FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA RITA CERVEIRA BANDARRA

MACROSSOMIA NA DIABETES GESTACIONAL

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ JOAQUIM DE SOUSA BARROS
DR. ANTÓNIO CARLOS FERNANDES LOBO

MARÇO/2014

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

PORTUGAL

Macrossomia na Diabetes Gestacional

Autor: Ana Rita Cerveira Bandarra[a]

Co-orientador: Dr. António Carlos Fernandes Lobo[b]

Orientador: Prof. Dr. José Joaquim de Sousa Barros[c]

Março 2014

[a] Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, Aluna

[b] Maternidade Dr. Daniel de Matos, CHUC, Assistente Hospitalar de Obstetrícia e Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra para a Disciplina de Obstetrícia

[c] Diretor da UGI Materno-Fetal, CHUC, Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra - Regente da Unidade Curricular de Obstetrícia

- **Índice:**

Resumo **4**

Abstract **6**

1. Introdução **8**

2. Métodos **10**

3. Macrossomia na Diabetes Gestacional **11**

3.1. Fisiopatologia **11**

3.2. Fatores de risco **15**

3.3. Complicações **20**

4. Conclusão **24**

- **Abreviaturas:**

DG: Diabetes Gestacional

IG: Idade Gestacional

GIG: Grande para a Idade Gestacional

DM: Diabetes Mellitus

AIG: Adequado para a Idade Gestacional

IMC: Índice de Massa Corporal

VLDL: Very-Low-Density Lipoprotein

- **Resumo:**

Introdução: As gestações podem ser complicadas de diabetes gestacional. Consequentemente, esta patologia é responsável por um conjunto de outras complicações maternas, fetais e neonatais. A macrossomia fetal representa a complicação mais comum. O crescimento fetal resulta de uma interacção complexa de várias influências genéticas e ambientais. Existem muitos fatores de risco para a macrossomia fetal e nem todos são passíveis de intervenção, tal como a idade materna, antecedente pessoal de um parto de um recém-nascido macrossómico ou diabetes gestacional prévia. Há evidências de que a macrossomia acarreta riscos tanto para a mãe como para o recém-nascido, a curto e longo prazo. *Objetivos:* Com esta revisão pretendeu-se compreender de que forma a diabetes gestacional interfere na fisiopatologia da macrossomia fetal, quais os fatores de risco envolvidos neste processo e ainda as complicações que a macrossomia acarreta. *Discussão:* A presença de diabetes gestacional condiciona alterações a nível fetal, independentemente do grau de controlo metabólico da gestante. A alteração *major* consiste num excessivo crescimento fetal à custa da passagem a nível placentário, de hidratos de carbono, e consequentemente produção excessiva de insulina por parte do feto, associado ao conjunto de efeitos que a insulina tem sobre o crescimento fetal. Parece racional que devam ser implementadas medidas preventivas. De fato, fatores de risco como o metabolismo da glicose materna e a obesidade materna são passíveis de alterar, com o objetivo de diminuir a prevalência de macrossomia fetal. O acompanhamento de um feto macrossómico exige considerado atenção por um obstetra experiente, assim como a preparação para o parto, devido às inúmeras complicações associadas à macrossomia fetal. *Conclusão:* A presença de diabetes gestacional aumenta o risco de incidência de macrossomia fetal. O conhecimento dos fatores de risco possibilita o rastreio e o diagnóstico precoce de macrossomia fetal numa gestação complicada de diabetes gestacional. É de extrema importância proceder a um

controlo adequado da glicemia materna, de forma a prevenir possíveis complicações associadas à macrossomia fetal.

