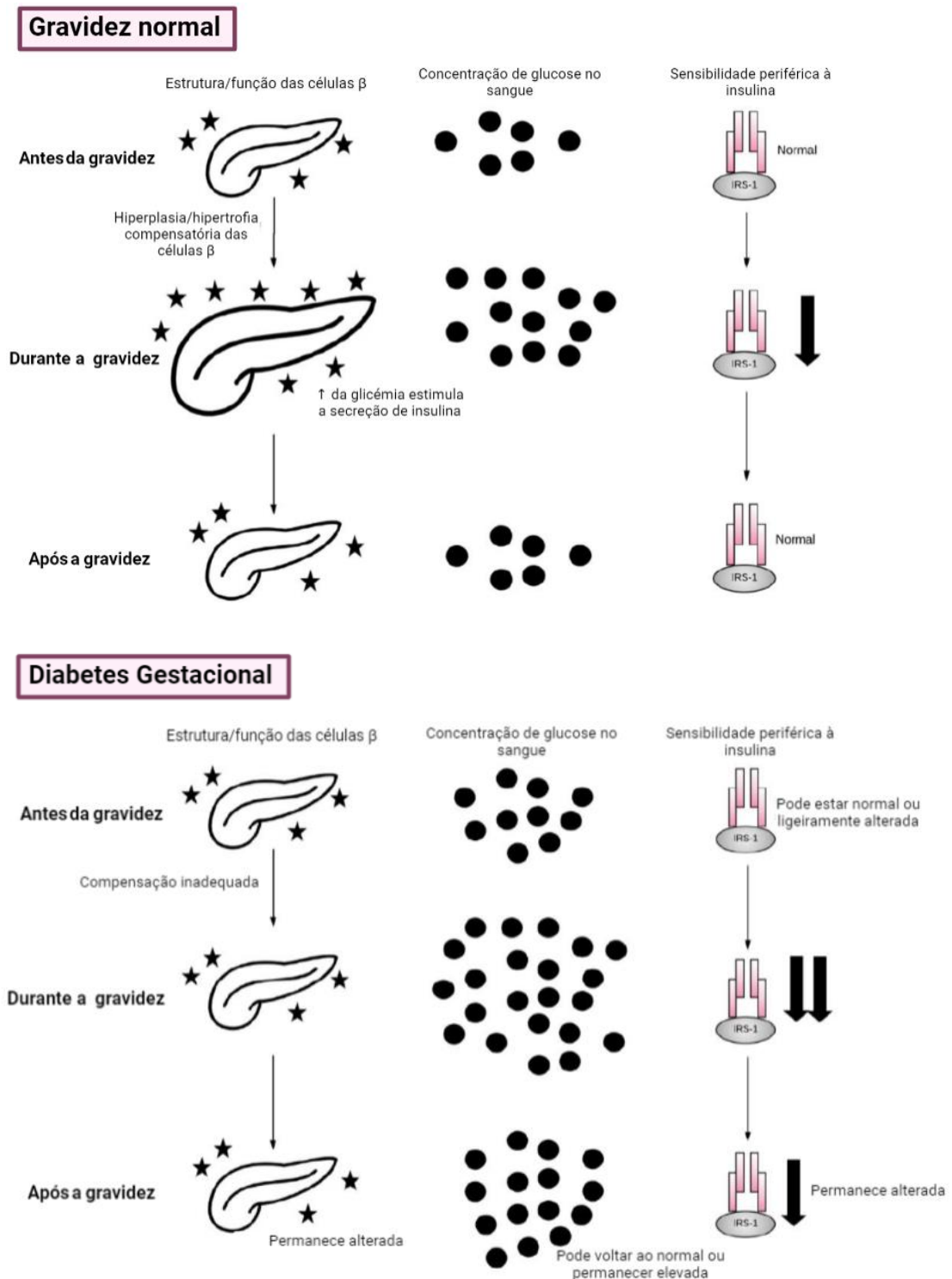


Figura 2 - Representação das diferenças a nível de células β , glicémia e sensibilidade à insulina entre uma gravidez normal e com DG. Adaptado de Plows et al., 2018, *International Journal of Molecular Sciences*. (1)

2.4.5 Hormonas associadas a modificações na ação e secreção de insulina

Como referido anteriormente, a produção de hormonas e o crescimento da unidade fetoplacentária contribuem para as modificações nas células β , por induzirem resistência à insulina (1,27,31,36). A etiologia da DG está associada a uma desregulação destas hormonas, favorecendo o efeito daquelas que interferem com a sensibilidade à insulina (28).

2.4.5.1 Estrogénio e progesterona

As concentrações de estrogénio e a progesterona aumentam durante a gravidez (31). O estrogénio diminui a sensibilidade à insulina, aumentando a sua biossíntese e consequente ligação (31,32); a progesterona está envolvida na aquisição de glucose, diminuindo a translocação do GLUT-4 e a entrada de glucose na célula, e na supressão de insulina, ao induzir a gluconeogénese hepática (31,32). A desregulação destas hormonas pode estar relacionada com o desenvolvimento de DG (28).

2.4.5.2 Hormona lactogenoplacentária, prolactina, hormona do crescimento e hormona do crescimento placentário

A hPL é considerada a principal hormona indutora de diabetes sintetizada pela unidade fetoplacentária (38). Apesar desta hormona estar apenas presente nas células do tecido placentário, tem um papel importante na regulação das adaptações metabólicas da mãe e do feto ao longo da gravidez (32,38,39). Ao estar aumentada durante a gravidez, promove um estado de resistência à insulina, aumentando os níveis de glucose no sangue, o que favorece o fornecimento de substratos energéticos ao feto (39). De forma a proporcionar outra fonte de energia para a mãe, esta hormona estimula a lipólise, resultando num aumento de ácidos gordos livres em circulação (32,38). A hPL é da mesma família que a prolactina e a hormona do crescimento (GH), sendo que esta última é substituída gradualmente pela hPGH durante a gravidez (27,39).

Durante a gravidez, a elevação dos níveis de hPL e prolactina promove a ligação destas ao recetor da prolactina nas células β , desencadeando a sua proliferação e crescimento (36,38,39). Mesmo assim, estudos recentes demonstraram que não há diferenças nos níveis destas hormonas em mulheres com DG quando comparadas com

mulheres saudáveis (38,40,41). Por ser uma doença bastante complexa, influenciada por vários fatores, ainda não se conseguiu estabelecer uma relação causal entre o desenvolvimento de DG com a secreção de hPL e prolactina (38,40,41). Apesar disso, os níveis destas hormonas estão aumentados em mulheres com diabetes pré-existente, enfatizando que fatores como obesidade e história familiar de diabetes podem ser fatores preditivos de DG (38,41).

A GH, associada ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), é responsável pelo crescimento (42). Este sistema sofre alterações ao longo da gestação, com a substituição da GH pela hPGH (42). A hPGH é secretada continuamente pela placenta, em contraste com a secreção pulsátil da GH (27,32,42,43). A hPGH estimula a gluconeogénese e lipólise, de forma a garantir nutrientes para o feto bem como o seu crescimento (27,32,43). Ao induzir os níveis do IGF-1, a hPGH pode estar associada ao desenvolvimento de resistência à insulina na DG (27,43,44).

2.4.5.3 Stress oxidativo e hormonas induzidas pelo stress

A gravidez está associada a um aumento de suscetibilidade ao stress oxidativo, devido à alta exigência de energia, elevada utilização de oxigénio e produção excessiva de espécies reativas de oxigénio (ROS) (45,46). O stress oxidativo é caracterizado como o desequilíbrio entre a produção e acumulação de ROS e a capacidade do organismo de as eliminar, podendo estar implicado na fisiopatologia da DG: vários estudos sugerem que o stress oxidativo é um dos mecanismos por trás da resistência à insulina, aumentando o risco de hiperglicemia (1,46,47). As ROS interferem com o SRI-1 e com o GLUT-4, inibindo a entrada de glucose mediada pela insulina nas células, e diminuem a síntese de glicogénio no músculo e fígado (1). Citocinas pró-inflamatórias, como o TNF α e a IL-6 aumentam a expressão e ativação de precursores de outras ROS, contribuindo também para o stress oxidativo, para além de inibirem o SRI-1 (1,46).

Hormonas induzidas pelo stress, como o cortisol, glucagon, adrenalina e noradrenalina, estão mais elevadas em mulheres com DG, como possível resposta de adaptação ao aumento de stress (45). Por ser um glucocorticóide, o cortisol induz resistência à insulina no músculo esquelético, ao inativar o SRI-1 (23,48).

2.4.5.4 Leptina e adiponectina

Existem evidências que adipocitocinas, que incluem a leptina e a adiponectina, estão envolvidas no metabolismo da glucose (49,50).

A leptina é uma hormona libertada pelos adipócitos e atua nos recetores do hipotálamo com o intuito de diminuir a ingestão de alimentos e aumentar o consumo de energia (49,51). É produzida em vários órgãos, incluindo o estômago, intestino e placenta (51). Em mulheres grávidas com alterações nas reservas de gordura e no metabolismo da glucose no início da gestação, os níveis de leptina estão acima do normal, o que pode ser preditivo de DG numa fase mais avançada da gravidez (49,51). Alguns estudos ilustram que a insulina induz a expressão de leptina, e os seus níveis elevados estão relacionados positivamente com a resistência à insulina (49,51,52). De facto, foi observado a sobre expressão de leptina na placenta de mulheres com DG, quando comparadas com mulheres saudáveis (52).

A adiponectina facilita a atividade do SRI-1 ao ativar a AMPK, contribuindo para o aumento da sensibilidade à insulina ao estimular sua libertação (1,50). Apesar da função desta hormona ainda não estar completamente estabelecida, verificou-se que os seus níveis são inversamente proporcionais à massa de tecido adiposo (1,50). A adiponectina constitui, portanto, um fator de risco para o desenvolvimento da DG, especialmente se acompanhada de obesidade (1,50).

Na **Tabela 1** encontra-se resumido os efeitos das principais hormonas e as suas implicações na fisiopatologia da DG (31,32,39,42,45,51,52).

Tabela 1 - Hormonas associadas a modificações na ação e secreção de insulina na gravidez.

| Hormonas | Efeitos |
|-------------------------|---|
| Estrogénio | <p>↑ biossíntese da insulina</p> <p>↑ ligação da insulina</p> |
| Progesterona | <p>↓ ligação da glucose</p> <p>↓ transporte da glucose</p> <p>↑ gluconeogénese</p> |
| hPL e prolactina | <p>↑ células β</p> <p>↑ secreção de insulina</p> <p>↑ lipólise</p> <p>↑ resistência à insulina</p> |
| GH e hPGH | <p>↑ resistência à insulina</p> <p>↑ gluconeogénese</p> <p>↑ lipólise</p> |
| Cortisol | <p>↑ resistência à insulina</p> <p>↓ SRI-1</p> |
| Glucagon | <p>↑ resistência à insulina</p> |
| Leptina | <p>↑ resistência à insulina</p> |
| Adiponectina | <p>↑ sensibilidade à insulina</p> |

2.5 Repercussões da Diabetes Gestacional na saúde da mãe e filho

2.5.1 Complicações na saúde da mãe

A DG aumenta o risco de desenvolvimento de vários problemas na saúde materna, a curto e a longo prazo (1,4,8,22). A hiperglicemia característica da DG pode

comprometer o funcionamento das células endoteliais, resultando em disfunção vascular associada a hipertensão (4). De facto, há uma maior incidência de hipertensão durante a gravidez e no período de pós-parto em mulheres com DG, aumentando, conseqüentemente, o risco para outras complicações associadas como pré-eclâmpsia ou outras vasculopatias (1,4,28). Outras complicações a curto prazo incluem hemorragias e o parto prematuro ou induzido (1,4).

