

RESUMO

Introdução: O conceito de Diabetes Gestacional remete-se a uma forma de intolerância à glicose, de grau variável, diagnosticada ou reconhecida durante a gravidez, responsável por graves e importantes repercussões na vida fetal e no recém-nascido.

Objectivos : Revisão da fisiopatologia da Diabetes Gestacional e das alterações metabólicas e hormonais no ambiente intra-uterino. Revisão das repercussões desta patologia na mãe, na vida fetal e feto e no recém-nascido.

Desenvolvimento: O aumento da morbidade fetal e neonatal é resultante do transtorno metabólico materno, nomeadamente da hiperglicémia. Entre as possíveis alterações patológicas no recém-nascido destacam-se a macrossomia (grandes para a idade gestacional), a hipoglicémia neonatal, a hiperbilirrubinémia, a hipocalcémia, a policitémia e as alterações respiratórias.

Outros potenciais riscos para o bem-estar fetal decorrem do aumento da morbidade materna, nomeadamente a maior incidência de hipertensão induzida pela gravidez, eclâmpsia materna e hidrâmnios. Se não houver tratamento adequado, todos estes transtornos fisiopatológicos podem reflectir-se na maior incidência de morte intra-útero e prematuridade.

São, igualmente relevantes, as implicações a médio e a longo prazo nos filhos de mãe diabética, como a obesidade e a diabetes, nomeadamente a diabetes tipo 2.

Conclusão: Sendo a Diabetes Gestacional uma doença cujo tratamento é multifactorial, mas cuja necessidade de controlo glicémico optimizado é consensual, como forma de reduzir a

morbilidade fetal, torna-se imperativo reflectir sobre as consequências de um ambiente intra-uterino metabolicamente alterado e as suas sequelas no desenvolvimento fetal e neonatal.

Palavras-chave: Diabetes Gestacional; hiperglicémia; resistência à insulina; hiperinsulinémia; macrossomia; alterações metabólicas.

ABSTRACT

Introduction: Gestational diabetes mellitus is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. This condition is associated with an increase of important outcomes in the fetus and newborn.

Objectives: Review of gestational diabetes mellitus physiopathology and the metabolic/hormonal changes that happen in the fetal environment. Review of the impact in the mother, intrauterine environment, fetus and newborn.

Results: The maternal metabolic disorders, particularly the hyperglycemia, increase the the risk of intrauterine and neonatal morbidity. This includes macrosomia (large for gestational age), neonatal hypoglycemia, hyperbilirubinemia, hypocalcemia, polycythemia and respiratory pathology.

Gestacional diabetes mellitus is also associated with an increased frequency of maternal hypertensive disorders, eclampsia and hydramnios which represent as well, potential risk for the fetal development. The intensive metabolic management is required in order to prevent all these outcomes which include also intrauterine death and prematurity.

Women with gestacional diabetes mellitus are at increased risk for the development of diabetes, usually type 2, after pregnancy. Offspring of women with gestacional diabetes mellitus are at increased risk of obesity, glucose intolerance, and diabetes in late adolescence and young adulthood.

Conclusion: Gestacional diabetes mellitus is a disease with a complex management although the tight glyceimic control is consensually regarded to improve its prognostic. In consequence it is essential to improve the knowledge about the metabolic modifications in the intrauterine environment and its consequences.

Key-words: Gestacional diabetes mellitus; hyperglycemia; insulin resistance; hyperinsulinemia; macrosomia; metabolic disorder.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definição

A Diabetes Gestacional é definida como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou reconhecimento durante a gravidez. Esta definição é aplicável quando o tratamento é baseado numa modificação alimentar ou na terapêutica com insulina. Esta condição pode persistir ou não após a gestação. É de referir, no entanto, que esta definição não exclui a possibilidade de já existir uma intolerância à glicose não reconhecida anteriormente à gravidez. [American Diabetes Association, 2003; American Diabetes Association, 2010]

É importante mencionar que a Diabetes Gestacional é uma condição distinta da gravidez complicada por diabetes mellitus (DM) tipo 1 ou 2. As consequências são distintas. As mães com Diabetes Gestacional não têm um risco aumentado de ter filhos com alterações da organogénese. [Jovanovic L, 2009]

1.2. História e Classificação da Diabetes Gestacional

As primeiras referências relativas à gravidez como condição associada ao aparecimento de diabetes mellitus datam de 1824, por um médico alemão, Bennewitz. [Carvalho MR, 1997]

Esta condição foi posteriormente referida por outros estudiosos e, em 1949, foi incluída formalmente numa classificação da diabetes durante a gravidez, por Priscilla White. [Hadden DR *et al.*, 2003]

A classificação usada actualmente foi introduzida em 1979, quando a “National Diabetes Data Group” (NDDiabetes Gestacional) dos Estados Unidos da América, a citou como uma das classes clínicas e de risco estatístico em conjunto com a diabetes mellitus tipo

1 e 2, diabetes associada a outras condições ou síndromes, e diminuição da tolerância à glicose. [Yasue Omori *et al.*, 2003]

Em 1980, em cooperação com a ADA (American Diabetes Association) e a NDDiabetes Gestacional, a Organização Mundial de Saúde apresentou também a Diabetes Gestacional como uma classe clínica da diabetes, proposição que persiste até à actualidade. [World Health Organization, 1999; Yasue Omori *et al.*, 2003]

1.3. Epidemiologia

A 4ª edição do “Internacional Diabetes Federation Atlas” refere que a prevalência mundial estimada para 2010 da diabetes mellitus ascende aos 285 milhões de pessoas, o que representa 6.4% da população adulta mundial. Estima-se que em 2030 esta doença atingirá 438 milhões de pessoas em todo o mundo. [4ª edição IDF Atlas, 2009] Quanto à prevalência da Diabetes Gestacional estima-se que pode variar entre 1 a 14% em todas as gravidezes, dependendo da população estudada e dos testes de diagnóstico usados. [American Diabetes Association, 2003; American Diabetes Association, 2010]

Com base nos dados do antigo Instituto de Gestão Informática e Financeira de Saúde portuguesa, actualmente Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), a prevalência da Diabetes Gestacional tem variado em torno de 3%. Os últimos dados, relativos a 2005, apontam para uma prevalência de 3.27%, nesse ano, no nosso país. [Dores J *et al.*, 2008]

Um estudo prospectivo realizado na região de Coimbra com a colaboração das Maternidades Doutor Daniel de Matos e Bissaya Barreto e que englobou mais de 1031 grávidas estimou uma prevalência de 4.2% na amostra considerada. [Carvalho MR, 1997] É de referir que não existe nenhum outro estudo populacional publicado no nosso país.