Palavras-Chave: Diabetes gestacional, Macrossomia, Obesidade, Excesso de peso, Hipoglicémia neonatal

- **Abstract:**

Introduction: The pregnancies can be complicated with gestational diabetes. Consequently, this condition is responsible for a number of other maternal, fetal and neonatal complications. Fetal macrosomia is the most common complication. The fetal growth results from a complex interaction of multiple genetic and environmental influences. There are many risk factors for fetal macrosomia and not all are amenable to intervention, such as maternal age, previous delivery of a macrosomic newborn or prior gestational diabetes. There is evidence that macrosomia carries risks for both the mother and the newborn, in short and long term. *Aims:* The intention of this review is to understand how gestational diabetes affect the pathophysiology of fetal macrosomia, including the risk factors involved in this process and also the complications that entails macrosomia. *Discussion:* The presence of gestational diabetes conditions abnormalities in the fetus is, regardless of the degree of metabolic control of pregnant women. The major change is an excessive fetal growth at the expense of passage of the placenta, carbohydrates and therefore excessive production of insulin by the fetus associated with the set of effects that insulin has on fetal growth. It seems rational that preventive measures should be implemented. In fact, risk factors such as maternal metabolism of glucose and maternal obesity are likely to change, with the aim of reducing the prevalence of macrosomia. Tracking a fetal overgrowth requires considered attention by an experienced obstetrician, as well as preparation for childbirth, because of the many complications associated with fetal macrosomia. *Conclusion:* The presence of gestational diabetes increases the risk of incidence of fetal macrosomia. Knowledge of risk factors allows screening and early diagnosis of fetal macrosomia in pregnancy complicated with gestational diabetes. It is of utmost importance to carry out adequate monitoring of maternal blood glucose in order to prevent possible complications associated with fetal macrosomia.

Key Wods: Gestational diabetes, Macrosomia, Obesity, Overweight, Neonatal hypoglycemia

1. Introdução:

A diabetes gestacional carateriza-se por uma intolerância aos hidratos de carbono que é diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, independentemente da necessidade, ou não, de insulinoterapia e da sua persistência ou não após o parto. Este conceito engloba, assim, as mulheres com diabetes prévia à gestação, embora não reconhecida como tal, até esse momento. As gestações complicadas de diabetes gestacional constituem uma situação obstétrica de alto risco. Existem complicações maternas, como a hipoglicémia, infecções, parto vaginal traumático ou hemorragia pós-parto; fetais como anomalias do desenvolvimento (RCIU e macrossomia), prematuridade, traumatismo durante o parto ou asfixia; e neonatais, como síndrome de dificuldade respiratória e perturbações matabólicas (hipoglicémia, hiperbilirrubinémia, hipomagnesiémia).

A macrossomia é uma das complicações fetais mais comuns relacionadas com a diabetes gestacional. Define-se como um peso ao nascimento $\geq$ 4000g e pode complicar até 30% das gestações complicadas de diabetes gestacional.

Sabe-se que, perante uma diabetes gestacional, a hiperglicémia materna conduz a uma hiperglicémia fetal e, por sua vez, a hiperinsulinémia fetal, assim como leva ao aumento da produção de fatores de crescimento celular *insulin-like* (IGF-I e IGF-II), estimulando o crescimento fetal e a deposição de gordura e glicogénio que, por consequência, levam a um aumento excessivo de peso fetal.

Conhecem-se fatores preditivos da macrossomia na diabetes gestacional, alguns passíveis de sofrerem alterações como o metabolismo da glicose materna, o peso materno pré-gestacional ou o peso ganho durante a gestação, embora haja outros não modificáveis como a genética, a altura dos progenitores, a idade materna, história prévia de um recém-nascido macrossómico ou história de familiares diretos com diabetes mellitus.

O aumento excessivo de peso favorece o aparecimento de complicações a nível neonatal, fetal e materno. Muitas vezes a mulher não detecta qualquer sinal ou sintoma específico, logo torna-se fundamental proceder à deteção precoce do problema, avaliando se a mulher apresenta algum dos fatores de risco para o desenvolvimento de macrossomia.

Neste sentido, torna-se importante compreender todas as evidências que já são conhecidas acerca deste assunto, com o objetivo de evitar as consequências maternas, fetais e neonatais.