Apesar da hiperglicemia observada durante a gravidez após diagnóstico de DG se resolver após o parto, a resistência à insulina e disfunção nas células β podem ser observadas durante mais tempo em mulheres que tiveram DG (4,13,28). Devido a isto, o risco de desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* tipo 2 e síndrome metabólica em mulheres diagnosticadas com DG é elevado nos primeiros 5 anos, aumentando ao longo da vida (1,4,13,22,28). Estas mulheres têm também o risco aumentado de desenvolver DG numa gravidez subsequente (1,4,11,13,28). Para além dos efeitos metabólicos, conseguiu-se estabelecer a relação entre a DG e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e nefropatias a longo prazo (28,53). Este risco depende de fatores genéticos e ambientais, bem como do estilo de vida (11).

2.5.2 Complicações na saúde do feto e recém-nascido

A placenta é um órgão multifuncional responsável pelo transporte de nutrientes da mãe para o feto e pela síntese de hormonas e fatores de crescimento que ajudam na adaptação à gravidez (1,23,54). Por ser a barreira entre o ambiente materno e fetal, a placenta está exposta às alterações metabólicas maternas resultantes da DG, comprometendo o seu desenvolvimento e funções (1,54). Estas mudanças podem ter impacto no transporte da glucose, aminoácidos e lípidos, trazendo conseqüências para o desenvolvimento e crescimento do feto (1,23,54).

O feto em desenvolvimento não consegue produzir glucose, estando dependente da que chega à placenta pela circulação materna (1,4,13). Sendo a glucose materna a principal fonte de energia, esta consegue atravessar a placenta de forma a estar o mais disponível possível para a unidade feto-placentária (1). Devido à hiperglicemia materna, o gradiente de concentração favorece a entrada de glucose na placenta, havendo uma sobre expressão do transportador que promove este movimento, o GLUT-1, e havendo uma diminuição dos níveis do GLUT-4 (1,4,54). Contrariamente, a

insulina materna não atravessa a placenta: o aumento dos níveis de glicose, aminoácidos e ácidos gordos que chegam à circulação fetal resulta numa estimulação compensatória da produção de insulina e IGF-1 por parte do feto (1,4,13,28).

A hiperglicemia materna ao induzir a hiperglicemia fetal e consequente hiperinsulinismo é considerada a responsável pela maioria das complicações fetais associadas à DG (1,4,11,13,28). Ao estimularem o aumento da taxa metabólica, podem levar ao surgimento de hipóxia fetal (55). Os níveis aumentados de insulina materna estimulam a atividade do mTOR, um potente regulador do crescimento celular, que resulta num aumento da proliferação celular e transporte de nutrientes para o feto (4,54). Juntos, estes fatores podem levar ao aparecimento de anomalias congénitas (amplamente chamadas de embriopatia diabética) e aumento de peso e massa gorda (1,4,11,13,28,54).

A exposição ao ambiente anormal ao longo da gestação traz várias complicações para o recém-nascido no período neonatal (1,4,11,13,28,54). Após o parto, os recém-nascidos estão em risco de desenvolver hipoglicemia em resultado da paragem abrupta da fonte materna de glicose com a persistência da produção de níveis elevados de insulina, o que pode evoluir para lesões no neurodesenvolvimento se não for tratada (4,11,13,54,56,57). O armazenamento de nutrientes em excesso por parte do feto pode resultar em macrossomia (excesso de peso ao nascimento, igual ou superior a 4 kg) (4,11,13,54,57,58). Também se pode verificar situações de policitemia (produção excessiva de eritrócitos com aumento da hemoglobina e hematócrito), que pode resultar em isquémia ou necrose em órgãos vitais pelo aumento da viscosidade sanguínea (55,57). Consequentemente, e devido à imaturidade do metabolismo hepático a nível da conjugação e excreção da bilirrubina, estes recém-nascidos estão em maior risco de desenvolver icterícia (1,4,11,55,57).

Há um atraso da maturação da função cardiorrespiratória em filhos de mães com DG: a hiperinsulinémia em conjunto com a policitemia provoca um aumento da hipertensão pulmonar nestas crianças, podendo complicar-se para a Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA); similarmente, observou-se casos de cardiomiopatias como hipertrofia do septo interventricular com obstrução do fluxo sanguíneo no ventrículo esquerdo (8,54,57,58).

Outras complicações incluem hipocalcemia, hipomagnesemia e trauma de parto, como a distocia de ombros (emergência obstétrica que leva ao parto prematuro) (4,11,13,54,57,58). Na **Figura 3** encontra-se esquematizado os principais efeitos a curto prazo da DG no feto e recém-nascido.

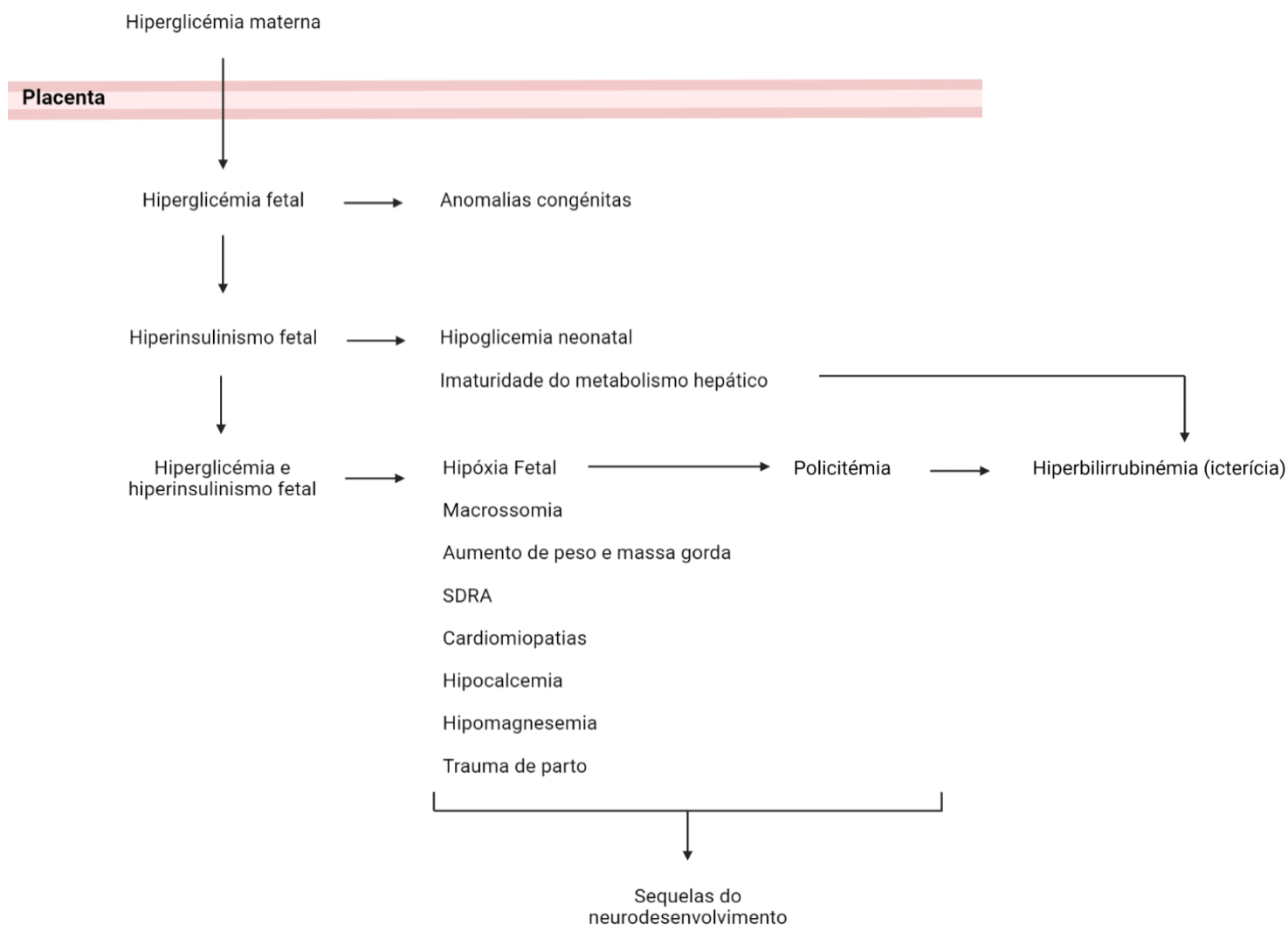


Figura 3 - Principais consequências a curto prazo da DG no feto e recém-nascido. Adaptado de Almeida *et al.*, 2017, Revista Portuguesa de Diabetes. (11) (Figura criada com BioRender.com).

2.5.3 Complicações na saúde ao longo da infância e idade adulta

Todas as complicações fetais e neonatais em filhos de mães com DG vão contribuir para complicações a longo prazo na sua saúde (1,4,11,13). Vários estudos epidemiológicos demonstraram que a macrossomia, aumento da prevalência de hiperglicemia e resistência à insulina nestas crianças e adolescentes podem contribuir para o desenvolvimento de obesidade, dislipidemia, hipertensão e, eventualmente,

doenças cardiovasculares e Diabetes *Mellitus* tipo 2 (1,4,11,13,59). Um estudo longitudinal feito numa população de índios Pima nos Estados Unidos chegou à conclusão de que a hiperglicemia materna podia ainda levar a complicações nos filhos de mães com DG na fase adulta (4,43,55,60).

Para além de complicações metabólicas, as sequelas do desenvolvimento neuronal podem levar a riscos a longo prazo a nível da maturação cerebral, incluindo deficiências a nível do funcionamento motor, capacidade de atenção e aprendizagem e a nível de atividade (4,43,55,60–62). O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é uma neurotrofina com uma função crucial a nível da modulação da neurogénese e maturação das vias neuronais durante o neurodesenvolvimento (61,62). O período desde o desenvolvimento fetal até aos primeiros anos de vida é fundamental para determinar o desempenho ao longo da vida em vários domínios neuropsicológicos, sendo decisivo para o desenvolvimento cognitivo: é neste período que o BDNF vai ser expresso (55,61,62). Há uma hipótese que sugere que as deformações observadas em casos de embriopatia diabética podem estar relacionadas com a biossíntese insuficiente desta neurotrofina, associada ao fator de crescimento nervoso (NGF) no período mencionado, culminando em alterações no neuro desenvolvimento que chegam até à idade adulta (55,61,62).

2.6 Diagnóstico da Diabetes Gestacional

Os critérios de diagnóstico mais recomendados atualmente têm por base os resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) realizado em 2008 (63), em conformidade com os critérios da Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez (IADPSG), que constatou a existência de uma relação linear entre os valores de glicémia materna e as morbilidades materna, fetal e neonatal (18,64). Estes critérios têm sido também aceites por diversas autoridades científicas como a Organização Mundial de Saúde (OMS) (19), a *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (65) e a Associação Americana de Diabetes (ADA) (5,66). Em Portugal, foi aceite pela Direção-Geral da Saúde (DGS) e está em vigor desde 2011 (11,67):

- **Na primeira consulta pré-natal**, todas as grávidas devem ser submetidas a uma glicémia plasmática em jejum (de 8 a 12 horas):
 - Um valor ≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L) e < 126 mg/dL (7,0 mmol/L): diagnóstico de DG;
 - Um valor ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou um valor ocasional ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) seguido de confirmação: diagnóstico de Diabetes na Gravidez, que deve ser tratado e seguido como diabetes pré-existente;
 - Um valor < 92 mg/dL (5,1 mmol/L): reavaliar DG entre as 24-28 semanas de gestação, com uma prova de tolerância oral à glucose (PTOG) com 75g de glucose.
- **Após 24-28 semanas de gestação**, procede-se à realização da PTOG, que deve ser efetuada de manhã, após um jejum de 8 a 12 horas. A prova consiste na ingestão de uma solução contendo 75 g de glucose diluída em 300 mL de água. A prova deve ser feita após 3 dias de atividade física regular e de uma dieta não restritiva (com pelo menos 150 g de hidratos de carbono diários). Durante a prova a grávida deve manter-se em repouso. Fazem-se colheitas de sangue para determinação da glicémia plasmática às 0, 1h e 2h, pelo que é considerado diagnóstico de DG se os valores obtidos forem iguais ou superiores aos valores de referência presentes na **Tabela 2** (11).