A Diabetes Gestacional tem uma prevalência marcadamente variável em diferentes países, raças e etnias. Estas diferenças estão relacionadas com as diferentes distribuições

étnicas, com associações genéticas e familiares, assim como com os factores de risco subjacentes à doença. [Ben-Haroush A *et al.*, 2003] Os factores de risco relacionados com a Diabetes Gestacional são:

- História de Diabetes Gestacional em gravidezes prévias;
- História familiar de diabetes mellitus, especialmente quando em familiares do 1º grau;
- Excesso de peso;
- Idade superior a 25 anos;
- Gestação anterior com recém-nascido de peso superior a 4,1 kg ou peso inferior a 2,7 kg;
- História pessoal de anomalia da tolerância à glucose;
- Pertencer a um dado grupo étnico (nos E.U.A.: afro-americanas, latinas, população índia e asiática);
- Aborto ou nascimento de criança com malformação inexplicados;
- Mulher que ao nascimento pesava >4,1 kg ou <2,7 kg;
- Glicosúria na 1ª visita pré-natal;
- Síndrome ovário poliquístico;
- Terapêutica com esteróides durante a gravidez;
- Hipertensão arterial prévia ou induzida pela gravidez;
- Aumento de peso rápido na 1ª metade da gravidez .

[Jovanovic L, 2009]

É de notar que a Diabetes Gestacional partilha factores de risco com a diabetes mellitus tipo 2, como a história familiar e o excesso de peso. As mulheres com Diabetes Gestacional podem desenvolver diabetes mellitus após a gravidez. Estudos demonstram um aumento linear na incidência cumulativa durante os 10 anos seguintes à gravidez. O risco é semelhante entre todas as etnias. [Metzger BE *et al.*, 2007]

2. FISIOPATOLOGIA

2.1. Alterações hormonais relacionadas com a gravidez

Durante a gravidez ocorrem várias alterações hormonais que induzem um aumento da insulino-resistência e, conseqüentemente, nas necessidades de insulina, na grávida. [Liliana S Voto *et al.*, 2003] Estas alterações são próprias da gravidez e fazem parte do mecanismo fisiológico que permite suplantar as necessidades metabólicas do feto. [Catalano PM, 2003]

As principais hormonas envolvidas, por ordem de início de produção durante a gravidez, são:

- gonadotrofina coriónica (hCG)
- estradiol
- prolactina
- lactogénio placentário humano (hPL)
- cortisol
- progesterona.

A hCG é uma hormona com efeitos nulos no aumento da insulino-resistência.

O estradiol e a prolactina, com picos de produção à 26^a e 10^a semanas de gestação, respectivamente, têm um efeito diabetogénico. Este efeito deve-se à estimulação da neoglicogénese, pelo estradiol e à mobilização dos lípidos de reserva e exacerbação da hipertrofia das células pancreáticas β maternas e fetais, pela prolactina. [Carvalho MR, 1997]

À semelhança da prolactina, o hPL também promove a mobilização dos lípidos de reserva e, conseqüentemente, o aumento dos ácidos gordos livres. Estas alterações estão subjacentes a uma insulino-resistência acrescida nos tecidos periféricos. [Liliana S Voto *et al.*, 2003] O hPL tem o seu pico de produção durante a 26^a semana e tem maior potência

diabetogénica que os anteriores, sendo responsável por um aumento da insulino-resistência periférica, hiperinsulinismo e intolerância à glicose. [Carvalho MR, 1997]

O cortisol tem o seu pico de produção à 26ª semana e é a hormona da gravidez com maior potência diabetogénica. É responsável por uma insulino-resistência aumentada e pelo consequente atraso na captação da glicose pelos tecidos maternos, com um aumento na quantidade de glicose disponível para o metabolismo fetal.

A progesterona, como uma potência diabetogénica superior à do hPL, embora inferior à do cortisol, tem um efeito directo no metabolismo da glicose, ao estimular a produção de insulina sem alterar os valores de glicose plasmática. [Carvalho MR, 1997]

2.2. Diabetes gestacional e a resistência à insulina

No final do 2º trimestre e durante todo o 3º da gravidez, ocorre uma resistência à insulina fisiológica, na gestante, devido à presença das hormonas anti-insulínicas anteriormente citadas que diminuem o número de receptores de insulina, afectam os mecanismos intracelulares de resposta à mesma e, consequentemente, diminuem a captação de glicose mediada pela insulina principalmente a nível do músculo esquelético e adipócito. [Yogev Y *et al.*, 2003; Metzger BE *et al.*, 2007] Esta insulino-resistência diminui logo após a gravidez e as alterações na sinalização normalizam-se no ano seguinte ao parto em mulheres com tolerância à glicose normal. [Metzger BE *et al.*, 2007]