2. Métodos:

Esta revisão do tema 'Macrossomia na Diabetes Gestacional' teve por base a pesquisa, na literatura médica, de artigos sobre aquele tema, utilizando a base de dados informática PUBMED. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados entre 1992 e 2014, isto é, artigos dos últimos 22 anos.

Na pesquisa, utilizaram-se as seguintes palavras e expressões, com diversas combinações diferentes: macrossomia (*macrosomia*), diabetes gestacional (*gestational diabetes*), fisiopatologia da macrossomia (*pathophysiology of macrosomia*), fatores preditivos de macrossomia (*predictors of macrosomia*), complicações da macrossomia (*complications of macrosomia*).

Após a recolha de todos os artigos obtidos segundo a pesquisa, foram efetuadas 2 seleções. Numa fase primária, fez-se uma pré-seleção dos artigos com interesse para o tema segundo o seu título, numa segunda fase foi feita a leitura dos resumos (abstract) dos artigos previamente selecionados, de modo a compreender se de fato, estavam incluídos no tema.

3. Macrossomia na Diabetes Gestacional:

3.1. Fisiopatologia:

Numa gestação normal o organismo materno sofre modificações metabólicas com o objetivo de proporcionar um ambiente adequado ao processo natural de embriogénese, de crescimento e de maturação fetal.[1]

No início da gestação, as necessidades do feto provocam alterações a nível do metabolismo materno, passando a haver um fornecimento contínuo de glicose e aminoácidos ao feto, sendo o metabolismo energético materno assegurado pelos ácidos gordos.[1]

Os estrogénios e a progesterona placentárias são responsáveis pela estimulação das células β pancreáticas maternas e por um aumento da sensibilidade à insulina.[1] Este mecanismo, de aumento da sensibilidade à insulina, associado ao aumento do consumo de glicose e de aminoácidos pelo feto leva consequentemente à hipoglicémia em jejum com hiperinsulinémia, hipoaminoacidémia e lipólise acentuada, na grávida.[1]

Com o avançar da gestação ocorrem as seguintes alterações no metabolismo materno: aumento progressivo da resistência à acção periférica da insulina endógena, aumento da degradação da insulina (pelo rim materno e pela placenta) e aumento da lipólise materna.[1]

Todas estas alterações geram um estado contínuo de hipoglicémia em jejum e hiperglicémia pós-prandial.[1] Observa-se um conjunto de modificações metabólicas no decorrer da gestação, que levam à designação da gravidez como um 'estado diabetogénico'.[1]

Quando estas alterações são muito marcadas, isto é, quando, perante uma dose excessiva de glicose, existe uma incapacidade do organismo materno produzir insulina em quantidades suficientes, para contrariar o aumento da resistência periférica à sua acção, estamos perante uma diabetes gestacional (DG).[1]

A DG carateriza-se por uma intolerância aos hidratos de carbono que é diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, independentemente da necessidade, ou não, de

insulinoterapia e da sua persistência ou não após o parto.[2,3]

A Hipótese de Pedersen propõe que a passagem excessiva de hidratos de carbono através da placenta conduz à hiperglicémia fetal.[4] O pâncreas fica assim sujeito a um ambiente de excesso de glicose, levando à hiperplasia dos ilhéus de Langerhans, ou seja, determina uma hiperreatividade do pâncreas fetal aos estímulos glicémicos.[2]

Esta reatividade tem como resultado a secreção de insulina pelas células beta dos ilhéus de Langerhans do feto (predominantemente na 2ª metade da gestação), ocorrendo uma hiperinsulinémia fetal.[3,4]