Tabela 2 - Diagnóstico de DG baseado na PTOG (24-28 semanas).

| Hora | Glicémia plasmática mg/dL (mmol/L) | |
|------|------------------------------------|----------------------|
| | Normal | Diabetes Gestacional |
| 0 | < 92 (5,1) | 92-125 (5,1-6,9) |
| 1 | < 180 (10,0) | ≥ 180 (10,0) |
| 2 | < 153 (8,5) | 153-199 (8,5-10,9) |

Não é recomendado a realização da PTOG antes das 24 semanas de gravidez, devido à inconsistência dos resultados encontrados (11,67). Da mesma forma, a PTOG não deve ser repetida após as 28 semanas de gestação, a não ser que a grávida não tenha sido seguida anteriormente (11,67). No entanto, é encorajada a realização da glicémia em jejum por rotina, durante o primeiro trimestre da gravidez, tendo em conta que um

valor ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) permite o diagnóstico de DG neste período de tempo (11,67,68).

A PTOG também não deve ser efetuada a grávidas submetidas anteriormente a cirurgia bariátrica devido às alterações na absorção trazidas por esta, o que não permite validar os resultados obtidos após sobrecarga glucídica nestas mulheres (8,11,67). Nestes casos, outros métodos de diagnóstico alternativos estão descritos, como a autovigilância em ambulatório (em jejum e 1h pós-prandial) ou a monitorização contínua da glucose durante uma semana, entre as 24 e 28 semanas de gestação (8,11,67,69).

Apenas em mulheres grávidas com pré-diabetes ou em risco de desenvolver Diabetes *Mellitus* tipo 2 se aconselha medir a hemoglobina glicada (HbA1c) no segundo e terceiro trimestre da gravidez, e caso o valor seja superior a 6,5% deve ser interpretado como critério de diagnóstico de diabetes pré-existente (67,70).

2.6.1 Após diagnóstico de Diabetes Gestacional

Quando o diagnóstico de DG for feito, a grávida deve ser referenciada a uma Consulta Hospitalar de Medicina Materno-Fetal para a Diabetes, num Hospital de Apoio Perinatal (HAP) ou Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado (HAPD) (67). Nessa consulta, a grávida deve ser informada das implicações que este diagnóstico tem em si e no seu bebé, e receber aconselhamento de uma forma individualizada sobre modificações no seu estilo de vida e a possibilidade de iniciação de terapêutica farmacológica (8,67,70). A mulher deve ser também avisada da importância da consulta pré-concepcional caso pretenda voltar a engravidar (67).

No período pós-parto (6 a 8 semanas após o parto) é necessário fazer uma reclassificação da Diabetes, entrando-se mais em detalhe na **secção 4.4.4** (8,9,67,70). Na **Figura 4** encontra-se esquematizada uma árvore de decisão relativa ao diagnóstico e abordagem de tratamento da Diabetes em mulheres grávidas (11,67).

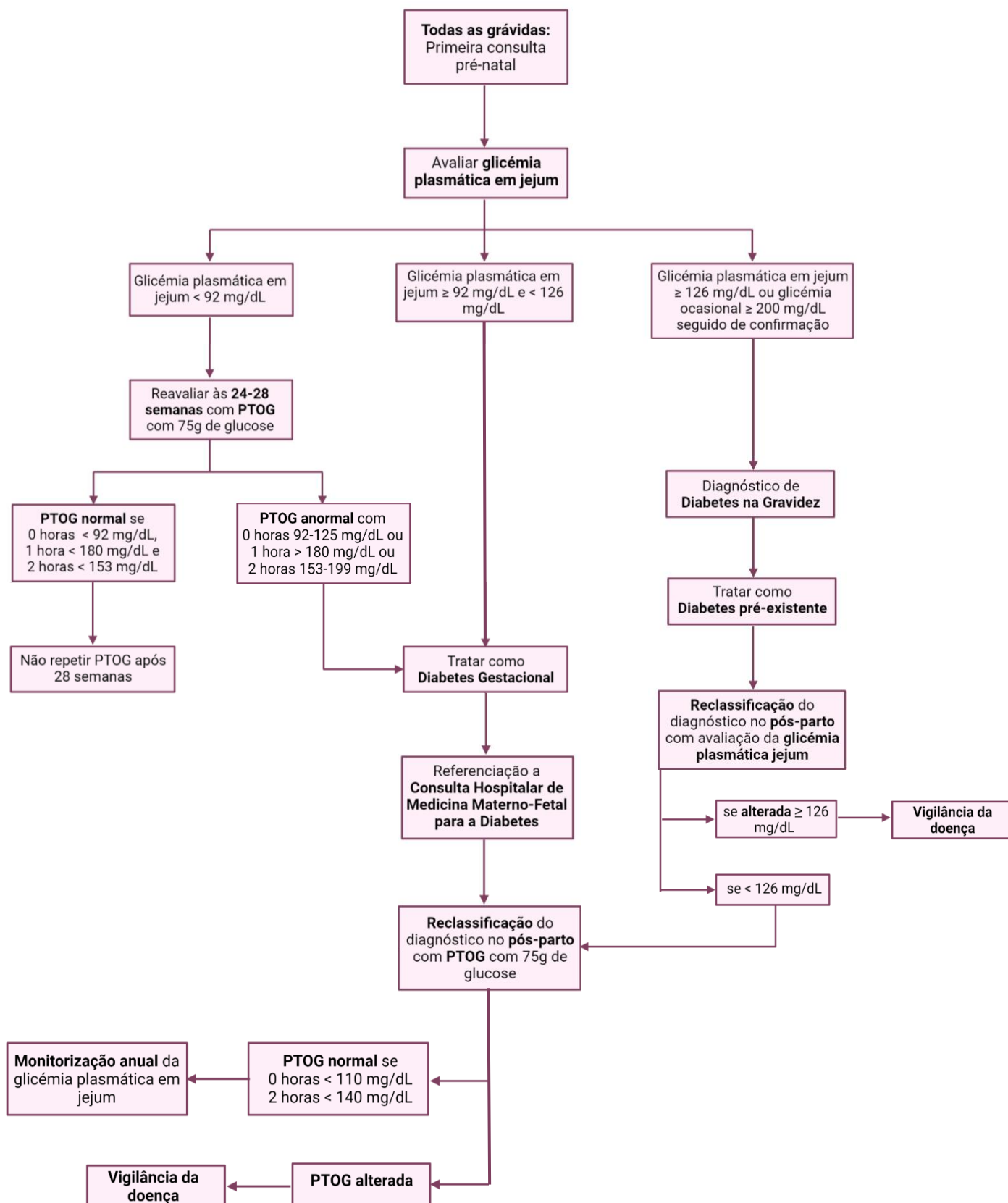


Figura 4 - Árvore de decisão para diagnóstico e abordagem de tratamento da Diabetes em mulheres grávidas. Adaptado de Norma da DGS, Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional, 2011 (67). (Esquema criado com BioRender.com).

3 Cuidados pré-natais

3.1 Cuidados pré-concepcionais

3.1.1 Educação da mãe

Os cuidados pré-concepcionais são de extrema relevância quando se planeia engravidar (9,66,67,71). Estes melhoram não só as consequências maternas da doença como também as fetais, e, para tal, é fundamental a educação da mulher relativamente à importância do controlo da glicémia antes da gravidez, autovigilância glicémica durante a gravidez, medicação e hábitos de vida saudáveis (66,67,72). A hiperglicemia, sendo teratogénica, pode levar a um risco acrescido de anomalias congénitas, caso a glicémia não esteja controlada nas primeiras semanas após a concepção, bem como outras complicações a longo prazo na saúde da mãe e criança (9). Quanto mais cedo for realizado o diagnóstico e iniciado o controlo glicémico, maior é o benefício para ambos (67,73).

Idealmente, de forma a que sejam tomadas decisões informadas para evitar a ocorrência de complicações, a educação neste sentido deve começar a ser feita numa consulta pré-concepcional em adolescentes e mulheres com potencial de desenvolvimento de DG, acrescentando o valor da contraceção a nível de prevenção de uma futura gravidez (9,66). No mesmo sentido, em mulheres com antecedentes de DG deve-se também reforçar estes valores, tendo em conta que a probabilidade de recorrência da doença varia entre 30-50% (67). No caso de mulheres com diabetes pré-existente que queiram engravidar, deve ser encorajado o uso de contraceção até que haja o controlo dos níveis de glicémia (70,72).

3.1.2 Controlo de peso e glicémia

Em mulheres com antecedentes de DG antes da concepção, é aconselhável a normalização ou redução do peso (dependendo do peso pré-gestacional) (9,67,68). Da mesma forma, a avaliação da situação metabólica com a medição da glicémia em jejum e/ou HbA1c, caso se justifique, é essencial para se controlar e diminuir a incidência da doença (9,67,68).

3.1.3 Suplementação com ácido fólico

A nível de cuidados pré-concepcionais também se pode incluir o início da suplementação com ácido fólico, associada a uma alimentação rica em folatos, devido à sua importância na prevenção de malformações do tubo neural do feto (9,74,75). A dose recomendada é de 400 µg por dia durante 4-12 semanas antes da gravidez e durante 8-12 semanas no decorrer do início da gravidez (9,74,75). No caso de mulheres com diabetes pré-existente, a dose de ácido fólico não deve ainda ultrapassar os 1 mg diários (9). Alguns estudos animais relataram que uma suplementação com ácido fólico em excesso pode levar ao aumento do armazenamento de lípidos, resultando em hiperlipidémia, sendo este um fator de risco para DG associado à síndrome metabólica (74). No caso de mulheres obesas ou mulheres que foram sujeitas a cirurgia bariátrica, a medição dos níveis de folato nos eritrócitos pode ser útil de forma a orientar o ajuste da dose correta de ácido fólico (9).

3.1.4 Controlo de complicações associadas à diabetes pré-existente

3.1.4.1 Retinopatia diabética

Em mulheres diagnosticadas com DG não é obrigatório o despiste de retinopatia diabética, por não haver um aumento do risco acrescido para o desenvolvimento desta complicação (76,77). Caso aconteça, é muito provável que não seja permanente nem muito severa, dando-se a sua regressão após o parto (76,77). No entanto, em mulheres diagnosticadas com diabetes pré-existente deve-se fazer um exame neste sentido, visto que se sabe que a gravidez pode levar à progressão desta complicação associada (76,77). Nestes casos, as mulheres que estejam a planear uma gravidez devem ser informadas do risco de desenvolvimento e/ou progressão da retinopatia diabética, e devem fazer exames oftalmológicos antes da conceção e durante o primeiro trimestre, sendo monitorizadas ao longo da gravidez e após o parto, de acordo com a progressão da doença (9,66,77).

Visto que a retinopatia diabética pode causar danos na visão durante a gravidez, deve-se manter uma vigilância mais apertada não só em mulheres que já tenham uma retinopatia mais avançada, como também em mulheres que não tenham um controlo glicémico adequado (9,77). Caso haja necessidade, a fotocoagulação a laser é o

tratamento compatível com a gravidez mais comum indicado para a retinopatia proliferativa ou não proliferativa (9,77).