Considera-se que, na Diabetes Gestacional, provavelmente haverá uma outra forma de resistência à insulina, prévia, e que em conjunto com a insulino-resistência própria do terceiro trimestre da gravidez e outras alterações, permite que esta condição se torne dominante e as células maternas sejam incapazes de mobilizar, metabolizar e armazenar adequadamente a glicose circulante e, por isso, se desenvolva uma hiperglicémia materna. Os mecanismos

subjacentes a esta forma preliminar de insulino-resistência parecem ser os mesmos que são responsáveis pela insulino-resistência na mulher obesa. [Metzger BE *et al.*, 2007]

Alguns factores maternos como o aumento da ingestão alimentar, a obesidade e o sedentarismo contribuem para um agravamento da IR. Por outro lado, o exercício físico e uma alimentação adequada ajudam a aumentar a sensibilidade à insulina. [Carvalho MR, 1997]

2.3. Diabetes gestacional e a disfunção das células pancreáticas β

Como consequência da insulino-resistência ocorre um aumento na produção de insulina pelas células pancreáticas β , o que na grávida saudável acontece sem problemas e até ao final da gestação. [Yogev Y *et al.*, 2003] Na Diabetes Gestacional, os níveis de insulina produzidos pelo pâncreas da grávida são insuficientes para as necessidades da mesma. Esta secreção inadequada de insulina relaciona-se com uma disfunção das células pancreáticas β . [Metzger BE *et al.*, 2007]

A disfunção das células β e consequente insulinopenia decorrem da insulino-resistência prolongada, embora a resposta secretora das células β seja variável e os seus determinantes, provavelmente genéticos, ainda não tenham sido completamente identificados. [Carvalho MR, 1997; Metzger BE *et al.*, 2007] Actualmente, parece que a insulino-resistência induzida pela gravidez evidencia defeitos das células β prévios e próprios da Diabetes Gestacional. Vários estudos apontam para a probabilidade destes defeitos serem crónicos e estarem presentes antes e depois da gravidez, fazendo-se acompanhar de níveis crescentes de glicémia materna. [Metzger BE *et al.*, 2007]

2.4. Genética da Diabetes Gestacional

As formas monogénicas da diabetes, como a do tipo MODY (“maturity-onset diabetes of the young”, transmissão autossómica dominante) e a diabetes de transmissão mitocondrial

(transmissão materna, frequentemente sem clínica) contribuem para menos de 5% dos casos de Diabetes Gestacional. Quando presentes, geralmente são diagnosticadas em idades jovens, apresentam hiperglicémia pouco elevada, nem que apenas inicialmente, o que permite a sua detecção durante o rastreio da gravidez. Os genes envolvidos nestes subtipos de diabetes e Diabetes Gestacional parecem ter um importante efeito na função das células β e os pacientes frequentemente não têm evidência de resistência à insulina crónica. A suspeita clínica recai nestes subtipos quando não existe evidência de resistência à insulina e existe uma história familiar sugestiva. O diagnóstico requer o estudo genético. A contribuição dos genes para outras formas de Diabetes Gestacional ainda não foi bem estabelecida. [Metzger BE *et al.*, 2007]

3. RASTREIO E DIAGNÓSTICO

Em Portugal, o rastreio da Diabetes Gestacional é universal. A prova de rastreio consiste na determinação da glicémia após 1 hora da ingestão de 50 gr de glicose diluída em 200 ml de água. Esta prova pode ser realizada em qualquer altura do dia pois não requer jejum. O rastreio considera-se positivo se a glicemia plasmática for igual ou superior a 140mg/dl. Nesse caso, deve-se proceder ao diagnóstico com a Prova de Tolerância À Glicose Oral (PTGO).

Não é necessária a realização do rastreio se, for determinada uma glicémia em jejum superior ou igual a 126 mg/dl ou, se, numa determinação ao acaso (fora do contexto de rastreio), apresentar glicemia igual ou superior a 200 mg/dl. Estes dois critérios são, igualmente, diagnósticos de Diabetes Gestacional.

A prova de rastreio é realizada entre a 24^a e a 28^a semana de gestação. Se for negativa deve ser repetida às 32 semanas. Contrariamente, as grávidas que apresentem factores de risco elevado devem submetidas à mesma assim que se confirme a gravidez. Se o resultado for

negativo, repetir-se-á a prova entre as 24 e 28 semanas e, em caso de perseverança do resultado negativo, novamente às 32 semanas. [Queirós J et al., 2006]

As mulheres com um ou mais dos seguintes factores são as incluídas no grupo de risco elevado:

- idade \geq 35 anos;
- obesidade, com Índice de Massa Corporal(IMC) \geq 30;
- multiparidade (\geq quatro partos);
- dois ou mais abortos espontâneos;
- nados mortos, ou morte perinatal, sem causa definida;
- macrosomia fetal (peso \geq 4 Kg);
- Diabetes Gestacional em gravidez anterior.

[Direcção-Geral da Saúde, 1998]

Em qualquer circunstância, um rastreio positivo obriga a uma prova diagnóstica mediante a realização de um PTGO com 100gr de glicose. São condições necessárias para a validade do resultado: alimentação normal nos três dias anteriores ao teste, realização dos doseamentos pela manhã, em repouso e após jejum de 10 a 14 horas. [Queirós J et al., 2006]

Hora	Glicémia Plasmática (mg/dl)	Glicémia Plasmática (mmol/l)
0 (jejum)	≥ 95	5.3
1	≥ 180	10
2	≥ 155	8.6
3	≥ 140	7.8

Tabela 1: Critérios de positividade na prova diagnóstica (PTGO). [Direcção-Geral da Saúde, 1998]

A prova é positiva quando, pelo menos, dois ou mais valores são iguais ou superiores aos acima referidos. Quando a PTGO é positiva, o Médico de Família deve referenciar a grávida, de imediato, a uma Consulta Hospitalar de Alto Risco Obstétrico, num Hospital de Apoio Perinatal. [Direcção-Geral da Saúde, 1998]

Quando a PTGO é negativa, repete-se às 32 semanas (também entre as 24 e 28 semanas nas mulheres com alto risco e rastreio positivo anterior).