Atualmente, sabe-se que a insulina é o principal fator de crescimento fetal e tem um duplo efeito sobre a macrossomia: a insulina actua sobre os seus receptores estimulando o crescimento somático e a deposição anormal de gordura e de glicogénio, e é ainda responsável por se ligar aos recetores dos fatores de crescimento *insulin-like* [fatores I (IGF-I) e II (IGF-II)], aumentando diretamente o crescimento fetal.[3,4] Estes fatores de crescimento são produzidos por diversos órgãos fetais e têm influência na diferenciação e divisão celular.[3] Assim, a insulina é responsável pela hipertrofia e hiperplasia de todos os órgãos, à exceção do cérebro. Deste modo, a insulina é responsável pela desproporção entre os diâmetros do crânio (este é o esperado para a idade gestacional - IG) e do abdómen e da cintura escapular (estes 2 maiores que o esperado para a IG).[1] De realçar que o IGF-II é um fator determinante de crescimento da placenta e da capacidade de transferência de nutrientes.[5]

Verhaeghe et al, em 1993, fizeram a medição dos fatores de crescimento *insulin-like* e da insulina (peptídeo C) no cordão umbilical, ao longo da gestação em mulheres sem diabetes e conseguiram relacionar os valores das medições com o peso ao nascimento, tendo verificado que fetos grandes para a idade gestacional (GIG) tinham níveis daqueles fatores significativamente aumentados.[3]

A insulina tem um outro papel importante que consiste na estimulação da síntese da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1c, sendo esta um fator de transcrição que induz a expressão de genes envolvidos na lipogénese, especialmente na síntese de ácidos gordos e triglicerídeos.[6]

Para além da hiperinsulinémia fetal, como resposta à hiperglicémia fetal, por sua vez devida à hiperglicémia materna, os aminoácidos e os lípidos circulantes no plasma materno também contribuem para o crescimento fetal excessivo.[6] Existem dados que sugerem que a alimentação materna excessiva, com aumento dos substratos metabólicos, juntamente com a hiperinsulinémia aumentam a síntese de proteínas e lípidos fetais.[6] *Knopp et al* verificaram que havia uma relação de proporcionalidade direta entre a concentração de triglicerídeos e ácidos gordos que atravessam a placenta no final da gestação e o peso ao nascimento do recém-nascido.[6]

Existe uma correlação positiva entre o perfil lipídico e a resistência à insulina, em grávidas com DG, ao invés da correlação negativa entre os níveis de triglicerídeos e a sensibilidade à insulina.[6] Fisiologicamente, a hipertrigliceridémia materna aumenta o transporte de triglicerídeos através da placenta, durante o terceiro trimestre.[7] A hipertrigliceridémia materna resulta de 2 mecanismos: diminuição do catabolismo das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e do aumento da lipólise que, por sua vez, é responsável pelo aumento dos ácidos gordos na circulação, para a síntese hepática de VLDL.[7] Assim, perante uma resistência à insulina, associada ao excesso de peso materno, há melhoria dos 2 mecanismos referidos anteriormente.[7] O resultado consiste num grande aumento do fluxo de VLDL materno para a placenta.[7] Este excesso de lípidos poderá explicar a associação que *Olmos et al* encontraram entre o excesso de peso materno pré-gestacional e recém-nascidos GIG, em mulheres com DG sem um controlo glicémico adequado, em que certamente o excesso de tecido adiposo piora a resistência à insulina.[7]

Presume-se que a diminuição da sensibilidade à insulina materna na DG possa aumentar a acessibilidade de nutrientes ao feto, o que atua como um fator de risco para o excessivo crescimento e adiposidade fetal.[6]

Tendo em conta que a hiperglicémia ocorre numa fase precoce do desenvolvimento embrionário, é percetível que, se o controlo metabólico for iniciado apenas no 2º trimestre, mesmo que este seja adequado, haverá dificuldade em evitar por completo a macrossomia.[2]

As alterações em relação ao crescimento fetal tornam-se mais notórias no 3º trimestre (>32 semanas), sendo indispensável a vigilância ecográfica destes fetos, a partir das 28 semanas.[2]