3.1.4.2 Hipertensão

Pode haver o desenvolvimento de hipertensão ou pré-eclâmpsia durante a gravidez em mulheres com DG, apesar de ser mais comum em mulheres diagnosticadas com Diabetes pré-existente ou Diabetes na Gravidez, com uma incidência de 40-45% (9,77). O aumento do risco de hipertensão está associado com um baixo controlo glicémico e com um aumento da excreção de proteínas na urina (9). A pressão sistólica e diastólica recomendada em mulheres com hipertensão crónica e diabetes de forma a prevenir malformações fetais é de 120-160 mmHg e 80-105 mmHg, respetivamente (77). Aliás, um estudo feito em mulheres grávidas com hipertensão gestacional ou pré-existente (incluindo mulheres com DG) mostrou que manter um controlo apertado com o intuito de atingir uma pressão diastólica de 85 mmHg levou a uma redução das complicações respiratórias neonatais (78). Se for necessária terapêutica farmacológica para atingir este objetivo, os fármacos mais seguros e eficazes recomendados pelas diretrizes que podem também ser utilizados durante a gravidez são os bloqueadores dos canais de cálcio, como a nifedipina, os agonistas α_2 adrenérgicos, como a metildopa e a clonidina, ou os bloqueadores β , como o labetalol (9,66,77).

3.1.4.3 Doenças Cardiovasculares

Apesar de serem raras, o desenvolvimento de doenças cardiovasculares pode ocorrer em mulheres com diabetes, e está relacionado com uma alta mortalidade materna e fetal (9,77). No caso de mulheres que já tenham alguma doença conhecida, deve-se fazer a sua avaliação e aconselhamento acerca da significância dos riscos associados à gravidez (9). A nível de medicação, as estatinas e/ou fibratos devem ser descontinuados, visto que estes não estão recomendados durante a gravidez (9,66,77).

3.1.4.4 Nefropatia

Antes da conceção, as mulheres devem ser rastreadas para a presença de doença renal crónica (9). O desenvolvimento de nefropatia e a presença de albumina na urina

são indicadores de possíveis complicações maternas e fetais (9). Para além do controlo dos vários fatores mencionados anteriormente, que também influenciam a progressão da doença renal, pode-se medir o rácio albumina:creatinina na urina, apesar do procedimento mais comum ser o rácio proteína:creatinina na urina (medido diretamente ou em 24 horas) (70,77,79). As mulheres com nefropatia devem ser seguidas por uma equipa multidisciplinar antes e durante a gravidez (9,77,79). Durante a gravidez, deve-se monitorizar a creatinina sérica e, apesar da proteinúria aumentar durante o período de gestação, com uma taxa de filtração glomerular (TFG) normal e com a glicémia e pressão arterial controladas, não irá haver deterioração da função renal (9). No entanto, deve-se referenciar para um nefrologista caso a TFG atinja valores muito baixos ($< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (70,71). Apesar da decisão de suspender algum fármaco da classe dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA) depender da mulher e das alternativas farmacológicas disponíveis, estes devem ser descontinuados assim que a mulher ficar grávida, por não serem seguros para o feto (9).

3.2 Monitorização glicémica na gravidez

3.2.1 Objetivos glicémicos

Os objetivos glicémicos recomendados pelas várias diretrizes são (9,11,13,15,70):

- **Em jejum**, $< 95 \text{ mg/dL}$ ($5,3 \text{ mmol/L}$), e
- **1h após o início da refeição**, $< 140 \text{ mg/dL}$ ($7,8 \text{ mmol/L}$), ou
- **2h após o início da refeição**, $< 120 \text{ mg/dL}$ ($6,7 \text{ mmol/L}$).

Adicionalmente, os valores de glicémia em jejum têm de ser superiores a 70 mg/dL ($3,9 \text{ mmol/L}$), de forma a não se entrar numa situação de hipoglicemia.

Devido ao aumento da renovação dos glóbulos vermelhos durante a gravidez, os valores da HbA1c são ligeiramente menores quando comparando com mulheres não grávidas, pelo que a meta durante a gestação é atingir valores inferiores a 6% (13,66).

3.2.2 Autovigilância Glicémica

A autovigilância glicémica é fundamental para avaliar não só o perfil glicémico da grávida como também a necessidade de iniciar terapêutica farmacológica (9,11). As

mulheres com DG são encorajadas a realizar, no mínimo, 4 determinações de glicémia capilar diárias: em jejum e 1h após o início das três principais refeições (11,13). Se os valores de glicémia não estiverem controlados, pode ser pedido para a grávida efetuar medições adicionais, nomeadamente antes das refeições (11). Quando sob terapêutica farmacológica, devem ser feitas 4 ou mais determinações glicémicas, de acordo com o esquema terapêutico (11).

Se os objetivos glicémicos forem obtidos e mantidos ao longo de 2 semanas após o início das modificações no estilo de vida, as mulheres com DG podem reduzir a frequência das medições glicémicas no período pré e pós-prandial, de diariamente para duas vezes por semana, desde que os valores estejam dentro dos valores de referência (13). Tendo isto em consideração, a autovigilância glicémica e a monitorização contínua da glucose são duas ferramentas muito úteis, com evidência de que usadas em conjunto têm influência nas complicações materno-fetais (66).

3.2.3 Monitorização contínua da glucose

A monitorização contínua da glucose pode ser utilizada adjunta à autovigilância glicémica de forma a medir a glicémia no período pré e pós-prandial (66). As flutuações na glicémia, nomeadamente durante a noite, são um fator de risco em mulheres com DG e trazem repercussões para a mãe e feto, tornando-se uma mais valia o controlo contínuo da sua variação (80).

O sistema de monitorização contínua de glucose (**Figura 5**) é constituído por um sensor percutâneo, colocado geralmente na barriga ou no braço, associado a um transmissor que transmite e exhibe os resultados (81,82). Este sistema tem como base a medição da glucose no fluido intersticial através de um método eletroquímico, fazendo a correlação para o nível de glucose no sangue (81). Por essa razão, a medição pode não refletir diretamente os valores da glicémia naquele preciso momento, particularmente em situações onde há variações brusca da mesma, como no exercício físico ou após refeições (81).



Figura 5 - Sistema de monitorização contínua da glucose, constituído por um sensor percutâneo associado a um transmissor. (Adaptado de Alexandra Sifferlin, 2017, Time) (83)

O uso deste sistema pode ser particularmente útil nas fases iniciais da DG, com o objetivo de se conseguir identificar grupos de doentes que possam beneficiar de um acompanhamento mais próximo, para se estabelecer um tratamento farmacológico precoce de forma a minimizar o desenvolvimento de complicações maternas e fetais (81).

3.3 Opções terapêuticas

Os principais objetivos do tratamento da DG são a prevenção de complicações na gravidez e a macrosomia fetal (13). Para tal, as modificações passam primeiramente por alterações no estilo de vida, atingidas através de mudanças na dieta e atividade física, de forma a minimizar elevações na glucose no período pós-prandial (11,13,15). Caso não seja suficiente atuar desta forma, é necessário implementar terapêutica farmacológica (13,15).

3.3.1 Terapêutica não farmacológica

As medidas não farmacológicas, sendo a primeira abordagem do tratamento da DG, devem ser iniciadas rapidamente após o diagnóstico e mantidas ao longo da gestação (13,66). Estas medidas são suficientes para controlar os valores glicémicos em 70-85% dos casos (13).

O aconselhamento nutricional é recomendado para todas as mulheres com DG e tem como objetivo alcançar a normoglicemia e prevenir a cetoacidose, com uma ingestão de calorias adequada para controlar o ganho de peso ao longo da gravidez e para garantir a saúde da mãe e do feto (66,73). É feito um plano alimentar personalizado, por nutricionistas (sempre que possível) ou dietistas, de acordo com o estado nutricional, antecedentes clínicos e hábitos alimentares e socioculturais da grávida (11). O plano alimentar deve ser equilibrado e o valor calórico do mesmo deve ter como base o IMC prévio à gravidez e o ganho ponderal durante a mesma (**Tabela 3**) (11,66,68). Alguns estudos em mulheres obesas sugerem que um ganho ponderal inferior ao recomendando é seguro e inclusive benéfico (11,68,84). Os hidratos de carbono/valor calórico total devem ser distribuídos ao longo do dia por três refeições principais e 2-3 intermédias (lanche a meio da manhã e 1-2 a meio da tarde, dependendo do intervalo entre o almoço e o jantar), para além de uma antes de deitar (11,13,68). A ceia deve conter preferencialmente hidratos de carbono complexos, de forma a evitar a hipoglicemia noturna e a cetose matinal (11,15,68). O valor calórico total deverá obedecer a uma distribuição de macronutrientes, de forma a que 50-55% correspondam aos hidratos de carbono (aporte mínimo de 175 g por dia), 30% a gorduras e 15-20% a proteínas (11,15,68). Este aporte calórico deve ser consistente, de forma a que não haja episódios de hiperglicemia e hipoglicemia (66). Na dieta da grávida, também se deve ter em consideração os micronutrientes fundamentais como os minerais (ferro, cálcio e iodo), vitaminas (ácido fólico, vitamina C e vitaminas lipossolúveis) e as fibras solúveis e insolúveis (11,68).

Tabela 3 – Ganho ponderal aconselhado durante a gravidez.

| IMC prévio à gravidez (kg/m²) | Ganho Ponderal Total (kg) | Ganho ponderal semanal no 2º e 3º trimestre (kg) |
|---|--------------------------------------|---|
| Baixo peso (< 18,5) | 12,5-18 | 0,51 |
| Normal (18,5-24,9) | 11,5-16 | 0,42 |
| Excesso de peso (25,0-29,9) | 7-11,5 | 0,28 |
| Obesidade (≥ 30,0) | 5-9 | 0,22 |

Para além disto, a ingestão de água deverá ser recomendada e as bebidas alcoólicas deverão ser desaconselhadas (11,68). O exercício físico regular deve ser estimulado, preferencialmente a marcha, durante pelo menos 30 minutos diários e, se possível, no período pós-prandial (11,68).

3.3.2 Terapêutica farmacológica

Se os objetivos glicémicos não forem atingidos 1-2 semanas após a implementação da terapêutica não farmacológica, deve-se instituir medidas farmacológicas para o alcançar o controlo da DG, uma vez que não existe cura para a doença (11,13,15). No tratamento farmacológico podem ser consideradas duas vias de administração, a oral e injetável. A ADA considera a insulina como terapêutica de primeira linha, enquanto a FIGO considera que os antidiabéticos orais (ADO) podem ser usados como primeira abordagem farmacológica a curto prazo; caso não seja suficiente ou exista elevado risco de insucesso terapêutico, pode considerar-se a associação de insulina (65,66). A decisão terapêutica requer sempre uma análise individual de cada situação, com base nas vantagens e desvantagens do arsenal terapêutico.

3.3.2.1 Antidiabéticos Oraís

Ao longo dos anos, a terapêutica com ADO tem sido alvo de vários estudos, revelando-se uma opção segura e eficaz (11,65). O seu uso durante a gravidez não traz diferença, comparativamente à insulina, relativamente à evolução da gravidez e complicações neonatais (11,15). A implementação de ADO apresenta algumas vantagens em relação à insulina, como a facilidade de administração e maior satisfação da grávida, aumentando, assim, a sua adesão à terapêutica (11). A metformina e a glibenclamida são os ADO indicados para o tratamento da DG, sendo ambos classificados como categoria B de utilização na gravidez, apesar de não se conhecer a sua segurança a longo prazo (15).

A metformina pertence à classe farmacoterapêutica das biguanidas e o seu mecanismo de ação recai na inibição da gluconeogénese hepática e da absorção intestinal da glucose, enquanto aumenta a sua captação periférica, diminuindo deste modo a resistência à insulina (73,85). Apesar de não apresentar efeitos teratogénicos, a metformina atravessa livremente a placenta, o que faz com que a concentração materna

seja semelhante à concentração fetal (11,65). A dose administrada pode variar entre os 500 e 2500 mg por dia, consoante o efeito hipoglicemiante pretendido, e o pico da sua concentração plasmática ocorre 1-2 horas após a toma, devendo ser administrada durante ou após as refeições (11). Apesar de poder causar alguns sintomas gastrointestinais e poder diminuir a absorção da vitamina B12, vários estudos têm demonstrado um menor aumento do peso da grávida, sendo indicada para mulheres com elevado risco de hipoglicémia ou que necessitem de limitar o ganho de peso com a gestação (11,65,66).