Não existe consenso em relação às doentes que apresentam positividade para apenas um dos valores de glicemia. Há evidência de que estas grávidas apresentam insulino-resistência e, por isso, deveriam ser tratados como Diabetes Gestacional. No entanto, parece igualmente aceitável, a reavaliação posterior com nova PTGO. [Queirós J *et al.*, 2006]

4. REPERCUSSÕES NO FETO E NO RECÉM-NASCIDO

4.1. Considerações gerais

Apesar da evolução nos cuidados obstétricos e neonatais, a Diabetes Gestacional ainda condiciona inúmeros riscos metabólicos, hematológicos e anatómicos para a grávida, feto e recém-nascido, o que torna a Diabetes Gestacional um importante assunto de saúde pública. [Merlob P *et al.*, 2003; Campos DA *et al.*, 2008]

O diagnóstico e terapêutica intensiva da Diabetes Gestacional permitem uma diminuição na morbi-mortalidade infantil. Com uma terapêutica adequada, a probabilidade de morte fetal intra-útero não ocorre numa incidência superior à da população em geral. Contudo, a morbidade pode estar aumentada e é provável que continue a ser uma problemática relevante até que seja possível otimizar-se a compreensão e intervenção sobre o ambiente intra-uterino alterado. [Metzger BE *et al.*, 2007]

4.2. O ambiente fetal

Tendo em conta o que foi exposto sobre a fisiopatologia da Diabetes Gestacional na grávida, impõe-se uma questão: de que forma é que o déficit de insulina e consequente hiperglicémia na mãe afectam o feto? A teoria explicativa mais aceite é a hipótese de Pedersen. Pedersen propôs que a hiperglicémia materna causa uma hiperglicémia fetal, que por sua vez estimula a produção de insulina, provocando um estado de hiperinsulinémia fetal. É esta cadeia de acontecimentos que está na origem das morbidades fetais. [Merlob P *et al.*, 2003; Jovanovic L, 2001; Xiong X *et al.*, 2001] Actualmente, o estudo multicêntrico “Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes” (HAPO), ainda a decorrer, reforça esta teoria ao encontrar, por exemplo, uma forte associação entre as hiperglicémias maternas e o aumento dos níveis de peptídeo C no cordão umbilical. [Metzger BE *et al.*, 2008]

Posteriormente, Freinkel alargou a teoria de Pedersen, ao examinar o papel de outros nutrientes como substratos necessários ao metabolismo fetal. Freinkel propôs que a placenta e o feto se desenvolvem por um meio totalmente dependente dos substratos maternos. Estes substratos (glicose, aminoácidos, lípidos) atravessam a placenta de um modo dependente da concentração, o que implica que regulam o metabolismo fetal. Como todos estes constituintes estão regulados pela insulina materna, alterações na sua produção ou acção vão influenciar toda a composição nutricional à qual o feto é exposto e podem provocar hiperinsulinémia fetal. [Merlob P *et al.*, 2003; Jovanovic L, 2001]

Deste modo, considera-se que a Diabetes Gestacional não é apenas um distúrbio do metabolismo dos hidratos de carbono mas sim um conjunto de alterações metabólicas, a nível lipídico e dos aminoácidos, entre-outros. Outras observações corroboram a importância do metabolismo lípido na Diabetes Gestacional. Sabe-se que existem inúmeras substâncias lipídicas no plasma materno que são metabolizadas e transportadas através da placenta para o feto. No final da gravidez, com o aumento do metabolismo fetal e a hiperinsulinémia associada à Diabetes Gestacional, ocorre uma maior mobilização de ácidos gordos livres (AGL) fetais para formar tecido adiposo. Consequentemente, o transporte de AGL e lípidos entre a mãe e o feto aumenta. Quando a mobilização fetal aumenta, as concentrações de AGL fetais diminuem relativamente à materna, o que aumenta novamente o gradiente mãe-feto e provoca um aumento excessivo dos AGL recebidos pelo feto. Estes dados são apoiados pelo facto das concentrações venosas maternas de AGL serem proporcionais às concentrações de AGL na artéria umbilical e, também, às diferenças observadas entre as artérias e a veia umbilicais. [Hay WW *et al.*, 2003; Schaefer-Graf U *et al.*, 2008]

Estudos recentes sobre o metabolismo dos aminoácidos confirmam, igualmente, a modificação no transporte e metabolismo placentários dos aminoácidos na Diabetes Gestacional. Entre eles estudos que mostram a ocorrência de alterações nos níveis de

glutamina e glutamato, em amostras de cordões umbilicais, o que sugere um aumento na produção de glutamato em consequência da alteração endócrina no ambiente fetal. [Cetin I *et al.*, 2005]

Esta constelação de alterações metabólicas será a base das alterações no desenvolvimento fetal e, posteriormente, na fisiologia do recém-nascido.

4.3. Desenvolvimento fetal e o recém-nascido

As potenciais morbidades decorrentes da Diabetes Gestacional, no feto e no recém-nascido, incluem a hipoglicémia, hiperbilirrubinémia, hipocalcémia, policitémia, hiperbilirrubinémia, síndrome de depressão respiratória e macrossomia. [Merlob P *et al.*, 2003]

4.3.1. Macrossomia e organomegalias

A complicação mais significativa é a macrossomia, ou seja, recém-nascidos com um peso à nascença superior a 4000 gramas. Hoje em dia considera-se mais correcto o termo “Grandes para a Idade Gestacional”, ou seja, recém-nascidos cujo peso é superior ao percentil 90 para a sua idade gestacional e sexo. [Jovanovic L, 2001] O mecanismo explicativo é o anteriormente exposto, embora seja importante sublinhar que o crescimento fetal também é influenciado por factores de crescimento específicos, função placentária e a resposta fetal ao ambiente nutricional. [Metzger BE *et al.*, 2007] A obesidade materna é, igualmente, um factor determinante para o aparecimento da macrossomia. [Berger H *et al.*, 2002] Em Portugal, o Registo Nacional de Diabetes Gestacional de 2005 mostrou também esta relação, ao relatar que as mulheres com bebés macrossómicos tinham IMC significativamente superior comparativamente aquelas com bebés com menos de 4000 gr.