Há um estudo interessante que revela que a macrossomia pode ser dividida em assimétrica e simétrica (tal como a restrição de crescimento intra-uterino). A macrossomia simétrica é definida como aquela que é causada por fatores genéticos, ao passo que a macrossomia assimétrica está associada a um ambiente intra-uterino anormal. Se a DG induz a macrossomia fetal por aumento da transferência materno-fetal de nutrientes que, por sua vez, causam hiperinsulinémia fetal, então este processo é responsável pela macrossomia assimétrica. Esta tem como caraterísticas as circunferências torácica e abdominal anormais, as quais são relativamente maiores que a circunferência da cabeça. No mesmo estudo observam que apenas a macrossomia assimétrica tem implicações a longo prazo.[8]

3.2. Fatores de risco:

Atualmente conhecem-se diversos fatores de risco para a macrossomia, e estes podem ser divididos em dois grandes grupos: os não modificáveis e os modificáveis.[9]

Incluem-se no grupo dos não modificáveis: os genes, a altura dos pais, a paridade, as etnias de alta prevalência (raça negra e asiática e população americana de origem hispânica), a idade materna, parto prévio de um recém-nascido macrossómico, DG prévia, o género do feto e história familiar de parentes de 1º grau com DM.[9,10]

O contributo genético para o peso ao nascimento pode chegar aos 80%.[5] Estão envolvidos os genes da insulina, do fator de crescimento *insulin-like* e os seus recetores.[5] Assim, com o conceito de regulação epigenética é evidente que fatores nutricionais e outros ambientais possam, durante a vida fetal, modificar a expressão de genes a longo prazo.[5] Síndromes genéticas tais como a Síndrome de Beckwith-Wiedemann ou a Síndrome de Perlmann têm como base fisiopatológica a desregulação do normal crescimento do feto, causando macrossomia fetal.[9]

A altura dos pais tem sido associada ao peso ao nascimento do recém-nascido, embora haja uma maior correlação entre o peso ao nascimento do recém-nascido e a altura da mãe.[9] De facto, há uma forte relação entre a estatura baixa da mãe e a macrossomia fetal.[9]

Boulet et al, entre 1995 e 1997 analisaram cerca de 8 milhões de nascimentos nos EUA e concluíram que os recém-nascidos macrossómicos eram maioritariamente filhos de mulheres com mais de 35 anos e multíparas.[9] No mesmo estudo verificaram ainda que, de uma forma geral, a taxa de macrossomia numa segunda gravidez, quando houve um primeiro parto de um recém-nascido macrossómico, com peso >4500g, era de 32% comparado com apenas 0,3% para aquelas em que o primeiro parto foi de um recém-nascido com peso ao nascimento adequado à idade gestacional (AIG).[9] Inclusive, neste estudo relacionaram o *odds ratio* para as gestações subsequentes a um recém-nascido macrossómico prévio e para história

de 2 ou mais recém-nascidos macrossómicos prévios, sendo a *odds ratio* do segundo grupo o triplo do primeiro grupo (15,8 *vs* 47,4).[9] Noutro estudo foram ainda mais longe e demonstraram que a ocorrência prévia de recém-nascidos GIG no final do segundo trimestre era um sinal forte de influência genética e epigenética, sobre o crescimento fetal precoce na gestação seguinte. E de facto, esta associação poderia explicar o padrão de crescimento fetal, uma vez que numa fase precoce há crescimento de tecidos não sensíveis à insulina como, por exemplo, dos ossos.[11] Ainda no estudo de *Boulet et al*, observa-se que os fetos do género masculino apresentam um ganho ponderal de 0,5g/dia a mais que os fetos do género feminino, durante o 3º trimestre.[9] *Keller et al* constataram que recém-nascidos filhos de mulheres com DM tipo 1 apresentavam crescimento fetal acelerado até às 24 semanas de gestação e 50% destes casos tinham níveis de insulina normais no liquido amniótico.[11]