A glibenclamida é uma sulfonilureia de segunda geração. Este fármaco provoca o encerramento do recetor dos canais de potássio nas membranas plasmáticas das células β pancreáticas, de forma a promover uma despolarização da membrana, com o consequente aumento da secreção de insulina e da sensibilidade dos tecidos periféricos à mesma (73). Sendo assim, a glibenclamida deve ser administrada preferencialmente 1 hora antes da refeição, numa dose entre 1,25 mg e 20 mg, pois este fármaco é mais eficaz na redução da glicémia pós-prandial do que na hiperglicemia em jejum (85). A passagem transplacentar da glibenclamida é variável, podendo as concentrações fetais variar entre 50% a 70% da concentração total materna (65,66,85). Song *et al.* conduziram um estudo que avaliou a eficácia e segurança da glibenclamida como tratamento para a DG em comparação à insulina, sendo que não houve diferenças a curto prazo a nível do controlo glicémico e complicações obstétricas. (86). No entanto, com este fármaco parece existir um maior risco de hipoglicemia neonatal (11,66,86).

Apesar de ainda faltar evidência da sua segurança a longo prazo, estudos demonstram que a metformina é tão eficaz quanto a insulina a nível de controlo glicémico, tendo mostrado resultados promissores a nível da prevenção de hipertensão gestacional e outras complicações neonatais (87). A glibenclamida mostrou-se inferior a estes dois fármacos neste aspeto, devido ao seu mecanismo de ação; de facto, a hipoglicemia neonatal e eventual macrosomia são resultado da secreção excessiva de insulina fetal, ao passo que a metformina possibilita o aumento da sensibilidade periférica à insulina sem causar hiperinsulinismo (65,85,87).

3.3.2.2 Insulina

Apesar da terapia com insulina trazer mais desconforto para a mulher, devido ao modo de administração, a insulina é uma alternativa eficaz e segura na gravidez por não atravessar a placenta (13,15,73). O tipo de esquema insulínico e o número de administrações variam de acordo com as necessidades individuais, controlo glicémico e estilo de vida (68,85). O número de administrações pode variar entre uma a várias por dia (68,85). Em mulheres com diabetes, as necessidades de insulina aumentam gradualmente ao longo da gravidez: cerca de 0,7 unidades/kg/dia no primeiro trimestre; 0,8 unidades/kg/dia a partir das 18 semanas; 0,9 unidades/kg/dia a partir das 26 semanas; 1,0 unidades/kg/dia a partir das 36 semanas até ao parto (65). Em alguns casos, doses mais baixas podem ser o suficiente e no caso de mulheres obesas pode ser necessário doses mais altas (15,65).

Atualmente, as preparações de insulina podem dividir-se em insulina humana e análogos de insulina humana (15,85,88). A classificação dos tipos de insulina depende do início e duração de ação, podendo ser de ação rápida, curta, intermédia ou longa/prolongada, tal como apresentado na **Tabela 4** (13,15,65,85,88). Em casos onde ambas a glicémia em jejum e a pós-prandial estão acima dos valores de referência, pode ser benéfico conjugar uma insulina de ação rápida com uma insulina de ação intermédia ou prolongada, de forma a estimular a secreção fisiológica da insulina ao longo do dia (65). Metade da dose diária pode ser administrada por uma insulina de longa duração e a outra metade por uma insulina de ação rápida, distribuída por 3 refeições, baseada na quantidade de carboidratos ingeridos (15).

Tabela 4 - Características das insulinas utilizadas no tratamento da DG.

| Tipo de insulina | Início de ação | Pico de ação | Duração de ação |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| <i>Ação rápida</i> | | | |
| Aspártico | 10-15 min | 30 min-2h | 3-5 h |
| Lispro | 10-15 min | 30-90 min | 3-5 h |
| <i>Ação curta</i> | | | |
| Regular (humana) | 30 min | 3 h | 6-8 h |

| | | | |
|------------------------------|-------|----------|---------|
| <i>Ação intermédia</i> | | | |
| NPH ¹ (humana) | 1-3 h | 4-8 h | 10-20 h |
| <i>Ação longa/prolongada</i> | | | |
| Detemir | 1-2 h | Sem pico | 14-24 h |
| Glargina | 1-2 h | Sem pico | 24 h |

¹NPH - *Neutral Protamine Hagedorn*; resulta da adição de protamina à insulina regular permitindo atrasar a sua absorção, de forma a aumentar a sua duração de ação.

O momento em que se atinge o pico das concentrações, contudo, é também um fator importante no momento da decisão clínica (65). A insulina regular humana e a NPH são amplamente usadas no tratamento da diabetes na gravidez, mas devido ao tempo que demoram a atingir o seu pico de ação acabam por não ser úteis no controlo da glicémia pós-prandial, e podem levar a hipoglicemia nas horas seguintes, especialmente à noite (13,15,65,85). Estas desvantagens podem ser ultrapassadas: o risco de hipoglicemia ao longo do dia é diminuído com o uso dos análogos de insulina de ação prolongada, como a detemir e glargina, e o uso de análogos de ação rápida, como a insulina aspártico e lispro, acabam por fornecer um maior controlo da glicémia pós-prandial, sem risco de desenvolvimento de hipoglicemia entre refeições (13,15,65,85).

3.4 Vigilância anteparto

A vigilância obstétrica pré-natal na DG é de uma responsabilidade extrema, devido a esta doença ser um fator de risco para diversas complicações maternas e fetais (9,11,70). Esta deve focar-se na redução de morbilidade materna e fetal, através da monitorização fetal anteparto e da decisão sobre o momento e tipo de parto (11). As consultas de vigilância na gravidez realizadas ao longo da gestação são fundamentais para este fim (9,11,70).

3.4.1 Organização e Recursos necessários nas Consultas de Vigilância

Tal como mencionado anteriormente, após diagnóstico de DG, a vigilância de saúde da grávida deve ser feita na Consulta de Medicina Materno-Fetal para a Diabetes

num HAP ou HAPD (67). Ambos têm capacidade para proporcionar assistência à gravidez, parto e recém-nascido, tendo os HAPD capacidade acrescida em casos de patologia rara ou de gravidez excepcional (89).

Caso surjam dificuldades a nível do controlo metabólico ou no caso de se detetarem complicações maternas ou fetais, deve-se encaminhar a grávida com DG em vigilância num HAP para um HAPD, onde deverá ser seguida até ao final da gravidez (67). É também nesta unidade que se deve assegurar o parto e a reclassificação da DG, 6 a 8 semanas após o parto (67). Para o melhor funcionamento das consultas referidas tanto nos HAP como nos HAPD, devem considerar-se para além dos recursos necessários ao acompanhamento da grávida e feto/recém-nascido, os recursos apresentados na **Tabela 5** (67):

Tabela 5 - Recursos necessários ao acompanhamento da grávida e criança.

| Recursos indispensáveis | Recursos desejáveis |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Obstetra; • Endocrinologista com treino em diabetologia; • Nutricionista/dietista; • Enfermeiro Especialista em Saúde Materna e Obstétrica com treino em diabetologia; • Pediatra. | <ul style="list-style-type: none"> • Psicólogo; • Assistente social. |

3.4.2 Vigilância Obstétrica

A vigilância pré-natal tem como objetivo otimizar o desenlace clínico em grávidas com DG, tendo em conta os seguintes fatores (11,90):

- Idade gestacional do diagnóstico;
- Controlo metabólico;
- Tipo de terapêutica instituída;
- Alterações no crescimento fetal;
- Alterações da quantidade de líquido amniótico;

- Existência de comorbilidades.

Estes princípios permitem detetar prematuramente situações de maior risco perinatal, tais como hipóxia fetal, anomalias no crescimento e alterações do volume de líquido amniótico (11,90). Mesmo assim é de frisar que nenhuma técnica de avaliação do bem-estar fetal será efetiva sem um controlo glicémico adequado por parte da mãe (11).

A organização da vigilância materna e fetal difere dependendo da altura em que foi feito o diagnóstico (**Tabela 6**) (11,70,90,91). Quando o diagnóstico é feito no 1º trimestre, a grávida é acompanhada desde o início da gestação, conseguindo-se transmitir desde cedo informação, educação e aconselhamento acerca da doença, podendo mais facilmente resultar no desenvolvimento de hábitos saudáveis e no controlo da doença sem ser necessário terapia farmacológica (11,70,90). Mesmo assim, quando o diagnóstico é feito no 2º trimestre, o esquema de vigilância não será prejudicado. Ambos os casos terão direito a consultas pré-natais e exames complementares de forma a garantir o correto desenvolvimento e tamanho do feto (70,90,91). Especificamente na avaliação ecográfica no 3º trimestre, deve-se considerar, para além do peso estimado, a existência de uma discrepância entre o perímetro cefálico e abdominal, sendo um sinal ecográfico de mau controlo metabólico se for superior a 50 mm (11). Mesmo assim, a monitorização do crescimento fetal está associada a uma margem de erro de 15%, tornando-se importante aumentar a frequência de repetição deste exame ao longo do último trimestre (11,65). A avaliação do perfil biofísico fetal e fluxometria devem ser consideradas entre as 32 e 34 semanas em mulheres sob terapia farmacológica com um baixo controlo glicémico (15,90).

Tabela 6 - Vigilância anteparto na DG.

| | |
|--|--|
| Diagnóstico de DG no 1º trimestre | <i>1º trimestre</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Educação da grávida; • Controlo de comorbilidades; • Consulta mensal de obstetrícia; • Realização dos exames indicados a todas as grávidas entre as 9 e as 13 semanas e 6 dias; • Monitorização. |

| | |
|---|---|
| | <p style="text-align: center;"><i>2º trimestre</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulta mensal de obstetrícia; • Realização de ecografia morfológica entre as 20 e 22 semanas, direcionada para a área cardíaca; • Realização de ecocardiografia fetal entre as 20 e 24 semanas em casos de difícil controlo metabólico e em situações em que se estabeleceu terapêutica farmacológica antes das 20 semanas; • Realização de ecografia fetal por volta das 28 semanas para avaliação do crescimento fetal e do líquido amniótico. |
| <p style="text-align: center;">Diagnóstico de DG no 2º trimestre</p> | <p style="text-align: center;"><i>3º trimestre</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Realização de consultas pré-natais de 2 a 4 semanas até às 36-37 semanas, dependendo de cada caso, e depois semanalmente; • Avaliação ecográfica a cada 4 a 6 semanas; • A cardiotocografia deverá ser realizada no fim da gravidez caso haja um bom controlo metabólico e sem terapêutica farmacológica; • Caso haja alterações do crescimento fetal, o perfil biofísico fetal e a fluxometria devem ser considerados, com uma periodicidade variável dependendo de cada caso. |

3.5 Papel do farmacêutico

Sendo o profissional de saúde mais acessível à população, o farmacêutico tem um papel vital na equipa multidisciplinar no que toca à monitorização da mulher com DG. Os farmacêuticos, com a sua versatilidade, têm a oportunidade de não só contribuir na tomada de decisões farmacoterapêuticas, a nível hospitalar, em colaboração com o médico obstetra, como também de instruir sobre modificações no estilo de vida, autovigilância da glicémia, terapia medicamentosa e sobre a correta administração de insulina, se aplicável, a nível da farmácia comunitária, devido à sua proximidade e disponibilidade para com as doentes (92).

4 Parto e pós-parto

4.1 Indução e via do parto

Uma das questões mais controversas é a altura ideal para terminar o parto, visto que é uma decisão baseada na melhor relação benefício-risco para a criança (11,65,90). Por um lado, a hiperglicemia materna e a macrosomia estão associadas a um risco aumentado de morte fetal intrauterina e outros problemas, como a distocia de ombros e lesões no plexo braquial (11,12,65,91). Por outro, podem ocorrer anomalias na duração do trabalho de parto e induções falhadas, ou ainda induções prematuras, que por si só já trazem complicações, estando estas acrescidas em filhos de mães diabéticas (11,91,93). O índice de *Bishop* é um parâmetro que analisa a dilatação, consistência, e posição do colo do útero, bem como a posição da cabeça fetal através de um exame digital vaginal, o que pode ser útil neste caso (94). Adicionalmente, a existência de certos fatores de risco, como a idade materna superior a 40 anos, obesidade, antecedentes de complicações obstétricas e outras comorbilidades tornam o término do parto uma decisão individualizada (11).