Os recém-nascidos, mesmo que não sejam macrossómicos, apresentam uma diminuição da massa magra e um aumento da adiposidade- principalmente visceral, o que é

reforçado pelo aumento desproporcional da circunferência abdominal. [Metzger BE *et al.*, 2007]

Quando a macrosomia está presente numa gravidez afectada pela Diabetes Gestacional, alguns acontecimentos associados às duas condições isoladamente, como a hipoglicémia, hipocalcémia, hiperbilirrubinémia e policitémia e síndrome de depressão respiratória, parecem ter um risco mais do que aditivo [Esakoff TF *et al.*, 2009; Berger H *et al.*, 2002]

Além disso, a macrosomia está associada a trabalhos de parto prolongados, parto distócico, parto complicado com lacerações cervico-vaginais/perineais e hemorragia pós parto. Assim como uma maior morbidade fetal, em consequência de desproporção fetopélvica, risco aumentado de distócia de ombros, fractura de clavícula, paralisia do plexo braquial e asfixia perinatal. [Campos DA *et al.*, 2008] Há, igualmente, um aumento no risco do filho padecer de intolerância à glicose e obesidade, a longo prazo. [Jovanovic L, 2001]

O risco de macrosomia é ainda maior quando a Diabetes Gestacional não é diagnosticada ou tratada embora alguns relatórios sugiram que a terapêutica excessiva resulta num aumento dos níveis de glucose fetais inferiores aos normais, que podem induzir uma diminuição no crescimento- pequenos para idade gestacional (definido como peso à nascença inferior ao percentil 10 ou 15 em relação à idade gestacional e sexo). [Metzger BE *et al.*, 2007]

Relativamente aos outros tecidos sensíveis à insulina, como o tecido esquelético, cardíaco ou hepático, supõe-se que também possam sofrer um crescimento exagerado. [Hay WW, 2003] Estudos referem que os fetos de mães com Diabetes Gestacional não são afectados por hipertrofia ventricular ou disfunção diastólica (comuns nas gravidezes afectadas por DM 1 e 2) embora sejam necessários estudos posteriores e com maior nível de evidência que corrobore tais afirmações. [Wong ML *et al.*, 2007] Outros estudos sugerem que o

comprimento do fígado fetal é maior na Diabetes Gestacional do que nas gravidezes normais. [Mirghani H *et al.*, 2006]

4.3.2. Hipóxia fetal e Síndrome de depressão respiratória

Na Diabetes Gestacional, a transferência materno-placentária de oxigénio pode estar diminuída pela falta de irrigação placentária e pela alteração na dissociação da oxihemoglobina. Esta pode ser afectada pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), que tem uma elevada afinidade ao oxigénio. Calculou-se que um aumento em 1% na HbA1c pode implicar uma diminuição de 0.3mmHg na P50 de oxigénio. Estudos em ovelhas mostraram uma correlação entre a hiperglicémia e hipeinsulinémia fetais e a hipóxia. Além disso, outros factores que podem decorrer da Diabetes Gestacional, como a hipertensão materna e o parto prolongado estão relacionados com a exacerbação da hipóxia. [Mimouni FB *et al.*, 2003]

A Síndrome de Depressão Respiratória é um defeito grave e progressivo na respiração e uma das mais graves consequências da Diabetes Gestacional no recém-nascido. Esta morbidade decorre da hiperinsulinémia fetal e parece ser causada por um atraso desenvolvimento alveolar e do surfactante pulmonar [Esakoff TF *et al.*, 2009; Silva JC *et al.*, 2009; Cutuli A *et al.*, 2003] Entre as possíveis manifestações contam-se a taquipneia, sibilos, retracção costal, adejo nasal e cianose. Adicionalmente pode encontrar-se acidose metabólica e hipoxémia nas análises laboratoriais e a imagiologia pode revelar o broncograma aéreo e o padrão reticulogranuloso no Rx de tórax. [Esakoff TF *et al.*, 2009] Em 2005, 1.4% dos recém-nascidos observados para o Registo Nacional de Diabetes Gestacional apresentaram esta complicação. [Dores J *et al.*, 2008]

4.3.3. Hipoglicémia

Segundo o Relatório do consenso: Gravidez e Diabetes, a hipoglicémia neonatal define-se, até às 48 horas de vida, por glicémias plasmática inferiores a 25mg/dl no prematuro e a 35 mg/dl no recém-nascido de termo. Considera-se o valor inferior a 40 mg/dl no plasma do recém-nascido com mais de 48 horas de vida. [Carvalho MR, 1997]

A severidade da hipoglicémia neonatal é afectada por múltiplos factores fetais e maternos. No feto pela hiperinsulinémia, diminuição na produção de glicose hepática, aumento da captação periférica de glicose e comprometimento da lipólise. Relativamente à mãe, sabe-se que as glicémias no período pós-natal estão inversamente relacionadas com as glicémias maternas no momento do parto e com os níveis de glicose no cordão umbilical. [Merlob P *et al.*, 2003] Em 2005, 0.6% dos recém-nascidos estudados em Portugal apresentavam esta complicação. Esta baixa prevalência terá certamente relação com o facto de a Diabetes Gestacional materna ter sido diagnosticada e tratada precocemente. [Dores J *et al.*, 2008]

As manifestações clínicas da hipoglicémia podem ser neurológicas- tremor, choro estridente, convulsões; respiratórios- cianose, taquipneia, apneia; cardíacos- taquicardia, paragem cardíaca; digestivos- recusa alimentar ou metabólicos- hipotermia, hipersudorese. Podem aparecer isoladamente ou combinados. Muitos recém-nascidos não apresentam qualquer sintoma mesmo que a glicémia plasmática seja muito baixa, provavelmente pela existência de reservas cerebrais de glicogénio. [Nader S *et al.*, 2004]

O diagnóstico rápido e precoce e a terapêutica adequada são essenciais para prevenir potenciais lesões neurológicas, frequentemente com sequelas permanentes. [Queirós J *et al.*, 2006]

4.3.4. Policitémia

A policitémia neonatal é definida por um hematócrito venoso superior a 65% ou um hematócrito capilar superior a 70%. [Carvalho MR, 1997] Aparentemente, o principal agente etiológico é a hipóxia associada à Diabetes Gestacional.

A policitémia neonatal pode apresentar-se por cianose, sinais cardiorespiratórios ou neurológicos, isolados ou em combinação. Em recém-nascidos sintomáticos, os sinais neurológicos- irritabilidade, hipertonicidade e cardiorespiratórios- taquipneia, cianose, depressão respiratória, taquicardia são predominantes. Apesar disso, muitos recém-nascidos são assintomáticos. A principal alteração fisiopatológica da policitémia é a hiperviscosidade, que pode, por sua vez, diminuir a perfusão sanguínea e aumentar a agregação plaquetária- factores associados a trombose intravascular. [Mimouni FB *et al.*, 2003; Merlob P *et al.*, 2003]

4.3.5. Hiperbilirrubinémia

A hiperbilirrubinémia neonatal é definida por níveis de bilirrubina superiores a 340mmol/l no sangue do recém-nascido, após as 48 horas de vida. O risco de hiperbilirrubinémia indirecta neonatal é maior quando a gestação é afectada por Diabetes Gestacional do que numa gravidez sem complicações diabéticas. [Carvalho MR, 1997]

A patogenia da hiperbilirrubinémia neonatal permanece incerta, embora pareça haver sugerido um conjunto de factores determinantes e contribuintes. Entre os factores determinantes constam o aumento da eritropoiese e o aumento do catabolismo da hemoglobina. Os factores contribuintes são a ocorrência de hematomas ou traumatismos durante o parto, secundárias à macrosomia fetal com aumento da reabsorção de sangue, atraso na alimentação enteral, diminuição na motilidade intestinal e aumento da circulação entero-hepática da bilirrubina. [Merlob P *et al.*, 2003] A manifestação clínica é a icterícia e,

raramente, esplenomegália. É essencial prevenir a ocorrência de níveis de bilirrubina indirecta que podem condicionar lesão cerebral (kernicterus). [Nader S *et al.*, 2004] A icterícia com necessidade de fototerapia foi encontrada em 6.5% dos recém-nascido estudados para o Registo Nacional de Diabetes Gestacional de 2005.[Dores J *et al.*, 2008]

4.3.6. Hipocalcémia

Ocorre hipocalcémia quando os níveis de cálcio no soro são inferiores a 7 mg% nos recém-nascidos de termo e inferiores a 6 mg% em prematuros. [Carvalho MR, 1997] Antes do reconhecimento e terapêuticas adequada da Diabetes Gestacional, 10 a 20% dos recém-nascidos apresentavam este distúrbio nos primeiros 3 dias de vida extra-uterina. Desde então, demonstrou-se que a frequência e severidade da hipocalcémia neonatal estão directamente relacionadas com a severidade da diabetes materna e que a sua incidência pode ser diminuída por um controlo glicémico apertado.

Em geral, a hipocalcémia é assintomática e limitada mas pode induzir sintomas neurológicos como tremor, choro rouco, hipertonicidade, clónus e convulsões. [Merlob P *et al.*, 2003]

5. REPERCUSSÕES MATERNA

5.1. Hipertensão induzida pela gravidez e pré-eclâmpsia

A hipertensão induzida pela gravidez e a pré-eclâmpsia são mais frequentes nas mulheres com Diabetes Gestacional. [Barahona MJ *et al.*, 2005]

O estudo de Xiong *et al.* detectou pré-eclâmpsia em 2.7% numa amostra de 2755 grávidas com Diabetes Gestacional em comparação a 1.1% das 108.644 grávidas sem patologia diabética. Resultados semelhantes foram encontrados para a hipertensão. [Ben-Haroush A *et al.*, 2003]

Segundo o registo nacional de Diabetes gestacional, de 2005, uma das complicações maternas mais frequentes foi a hipertensão arterial (10.8% da amostra, sendo 5% induzida pela gravidez) e a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia, que afectaram conjuntamente 2.8% das grávidas com Diabetes Gestacional da amostra. [Dores J *et al.*, 2008]

A génese destas alterações parece ser a combinação da insulino-resistência e predisposição genética maternas. [Jacob Bar *et al.*, 2003] Além disso, a associação entre hipertensão arterial e outras co-morbilidades como a obesidade e a hiperlipidémia, aumenta o risco cardiovascular nestas mulheres. [Ben-Haroush A *et al.*, 2003]

5.2. Parto por cesariana

Na gravidez complicada por Diabetes Gestacional existe também um risco aumentado de parto por cesariana. No registo nacional de Diabetes Gestacional, de 2005, apurou-se uma prevalência desta complicação materna em 40.4% das grávidas com Diabetes Gestacional estudadas. [Dores J *et al.*, 2008] Em parte, os partos por cesariana aumentam nas grávidas com Diabetes Gestacional para prevenir os traumatismos durante o mesmo, maioritariamente decorrentes da macrossomia fetal associada a esta condição patológica. [Metzger BE *et al.*, 2007] O estudo decorrente do Registo Nacional de Diabetes Gestacional de 2005 apurou, igualmente, uma correlação entre o IMC ≥ 30 e o parto por cesariana. [Dores J *et al.*, 2008]