Tendo isso em consideração, nas grávidas com bom controlo glicémico e metabólico e sem alterações do crescimento fetal e/ou líquido amniótico, a gestação não deverá ultrapassar as 40 semanas e 6 dias (11,65,70,90,91). A partir desta altura, deve-se induzir o parto por via vaginal ou cesariana (70). Nas restantes grávidas, com difícil controlo, alterações e na presença de outras complicações obstétricas, o término da gestação não deverá ultrapassar as 39 semanas e 6 dias (11,65,90).

Sempre que possível, deve-se considerar a via vaginal como via preferencial do parto (11). No entanto, em mulheres com DG, na presença de outros fatores, como uma estimativa ponderal fetal superior a 4,5 kg, uma discrepância entre o perímetro abdominal e cefálico superior a 50 mm e um perímetro abdominal superior ao percentil 95, torna-se elegível o parto por cesariana (65,90). Caso a grávida nestes casos entre em trabalho de parto espontâneo, o parto vaginal, incluindo o parto instrumentado, deve estar limitado às situações de boa progressão do mesmo. O trabalho de parto, espontâneo ou induzido, deve evoluir sob monitorização fetal contínua (11).

4.2 Controlo glicémico materno

A manutenção da normoglicémia é de extrema importância durante o parto, de forma a minimizar os riscos de hipoglicemia ou acidose no recém-nascido (90,91). Durante o trabalho de parto, a concentração de glucose no sangue materno, e consequentemente fetal, aumentam em resposta à secreção de hormonas de stress (95). Os valores de glicémia devem ser monitorizados a cada 2 horas de trabalho de parto ativo (90,96,97). Os protocolos existentes relativos ao controlo glicémico durante o parto têm como objetivo a manutenção dos níveis de glicémia entre os 70 e 110 mg/dL, procedendo-se à administração de dextrose a 5% ou de insulina, respetivamente (11,90,97).

É comum que em certos casos de mulheres tratadas com insulina seja necessária uma dose menor à usual no dia do parto (90). Nos casos em que a cesariana é planeada, é sempre preferível realizar o procedimento de manhã: a doente toma a sua dose noturna de insulina de ação intermédia no dia anterior, interrompendo a dose na manhã do parto; caso a cirurgia seja adiada, aplica-se uma terapêutica, recorrendo a uma infusão com um terço da dose matinal de insulina de ação intermédia e com dextrose a 5%, de forma a evitar cetose (96). Neste seguimento, mulheres tratadas com ADO devem suspender no dia de parto a terapêutica oral que foi prescrita durante a gravidez, visto que esta não é aconselhada (8,11,90,97). As mulheres com DG controlada sem intervenções farmacológicas raramente necessitam de insulina durante o parto (90).

No pós-parto, a necessidade de insulina diminui drasticamente, mas mesmo assim é necessário manter a monitorização da glicémia, especialmente antes das refeições e antes de dormir (8,96). Se a glicémia em mulheres sem terapêutica farmacológica prévia for menor que 120 mg/dL em 3 determinações sucessivas, pode-se suspender as pesquisas de glicémia (11). Se a glicémia for superior a 200 mg/dL ou superior a 140 mg/dL em mulheres com terapêutica farmacológica prévia, deve-se contactar o médico para proceder à instituição de terapêutica de base, e proceder à administração de insulina numa dose inferior à requerida na gravidez (8,11).

4.3 Cuidados neonatais

Com uma boa prática obstétrica e com uma conduta neonatal adequada, a maioria dos recém-nascidos de mães com DG tem um percurso perinatal sem incidentes (11). Em primeiro lugar, deve-se promover o contacto pele-pele com a mãe e encorajar a alimentação precoce do recém-nascido: a primeira alimentação deve ser feita nos primeiros 30 minutos e a partir daí em intervalos regulares de 2 a 3 horas (11,98).

Assim que o cordão umbilical é cortado, o mesmo acontece com o fornecimento materno de glucose para o feto, e as concentrações neonatais de glucose chegam ao seu valor mínimo 1-2h após o parto (95). Os neonatos nascidos de mães com um pobre controlo glicémico estão ainda mais suscetíveis ao desenvolvimento de hipoglicemia severa, devido à hiperplasia do pâncreas secundária ao desenvolvimento de hiperinsulinémia; mesmo com um controlo apertado da glicémia no pós-parto é difícil de prevenir, pois os altos níveis de insulina foram mantidos durante um longo período de tempo, como resposta à hiperglicemia materna (96,98). Deve-se medir a glicémia assim que se observarem sinais clínicos de hipoglicemia, mas, na ausência de sinais clínicos, a medição da glicémia deve ser feita entre a primeira e a segunda alimentação, e depois a cada 3-4 horas (95,98). Se forem medidos dois valores consecutivos acima de 0,45 g/dL, deve-se manter a monitorização a cada 6 horas e parar após 24h caso a glicémia e o aporte nutricional estejam estáveis (95,98). A amamentação é aconselhada, pelos benefícios metabólicos do leite materno e pelo papel do colostro (primeiro leite produzido pela mãe) na estabilização dos níveis de glucose no bebé, prevenindo o desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* tipo 2 no futuro (96,99).

Na sala de parto deve-se prever a necessidade de reanimação neonatal, bem como identificar anomalias congénitas e lesões traumáticas (11,98). Para além da monitorização dos níveis de bilirrubina e de manifestações de hipocalcémia e policitémia, deve-se proceder à execução de exames complementares ao coração, ossos e cérebro, quando clinicamente apropriado (11,98). O internamento em Cuidados Intensivos ou Intermédios apenas está indicado em situações específicas, como (11,98):

- Prematuridade inferior a 34 semanas de gestação;
- Peso fetal inferior a 1800g;
- Anomalia congénita major;
- SDRA;

- Sofrimento fetal com asfixia consequente;
- Trauma de parto;
- Hipoglicemia severa, com necessidade de infusão ou tubo de alimentação;
- Hipocalcemia severa, com necessidade de infusão de cálcio;
- Hiperbilirrubinemia, com necessidade de fototerapia e monitorização;
- Policitemia sintomática.

4.4 Vigilância pós-parto

4.4.1 Risco de infecções

Logo após o trabalho de parto, é importante reconhecer e prestar atenção de forma a detectar sinais precoces de infecções, visto que mulheres com DG têm um risco aumentado de as desenvolver (65). Particularmente se o parto for feito por cesariana, pode ocorrer infecções no local da cirurgia, para além de infecções geniturinárias e uterinas que podem ocorrer no parto normal (65,100). Recentemente, foi também sugerida a relação entre DG e o maior risco de desenvolvimento de infeção pelo SARS-CoV-2 (101).

4.4.2 Amamentação

A amamentação é recomendada e aconselhada, devido aos seus benefícios na saúde da mãe e da criança (8,102). No entanto, mães com DG são menos propensas a amamentar quando comparadas com mães saudáveis (75% *versus* 86%), e com uma menor duração (9 semanas *versus* 17 semanas) (8,102). Estes valores tendem a diminuir ainda mais em mulheres com DG que requerem tratamento com insulina ou que são obesas (8,102).

A amamentação traz benefícios a curto e a longo prazo em mulheres com DG (**Figura 6**). A curto prazo, pode ajudar na perda de peso no pós-parto (99,102). Adicionalmente, com o aumento do consumo de glucose para a produção de leite e por existirem recetores de insulina na glândula mamária extremamente sensíveis durante a lactação, os níveis de insulina diminuem assim como de células β do pâncreas, ao mesmo tempo que se preserva a sua função, aumentando a sensibilidade à insulina e diminuindo o risco de desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* tipo 2 a longo prazo

(99,102). É de ter em atenção que o tratamento com insulina ou ADO não é uma contraindicação para a amamentação, uma vez que os níveis dos mesmos no leite materno são escassos e não provocam hipoglicemia no recém-nascido (65).

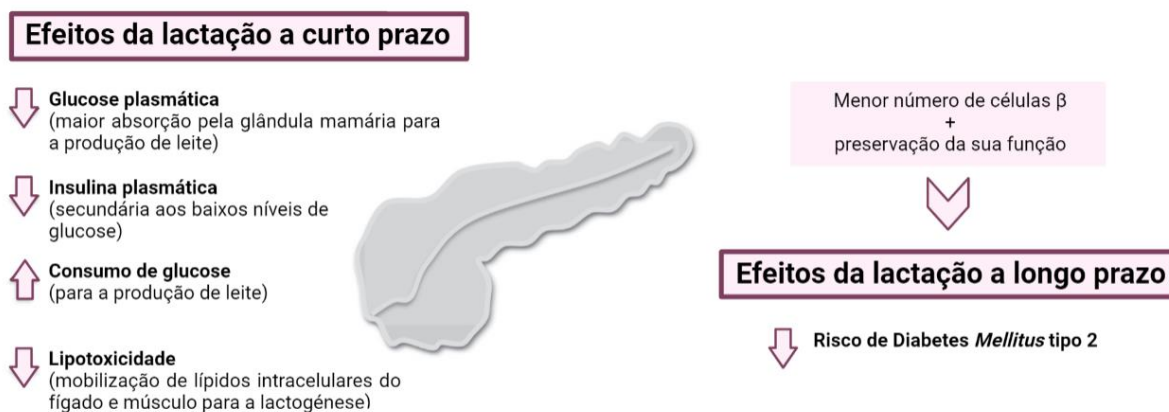


Figura 6 - Potenciais mecanismos envolvidos nos efeitos da amamentação a curto e a longo prazo. (Adaptado de Muche *et al.*, 2014, Molecular Metabolism) (102)

4.4.3 Contraceção e planeamento de gravidez futura

Mulheres com DG devem ser encorajadas a espaçar as suas gravidezes, de forma a alcançar e manter um bom estado de saúde entre cada uma e a prevenir a ocorrência de DG numa futura gestação (65). Existem numeras escolhas de contraceção para mulheres com DG prévia, e deve ser aconselhada a sua utilização no pós-parto até à reclassificação da Diabetes, 6 a 8 semanas após o parto (8,9). Os riscos e benefícios de cada método devem ser discutidos com cada utente, de forma a assegurar a melhor eficácia e eficiência, ao mesmo tempo que proporciona a melhor satisfação individual (8,9,65). Deve-se prestar mais atenção nos casos de mulheres com maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólico, e se estas ainda tiverem outros fatores de risco, como hipertensão e outros problemas vasculares, deve-se sugerir apenas o dispositivo intrauterino (DIU) ou métodos só com progesterona (8,9).

O planeamento de uma futura gravidez deve ser encorajado, nomeadamente a investigação de Diabetes ou qualquer outra anomalia na glucose antes da conceção, de modo a assegurar a normoglicémia nesse período (8,9). É também fundamental para se adotar uma abordagem mais precoce no diagnóstico de DG ou Diabetes na Gravidez, caso seja necessário, de forma a se iniciar a monitorização e controlo o mais cedo possível (65). De forma a evitar o risco de malformações congénitas e otimizar o

prognóstico da gravidez, todas as mulheres devem tomar um suplemento de ácido fólico (8,9).

4.4.4 Reclassificação pós-parto

Apesar de raramente ser necessário a implementação de terapêutica oral ou insulina após o parto, é crítico que continue a haver seguimento da mulher a curto e longo prazo (90). No período de 6 a 8 semanas após o parto é necessário fazer uma reclassificação da Diabetes, pelo que todas as mulheres que foram diagnosticadas com DG devem repetir a PTOG, com duas determinações: às 0 e 2 horas (8,9,67,70,90). Na **Tabela 7** estão representados os valores de referência, bem como as possíveis classificações obtidas se houver desvios a estes valores (67). No caso de uma prova negativa (valores inferiores aos valores de referência), as mulheres devem fazer anualmente uma monitorização dos valores de glicémia plasmática em jejum, devido ao risco elevado para o desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* tipo 2 (8,9,67,70,90). Da mesma forma, no caso de mulheres que receberam diagnóstico de diabetes pré-existente devem também ser reavaliadas no mesmo período de tempo (8,9,67,70).