5.3. Hidrâmnios

Esta condição é geralmente definida pela presença de um volume de líquido amniótico superior a 2000ml. [Campos DA *et al.*, 2008] A prevalência de hidrâmnios não é consensual porque os estudos apresentam variações importantes nos métodos de medição do índice de líquido amniótico, idade gestacional, condições de observação e mesmo nos critérios que definem diabetes e hidrâmnios. Alguns estudos descreveram taxas de prevalência de 2% na

Diabetes Gestacional, ou seja, 4 vezes mais que nas gravidezes não afectadas. [Carpenter MW, 2003] Segundo o registo nacional de Diabetes gestacional, de 2005, houve uma prevalência de 2% nas grávidas com Diabetes Gestacional estudadas. [Dores J *et al.*, 2008]

Uma das explicações explicativas para este fenómeno baseia-se na ocorrência de uma diurese osmótica fetal. Esta teoria foi apoiada num estudo em que se observou que o volume de urina fetal em excesso se encontrava no percentil 95 em 32% dos fetos das grávidas diabéticas. [Carpenter MW, 2003]

Para contextualizar a relevância dos hidrâmnios na morbidade fetal é importante ter presente que a quantidade excessiva de líquido amniótico pode induzir uma distensão exagerada do útero materno e consequente ruptura prematura das membranas com parto prematuro e apresentação fetal anormal. As grandes quantidades de líquido amniótico aumentam, também, o risco de desprendimento da placenta e prolapso ou compressão do cordão umbilical. [Campos DA *et al.*, 2008]

6. CONCLUSÕES

A Diabetes Gestacional é uma doença que apresenta múltiplos riscos para a grávida e para o seu bebé. Os principais mecanismos na génese da Diabetes Gestacional são a insulino-resistência e a disfunção das células β . Estas duas alterações metabólicas têm a sua génese em alterações fisiológicas próprias da gravidez e, muito provavelmente, em mecanismos próprios da doença e já previamente existentes.

Os fetos de mães com Diabetes Gestacional têm alterações no crescimento e composição corporal. A vida fetal é, principalmente, influenciada pelo mau controlo metabólico e pelas alterações bruscas da glicémia e da concentração de ácidos gordos livres.

O momento do nascimento e o próprio recém-nascido também são excelentes reflexos das repercussões da Diabetes Gestacional. A principal complicação e a que se identifica, por vezes de imediato, é a macrossomia ou grandes para a idade gestacional. A macrossomia é responsável por outras graves repercussões, como a distócia de ombros, e a sua associação com a Diabetes Gestacional parece potenciar alguns acontecimentos associados às duas condições isoladamente, como a hipoglicémia, a hipocalcémia, a hiperbilirrubinémia e policitémia e a síndrome de depressão respiratória.

No momento do parto há que ter especial atenção ao risco acrescido de síndrome de depressão respiratória, a qual se pode repercutir no bom desenvolvimento neurológico.

Também as grávidas têm mais complicações, nomeadamente as obstétricas - hipertensão induzida pela gravidez e a pré-eclâmpsia), parto distócico e hidrâmnios, que potencialmente afectam a morbilidade do recém-nascido.

Do ponto de vista epidemiológico, é uma doença influenciada por múltiplas variáveis, o que torna a sua caracterização e diagnóstico pontos cruciais mas de difícil consenso. Nos últimos anos ocorreu um aumento avassalador da prevalência da obesidade e diabetes mellitus tipo 2 e este dado parece igualmente válido para a prevalência da Diabetes Gestacional.

Identificar os grupos de risco e as gravidezes que potencialmente possam estar mais afectadas pelo conjunto de alterações que esta patologia origina pode ser a chave para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e terapêutica adequadas. Relativamente aos factores de risco, é de destacar a clara analogia entre a Diabetes Gestacional e a diabetes mellitus tipo 2.

Salienta-se, igualmente, a importância do diagnóstico da Diabetes Gestacional. Em Portugal, o rastreio é feito sistematicamente embora não exista um consenso mundial relativo ao diagnóstico e ao rastreio universal da doença. Muitas evidências sugerem que os riscos que advêm da Diabetes Gestacional podem ser reduzidos através da implementação de programas de rastreio. Nesse sentido espera-se que a tradução clínica do estudo HAPO (“Hiperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome”) traga novos e importantes dados, entre os quais, a relação entre os valores a partir dos quais existe risco aumentado de repercussões adversas e o esclarecimento dos riscos das diferentes repercussões consoante o grau de intolerância à glicose. Outros estudos referem, igualmente, que os critérios de diagnóstico da Diabetes Gestacional usados actualmente são muito limitativos e que níveis de hiperglicémia inferiores ao de diagnóstico podem estar relacionados com uma morbilidade materna e fetal aumentadas.

Identificar as mulheres com Diabetes Gestacional, ou seja, encontrar um conjunto de critérios de diagnóstico fidedignos e aplicá-los através de rastreios sistemáticos são condições vitais para que se possam implementar medidas terapêuticas apropriadas com consequente diminuição da morbilidade materna e fetal, particularmente da macrosomia.

Os ensaios clínicos mais recentes têm sido especialmente consignados a se a terapêutica e seguimento intensivos da Diabetes Gestacional podem proporcionar um benefício à grávida e ao feto/recém-nascido e os resultados têm sido bastante uniformes mostrando uma clara vantagem em abordar esta doença numa perspectiva de detecção precoce

e otimização da terapêutica como medidas imprescindíveis para a diminuição das consequências nefastas e mesmo irreversíveis desta doença.

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association (2003) Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 (S1): S103–S105.
- American Diabetes Association (2010) Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33 (S1): S62–S69.
- Atlas diabetes (2009). 4ed. SI: IDF.
- Barahona MJ, Sucunza N, Garcia-Patterson A, *et al* (2005) Period of gestational diabetes mellitus diagnosis and maternal and fetal morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:622-627.
- Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M (2003) Epidemiology of gestational diabetes mellitus. In *Textbook of diabetes and pregnancy* (Hod M *et al* ed), pp 64-89. London: Martin Dunitz.
- Berger H, Crane J, Farine D (2002) Screening for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 121:1-10.
- Bevier WC, Jovanovic L (2008) Weight gain and gestacional diabetes mellitas is a sensitive issue. *Diabetes Care* 31(1): e1.

- Blayo A, Mandelbrot L (2004) Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab* 30:575-580.
- Campos DA, Montenegro N, Rodrigues T, *et al.* (Coord.) (2008) *Protocolos de medicina materno-fetal*. 2 ed. Lisboa: Lidel.
- Carpenter MW (2003) Amniotic fluid in non-diabetic and diabetic pregnancies. In *Textbook of diabetes and pregnancy* (Hod M, et al. ed), pp 148-157. London: Martin Dunitz.
- Carvalheiro MR (1997) *Diabetes gestacional: contribuição para o seu estudo em Portugal* [Dissertação de Doutoramento]. Coimbra: Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina.
- Catalano PM (2003) Maternal metabolic adaptation to pregnancy. In *Textbook of diabetes and pregnancy* (Hod M et al. ed), pp 50-63. London: Martin Dunitz.
- Cetin I, Santis MSN, Taricco E, *et al.* (2005) Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 192: 610-617.

- Cutuli A, Renzo G C (2003) Fetal maturity. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M, et al. ed), pp 276-288. London: Martin Dunitz.
- Desoye C, Mouzon SH, Shafrir E (2003) The placenta in diabetic pregnancy. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M, et al. ed), pp 126-147. London: Martin Dunitz.
- Dores J, Rocha T, Ruas L, Cordeiro MC, Carvalheiro M (2008) Registo nacional de diabetes. Rev. Port. Diabetes 3: 141-147
- Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB (2009) The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. Am. J Obstet Gynecol 200; 672 e 1-672 e4.
- Hadden DR (2003) History of diabetic pregnancy. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M, et al. ed), pp 1-12. London: Martin Dunitz.
- Hare, JN (2003) The priscilla white legacy. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M, et al. ed), pp 13-22. London: Martin Dunitz.
- Hay WW (2003) Nutrient delivery and metabolism in the fetus. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M., et al. ed), pp 201-221. London: Martin Dunitz.

- Hill DJ (2003) Regulation of fetal growth. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M, et al. ed), pp 222-239. London: Martin Dunitz.
- Jovanovic L (2001) Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 1:82-85.
- Jovanovic L (2009) Definition, size of the problem, screening and diagnostic criteria: who should be screened, cost-effectiveness, and feasibility of screening. *Int J Gynaecol Obstet* 104:S17-S19.
- Jovanovic L (2009) Patient information: gestational diabetes mellitus. Last literature review for version 17.2: Maio 1.
- Lappas M, Yee K, Permezel M, *et al.* (2005) Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *Journal of Endocrinology* 186:457-465.

- Mello G, Parreti E, Mecacci F, Hod M (2003) Prevention of fetal macrosomia. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M., et al. ed), pp 442-446. London: Martin Dunitz.
- Merlob P, Hod M (2003) Short-term implications: the neonate. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M, et al. ed), pp 289-304. London: Martin Dunitz.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, *et al.* (2007) Summary and recommendations of the fifth International Workshops-conference on gestacional diabetes mellitus. Diabetes Care 30(S2):S251-S260.
- Metzger BE, *et al.* (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 385(19):1991-2002.
- Mimouni FB, Sheffer-Minouni G (2003) Fetal oxygenation and mineral metabolismo in diabetic pregnancy. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M, et al. ed), pp 253-261. London: Martin Dunitz.
- Mirghani H, Zayed R, Thomas L, Agarwal M (2006) Gestational diabetes mellitus: fetal liver length measurements between 21 and 24 weeks' gestation. J Clin Ultrasound 35(1): 34-37.

- Molsted-Pederson L (2003) The Pederson legacy. In Textbook of diabetes and pregnancy (Hod M ,et al. ed), pp 23-29. London: Martin Dunitz.
- Nader SS, Pereira D. N. (2004) Atenção integral ao recém-nascido: guia de supervisão de saúde. Porto Alegre: Artmed.
- Nordin NM, Wei JW, Naing NN, Symonds EM (2006) Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. J Obstet Gynaecol Res 32(1):107-114.
- Queirós J, Magalhães A, Medina JL (2006) Diabetes gestacional: uma doença, duas gerações, vários problemas. Rev Port End Metab 2: 19-24
- Schaefer-Graf U, Graf K, Kulbacka I, *et al.* (2008) Maternal lipids as Strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestacional diabetes mellitas. Diabetes Care 31(9):1858-1863.
- Silva JC, Bertinni AM, Ribeiro TE, *et al.* (2009) Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. Rev Bras Ginecol Obstet 31(1):5-9.

- Virally M, Laloï-Michelin M, Meas T, *et al.* (2007) Occurrence of gestational diabetes mellitus, maternal and fetal outcomes beyond the 28th week of gestation in women at high of gestational diabetes. A prospective study. *Diabetes & Metabolism* 33:290-295.
- Wong ML, Wong WHS, Cheung YF (2007) Fetal myocardial performance in pregnancies complicated by gestational impaired glucose tolerance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29: 395-400.
- Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN (2001) Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 75:221-228.
- YogeV Y, Ben-Haroush A, Hod M (2003) Pathogenesis of gestacional diabetes mellitus In *Textbook of diabetes and pregnancy* (Hod M, et al. ed), pp 39-49. London: Martin Dunitz.