Tabela 7 - Reclassificação do diagnóstico de DG e diabetes pré-existente, 6 a 8 semanas após o parto.

| Classificação | Glicémia plasmática mg/dL (mmol/L) | |
|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| | 0h | 2h |
| Normal | < 110 (6,1) | < 140 (7,8) |
| AGJ | 110-126 (6,1-7,0) | < 140 (7,8) |
| TDG | < 126 (7,0) | 140-200 (7,8-11,1) |
| Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 | ≥ 126 (7,0) | ou ≥ 200 (11,1) |

No esquema já mencionado, presente na **Figura 4**, encontra-se também explanado a vertente do seguimento a longo prazo da mãe.

4.4.5 Cuidados a longo prazo

Os cuidados pós-parto a longo prazo são críticos e não devem ser ignorados, devido às suas consequências a longo prazo. No entanto, existem várias barreiras que impedem a otimização dos cuidados a longo prazo em mulheres com DG. O pós-parto é um período de transição de cuidados, passando de cuidados de saúde intensivos e focados na gravidez para cuidados de saúde primários estabelecidos a longo prazo. Se esta transição não for bem feita, muitas mulheres deixam os cuidados obstétricos sem nenhum plano de seguimento, sendo mais complicado a marcação de consultas posteriores. Na maior parte dos casos, estas mulheres acabam por visitar serviços de saúde focados apenas em cuidados pediátricos (nomeadamente relativos ao crescimento e desenvolvimento da criança ou ao seu plano de vacinação). É, portanto, importante estabelecer uma ligação no pós-parto entre obstetras, médico de família, pediatra, farmacêutico e outros profissionais de saúde, de modo a que o seguimento e monitorização da mãe e criança continue a ser feito (65,103).

Para além da monitorização anual da glicémia, é importante frisar a importância da terapia não farmacológica implementada ao longo da gravidez, como uma dieta equilibrada, exercício físico regular e manutenção de peso apropriado, de forma a impedir o ressurgimento da DG numa futura gravidez, bem como reduzir o risco de desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* tipo 2 ou outras doenças cardiovasculares (65,96).

5 Caso Clínico

O caso clínico seguinte junta, num relato, as possíveis intervenções dos vários profissionais de saúde na abordagem da doença num contexto hospitalar. Consegue-se perceber a importância da educação da doente no cumprimento da terapêutica, assim como o resultado que as técnicas de monitorização e seguimento acabam por ter a nível da evolução da patologia.

VGS é uma mulher de 35 anos, de ascendência africana, com grupo sanguíneo B Rh⁻, estando grávida de 18 semanas e 4 dias. É empregada de limpeza, com maus hábitos alimentares, sem hábitos tabágicos e etílicos. Está normotensa, normocárdica, eupneica e afebril. Refere antecedentes familiares de hipertensão arterial, mas nega quaisquer outros antecedentes pessoais e familiares relevantes. Teve 3 gravidezes anteriores:

- 1^a gravidez: em 2005, parto eutócico às 41 semanas (por via vaginal sem qualquer intervenção instrumental durante o parto), com um bebé com um peso de 3000 g, sem DG;
- 2^a gravidez: interrupção voluntária da gravidez (IVG) às 7 semanas, com necessidade de raspagem (segundo informa a doente);
- 3^a gravidez: IVG sem intercorrências
- 4^a gravidez: gravidez atual

No 1^o trimestre de gravidez, a mãe foi submetida ao estudo bioquímico pré-natal, onde se verificou um valor de hemoglobina de 11,1 g/dL, sendo imune à rubéola, mas não à toxoplasmose. Fez uma ecografia pré-natal normal, sem malformações, que indicava o peso fetal pertencente ao percentil 50. Apresentava um índice de líquido amniótico normal e fluxometria das artérias uterinas normal. Tem 1,70 m de altura, e desde o início da gravidez que teve um aumento ponderal de 11 kg, pesando neste momento 83 kg. O valor da glicémia em jejum foi de 88 mg/dL. Está medicada com ferro e ácido fólico. Foram pedidas uma ecografia morfológica, um ecocardiograma fetal e as análises do 2^o trimestre.

Às 24 semanas e 2 dias, as ecografias e ecocardiograma apresentaram resultados normais, e as análises acusaram um valor de hemoglobina de 9,9 mg/dL. Foi encaminhada para a consulta de imuno-hemoterapia por provável anemia ferropénica.

Na consulta às 25 semanas, percebeu-se que fazia a medicação de forma muito irregular. Fez tratamento endovenoso e foi encorajada a continuar a medicação, visto que o metabolismo do ferro estava normal.

Às 28 semanas, já com um ganho ponderal de 22 kg, foi feita uma PTOG onde obteve os valores de 93-190-165 mg/dL às 0h, 1h e 2h, respetivamente, tendo sido diagnosticada com DG e encaminhada para a consulta de Diabetes e Gravidez e consulta de nutrição. Foram também pedidas nova ecografia e análises do 3º trimestre.

Na consulta de Diabetes e Gravidez, com 32 semanas e 3 dias, a mãe referiu que “come muitos bolos e doces”. Foi entregue medidor de glicémia e lancetas, com respetivo ensino e treino. Foi também feito ensino sobre alimentação, determinação de glicémias, registo no livro e esclarecimento de dúvidas. Na consulta de nutrição, verificou-se que a mãe fazia muitas refeições ao longo do dia e não fazia qualquer atividade física. Foi feito um plano alimentar individualizado, bem como o seu ensinamento.

Na segunda consulta de Diabetes e Gravidez, às 35 semanas de gestação, alguns valores de medição de glicémia foram os seguintes: em jejum – entre 94 e 113 mg/dL; após pequeno-almoço – entre 117 e 136 mg/dL, com um único valor discrepante de 160 mg/dL; após o jantar – entre 136 e 171 mg/dL, com um único valor discrepante de 237 mg/dL. No entanto, apontou poucos valores e continuavam os erros alimentares. Foram prescritos 700 mg de metformina ao almoço.

Uma semana depois, continuaram os poucos valores apontados e os poucos registados continuavam altos; permaneceram os erros alimentares. Foi feita nova explicação à doente, que parece ter ficado mais alertada para a doença. Foi passado 700 mg de metformina, ao almoço e ao jantar, e 4 unidades de insulina glargina às 22h.

A data prevista de parto foi antecipada numa semana e meia devido à hiperglicemia. Apesar de ter começado a apontar mais valores, eram muito discrepantes entre si, sendo que passou a fazer 6 unidades de insulina glargina às 22h.

Às 39 semanas de gestação, foi induzido o parto por cesariana. Foi extraído o recém-nascido, sexo feminino, com 3600 g. As perdas de sangue foram normais e a urina estava clara no final da intervenção.

Foi efetuada uma PTOG 7 semanas após o parto, que apresentou valores normais. A doente foi informada do risco acrescido de desenvolver *Diabetes Mellitus* tipo 2 no futuro, sendo aconselhada a manter um estilo de vida mais saudável, com atividade física e um plano alimentar adequado, de forma a manter um peso apropriado. Foi também aconselhada a medir a glicémia em jejum anualmente e a realizar uma PTOG a cada 3 anos.

6 Conclusões

Ainda que a DG seja das doenças metabólicas mais comuns na gravidez, o aumento progressivo e significativo da sua taxa de prevalência, tanto a nível mundial como nacional, é, de facto, alarmante. Apesar de alguns fatores de risco estarem associados a outras doenças metabólicas ou estilos de vida menos saudáveis, a implementação de critérios de diagnóstico distintos altera o valor de prevalência em diversos locais no mundo, o que tem gerado alguma controvérsia em relação às complicações neonatais.

A existência de fatores de risco evitáveis torna essencial a ação conjunta de vários profissionais de saúde no que toca à promoção e educação para a saúde, bem como na monitorização e vigilância antes, durante e especialmente após o parto, de forma a reduzir a prevalência da doença. O seguimento da DG torna-se fulcral para o controlo das possíveis complicações maternas e fetais associadas. Neste sentido, torna-se importante frisar o papel ativo do farmacêutico, a nível da gestão desta patologia. Por estarem o mais próximo da população, a sua disponibilidade permite um acesso rápido a esclarecimento de dúvidas por parte da grávida.

Associada ao controlo da glicémia, a terapêutica não farmacológica e, se necessária, farmacológica, constituem um arsenal robusto relativo à abordagem terapêutica da DG. Tendo os desejos da mãe e criança no centro das decisões, deve-se sempre escolher a opção mais cómoda e eficaz para a doente. Como perspetivas futuras, seria interessante continuar a avaliação da eficácia dos fármacos já existentes para o controlo da DG, como também desenvolver outras opções terapêuticas.

Referências Bibliográficas

1. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):1–21.
2. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Layden BT. New insights into gestational glucose metabolism: Lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes.* 2015;64(2):327–34.
3. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 2014 Mar;31(3):273–81.
4. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, et al. Gestational diabetes mellitus: A harbinger of the vicious cycle of diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):1–21.
5. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(January):S15–33.
6. Solis-Herrera, C; Triplitt, C; Reasner, C; DeFronzo, R; Cersosimo E. Classification of Diabetes Mellitus. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com. 2018.
7. Beulens JWJ, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2_suppl):47–54.
8. Clinical Guidelines - Queensland Health Q. Maternity and Neonatal Clinical Guideline. *Queensl Heal.* 2017;1–39.
9. Ivers NM, Jiang M, Alloo J, Singer A, Ngui D, Casey CG, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician.* 2019;65(1):255–82.
10. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):1–34.
11. Almeida, M; Dores, J; Ruas L. Consenso “Diabetes Gestacional”: Atualização 2017. *Rev Port Diabetes.* 2017;12:24–38.
12. Carrington, ER.; Shuman, CR.; Reardon HS. Evaluation of the Prediabetic State

- During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1957;9(6):664–9.
13. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1).
 14. B. O’Sullivan J. Gestational Diabetes. Unsuspected, asymptomatic Diabetes in Pregnancy. *N Engl J Med.* 1961;264:1082–5.
 15. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):207–17.
 16. Lawrence RL, Wall CR, Bloomfield FH. Prevalence of gestational diabetes according to commonly used data sources: An observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1–9.
 17. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. DIABETES Factos e Números: os anos de 2016, 2017 e 2018. *Obs da Diabetes.* 2019;64.
 18. Shang M, Lin L. IADPSG criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus and predicting adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol.* 2014;34(2):100–4.
 19. WHO. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. 2013;1–63.
 20. Hedderson M, Ehrlich S, Sridhar S, Darbinian J, Moore S, Ferrara A. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1492–8.
 21. Amarra MS, Chong MFF, Titapant V, Somprasit C, Rogacion J, Irwinda R, et al. ILSI Southeast Asia symposium: prevalence, risk factors, and actions to address gestational diabetes in selected Southeast Asian countries. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(9):1303–8.
 22. Lauenborg J, Crusell M, Mathiesen ER, Damm P. Maternal Long-Term Outcomes after a Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes Mellitus. *Front Diabetes.* 2019;28:223–33.
 23. Izzaty RE, Astuti B, Cholimah N. Gestational Diabetes During and After Pregnancy. Kim C, Ferrara A, editors. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. London: Springer London; 2010. 5–24 p.
 24. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of

- gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108044.
25. Morris D. Steroid-induced diabetes and hyperglycaemia. Part 1: mechanisms and risks. *Diabetes Prim Care.* 2018;20(4):151–3.
 26. Palm CVB, Glintborg D, Kyhl HB, McIntyre HD, Jensen RC, Jensen TK, et al. Polycystic ovary syndrome and hyperglycaemia in pregnancy. A narrative review and results from a prospective Danish cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;145:167–77.
 27. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019:1–9.
 28. Lorenzo-Almorós A, Hang T, Peiró C, Soriano-Guillén L, Egado J, Tuñón J, et al. Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):140.
 29. Li F, Hu Y, Zeng J, Zheng L, Ye P, Wei D, et al. Analysis of risk factors related to gestational diabetes mellitus. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(5):718–22.
 30. Symptoms & Causes of Gestational Diabetes | NIDDK [Internet]. [cited 2022 May 23]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes/gestational/symptoms-causes>
 31. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(4):259–70.
 32. Sonagra AD. Normal Pregnancy - A State of Insulin Resistance. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;3–5.
 33. Colomiere M, Permezel M, Riley C, Desoye G, Lappas M. Defective insulin signaling in placenta from pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):567–78.
 34. Diep Nguyen T. Adiponectin: Role in physiology and pathophysiology. *Int J Prev Med.* 2020;11(1):136.

35. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133–223.
36. Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez-Garcia S, Garcia-Ocaña A. Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy. *Diabetes Manag.* 2011 Mar;1(2):239–48.
37. Moyce BL, Dolinsky VW. Maternal β -Cell adaptations in pregnancy and placental signalling: Implications for gestational diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11).
38. Alam, Jahan S, Hasan M, Sultana N, Hossain M, Uddin MF, et al. Serum human placental lactogen and prolactin may not be associated with aberrant glucose homeostasis in GDM. *J Diabetol.* 2021;12(5):66.
39. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ożegowska E. Placental lactogen as a marker of maternal obesity, diabetes, and fetal growth abnormalities: Current knowledge and clinical perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(4):1–19.
40. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, et al. Evaluation of circulating determinants of beta-cell function in women with and without gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2683–91.
41. Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, Ghartey FN, Awe MA. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS One.* 2017;12(7):1–15.
42. Liao S, Vickers MH, Stanley JL, Baker PN, Perry JK. Human Placental Growth Hormone Variant in Pathological Pregnancies. *Endocrinology.* 2018;159(5):2186–98.
43. McIntyre H, Zeck W, Russell A. Placental Growth Hormone, Fetal Growth and the IGF Axis in Normal and Diabetic Pregnancy. *Curr Diabetes Rev.* 2009;5(3):185–9.
44. Zhu Y, Mendola P, Albert PS, Bao W, Hinkle SN, Tsai MY, et al. Insulin-like growth factor axis and gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort. *Diabetes.* 2016;65(11):3495–504.
45. Feng Y, Feng Q, Qu H, Song X, Hu J, Xu X, et al. Stress adaptation is associated

- with insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2020;10(1):8–11.
46. Zygula A, Kosinski P, Zwierzchowska A, Sochacka M, Wroczynski P, Makarewicz-Wujec M, et al. Oxidative stress markers in saliva and plasma differ between diet-controlled and insulin-controlled gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:72–80.
 47. Rueangdetnarong H, Sekararithi R, Jaiwongkam T, Kumfu S, Chattipakorn N, Tongsong T, et al. Comparisons of the oxidative stress biomarkers levels in gestational diabetes mellitus (GDM) and non-GDM among Thai population: Cohort study. *Endocr Connect*. 2018;7(5):681–7.
 48. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):75–102.
 49. Bawah AT, Seini MM, Abaka-Yawason A, Alidu H, Nanga S. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):1–8.
 50. Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma Adiponectin Concentrations in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2306–11.
 51. Soheilykhah S, Mojibian M, Rahimi-Saghand S, Rashidi M, Hadinedoushan H. Maternal serum leptin concentration in gestational diabetes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011;50(2):149–53.
 52. Pérez-Pérez A, Guadix P, Maymó J, Dueñas JL, Varone C, Fernández-Sánchez M, et al. Insulin and Leptin Signaling in Placenta from Gestational Diabetic Subjects. *Horm Metab Res*. 2015;48(1):62–9.
 53. Beharier O, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Kessous R, Baumfeld Y, et al. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term maternal renal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1412–6.
 54. Castillo-Castrejon M, Powell TL. Placental Nutrient Transport in Gestational Diabetic Pregnancies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8(306):1–9.
 55. Rubarth LB. Infants of diabetic mothers. *Neonatal Netw*. 2013;32(6):416–8.

56. Voormolen DN, de Wit L, van Rijn BB, DeVries JH, Heringa MP, Franx A, et al. Neonatal Hypoglycemia Following Diet-Controlled and Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2018 Jul 1;41(7):1385–90.
57. Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, Boggess KA. The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. *J Perinatol*. 2020;40(2):232–9.
58. Liu F, Liu Y, Lai YP, Gu XN, Liu DM, Yang M. Fetal hemodynamics and fetal growth indices by ultrasound in late pregnancy and birth weight in gestational diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(17):2109–14.
59. Keely EJ, Malcolm JC, Hadjiyannakis S, Gaboury I, Lough G, Lawson ML. Prevalence of metabolic markers of insulin resistance in offspring of gestational diabetes pregnancies. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(1):53–9.
60. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive Obesity in Offspring of Pima Indian Women with Diabetes during Pregnancy. *N Engl J Med*. 1983 Feb 3;308(5):242–5.
61. Su CH, Liu TY, Chen IT, Ou-Yang MC, Huang LT, Tsai CC, et al. Correlations between serum BDNF levels and neurodevelopmental outcomes in infants of mothers with gestational diabetes. *Pediatr Neonatol*. 2021;62(3):298–304.
62. Briana DD, Papastavrou M, Boutsikou M, Marmarinos A, Gourgiotis D, Malamitsi-Puchner A. Differential expression of cord blood neurotrophins in gestational diabetes: the impact of fetal growth abnormalities. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(3):278–83.
63. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The HAPO Study: Paving the way for new diagnostic criteria for GDM. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):654.e1-654.e6.
64. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–82.
65. Hod, M.; Kapur, A.; Sacks, D.A.; Hadar E et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynecol Obs*.

- 2015;131(Suppl 3):173–211.
66. Association AD. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(January):200–10.
 67. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. Norma da DGS. 2011;(Diabetes):1–7.
 68. Dores J, Magalhães Â, Carvalheiro M. Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez. Direção Geral de Saúde. 2011;21.
 69. Benhalima K, Minschart C, Ceulemans D, Bogaerts A, Van Der Schueren B, Mathieu C, et al. Screening and management of gestational diabetes mellitus after bariatric surgery. *Nutrients*. 2018;10(10):1–13.
 70. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. 2020;
 71. Yehuda I. Implementation of preconception care for women with diabetes. *Diabetes Spectr*. 2016;29(2):105–14.
 72. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, Alansari LA, Esmail SA. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10.
 73. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin Clinical Management Guidelines For Obstetrician–Gynecologist Number 137:Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2):406–16.
 74. Huang L, Yu X, Li L, Chen Y, Yang Y, Yang Y, et al. Duration of periconceptional folic acid supplementation and risk of gestational diabetes mellitus. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(2):321–9.
 75. Gomes S, Lopes C, Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: Recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr*. 2016;19(1):176–89.
 76. Chandrasekaran P, Madanagopalan V, Narayanan R. Diabetic retinopathy in pregnancy - A review. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(11):3015.
 77. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in

- Pregnancy: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(18):1811–9.
78. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(5):407–17.
 79. Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. Vol. 20, *BMC Nephrology.* *BMC Nephrology*; 2019. 1–43.
 80. Yu, F; Lv, L; Liang, Z; Wang, Y; Wen, J; Lin, X; Zhou, Y; Mai, C; Niu J. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4674–82.
 81. Márquez-Pardo R, Torres-Barea I, Córdoba-Doña JA, Cruzado-Begines C, García-García-Doncel L, Aguilar-Diosdado M, et al. Continuous Glucose Monitoring and Glycemic Patterns in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(4):271–7.
 82. Freestyle Diabetes - Monitorização contínua de glicose [Internet]. [cited 2022 Apr 11]. Available from: <https://www.freestylediabetes.pt/gerir-monitorizar/monitorizacao-da-diabetes/monitorizacao-continua-de-glicose?jjj=1649712363544&jjj=1649713990141>
 83. Healthy People Are Wearing Continuous Glucose Monitors | Time [Internet]. [cited 2022 Apr 11]. Available from: <https://time.com/4703099/continuous-glucose-monitor-blood-sugar-diabetes/>
 84. Park JE, Park S, Daily JW, Kim SH. Low gestational weight gain improves infant and maternal pregnancy outcomes in overweight and obese Korean women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(10):775–81.
 85. Mukerji, G; Feig, D. Pharmacological Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Drugs.* 2017;
 86. Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, et al. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(8):1–18.
 87. Yu DQ, Xu GX, Teng XY, Xu JW, Tang LF, Feng C, et al. Glycemic control

- and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated using glyburide, metformin, or insulin: a pairwise and network meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):1–15.
88. Pantea-Stoian, A; Adriana Stoica, R; Diana SS. Insulin Therapy in Gestational Diabetes. IntechOpen. 2019;
 89. Enfermeiros O dos. Parecer n.º 38/ 2018 ASSUNTO: ORIENTAÇÕES TÉCNICAS PARA A TRANSFERÊNCIA DE GRÁVIDAS EM TRABALHO DE PARTO. Mesa do Colégio Espec Enferm Saúde Matern e Obs. 2018;1–3.
 90. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2015;91(7):460–7.
 91. Benhalima K, Devlieger R, Van Assché A. Screening and management of gestational diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(3):339–49.
 92. Srinivasa M, Padilla ME, Blanco CE. Managing gestational diabetes: The clinical pharmacist's role in a patient-centered medical home model. *US Pharm.* 2014;39(9):56–60.
 93. Maso G, Piccoli M, Parolin S, Restaino S, Alberico S. Diabetes in pregnancy: Timing and mode of delivery. *Curr Diab Rep.* 2014;14(7).
 94. Kolkman, D.G.E.; Verhoeven, C.J.M.; Brinkhorst, S.J.; Post, J.A.M.; Pajkrt, E; Opmeer, B.C.; Mol B.W.J. The Bishop Score as a Predictor of Labor Induction Success : A Systematic Review. *Am J Perinatol.* 2013;30(3):625–30.
 95. Edwards, T; Harding JE. Clinical Aspects of Neonatal Hypoglycemia: A Mini Review. *Front Pediatr.* 2021;8:1–7.
 96. Kalra P, Anakal M. Peripartum management of diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(7):72.
 97. Dude, A; Niznik, C; Szmuiłowicz, E; Peaceman, A; Yee L. Management of Diabetes in the Intrapartum and Postpartum Patient. *Am J Perinatol.* 2018;35(11):1119–26.
 98. Mitanchez D. Management of infants born to mothers with gestational diabetes. Paediatric environment. *Diabetes Metab.* 2010;36(6P2):587–94.
 99. Breastfeeding and Gestational Diabetes | Australian Breastfeeding Association

- [Internet]. [cited 2022 May 8]. Available from: <https://www.breastfeeding.asn.au/bfinfo/breastfeeding-and-gestational-diabetes>
100. Zhang X, Liao Q, Wang F, Li D. Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes. *Med (United States)*. 2018;97(34).
 101. Radan, A.P.; Fluri, M.M.; Nirgianakis, K; Mosimann, B; Schlatter, B; Raio, L; Surbek D. Gestational diabetes is associated with SARS-CoV-2 infection during pregnancy: A case-control study. *Diabetes Metab*. 2022;48(4).
 102. Much D, Beyerlein A, Roßbauer M, Hummel S, Ziegler AG. Beneficial effects of breastfeeding in women with gestational diabetes mellitus. *Mol Metab*. 2014;3(3):284–92.
 103. Martinez, NG.; Niznik, CM.; Yee LM. Optimizing postpartum care for the patient with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;