Por outro lado, temos o grupo dos fatores de risco potencialmente modificáveis, como: o metabolismo da glicose materna, a IG do recém-nascido, o peso materno pré-gestacional, o peso ganho durante a gestação e parâmetros da síndrome metabólica.[5,9]

Existem autores que apontam a alteração da homeostasia da glicose materna como o fator de risco mais significativo para a macrossomia fetal, embora seja o mais fácil de modificar.[9] Contudo, outro estudo refere que apenas o controlo da glicose materna é insuficiente para a prevenção da macrossomia na DG.[7] Temos de ter em conta outras variáveis consideradas como fatores independentes do crescimento fetal, particularmente a obesidade.[7] Quanto ao papel da glicémia materna, num estudo observou-se que os níveis de glicose entre as 32 e as 35 semanas foram o fator preditivo mais forte de crescimento acelerado no final do terceiro trimestre.[11] Fora deste período de tempo os níveis de glicose tiveram um efeito menor sobre o crescimento do feto e o seu peso ao nascimento.[11]

Como forma de prever o peso ao nascimento do recém-nascido nas gestações complicadas de DG, concluiu-se que a glicémia pós-prandial é um fator mais preditivo que em jejum.[9]

Outro fator de risco é a IG ao nascimento, existindo correlação positiva entre a IG avançada e o aumento da incidência de macrossomia.[9] Em estudos recentes concluiu-se que a taxa de crescimento fetal entrava em declínio entre as 37 e as 42 semanas de gestação.[9] A explicação para este fato residia num processo natural de envelhecimento progressivo da placenta.[9] Nos mesmos estudos, observou-se que os fetos macrossómicos eram aqueles que tinham uma IG avançada e supôs-se que, nestes casos, a função placentária não regredia e, por conseguinte, a taxa de crescimento fetal era linear.[9]

Para além da Hipótese de Pedersen que explica o mecanismo desde a hiperglicémia materna até à hiperinsulinémia fetal, atualmente sabe-se que a obesidade materna é considerada um fator agravante na fisiopatologia da macrossomia.[4] A obesidade materna é um fator preditor forte de macrossomia fetal após as 28 semanas de gestação, independentemente da tolerância materna à glicose estar normal ou diminuída.[11] *Landon et al,* em 1994, e *Zhang et al,* em 1995, foram ainda mais precisos e relacionaram o aumento do risco de DG com a obesidade localizada sobretudo ao nível do tronco.[3] Há estudos que demonstram que as mães obesas têm um risco 4 vezes maior de desenvolver diabetes gestacional em comparação com mães com peso dentro de valores normais.[4] Tal como foi referido anteriormente, a influência da obesidade materna, sobre o crescimento fetal, ocorre numa fase mais tardia da gravidez o que coincide com determinados acontecimentos que ocorrem no terceiro trimestre, como proliferação de adipócitos fetais e armazenamento de lípidos.[11] Existem citocinas que são produzidas pelo tecido adiposo tais como o TNF-α (induz a fosforilação da serina num substrato do recetor de insulina 1, alterando a sinalização da insulina dentro das células musculares e adiposas), a IL-6 e a leptina.[7] A combinação destas 3 'citocinas adiposas'

reduzem a sensibilidade à insulina e conduzem a um estado de hiperinsulinémia e consequentemente à macrossomia fetal, mesmo com níveis de glicose materna normais.[11] Apesar deste fato poder explicar um difícil controlo da glicémia num grupo de mães com excesso de peso em comparação com as mães com peso normal, não explica a taxa elevada de macrossomia no primeiro grupo em comparação com o segundo, salientando-se que os valores médios de HbA1c foram semelhantes em ambos os grupos.[7] Além do seu papel sobre a insulina, a obesidade materna está ainda associada ao aumento dos níveis de lípidos e triglicerídeos que, por si só, levam à macrossomia fetal.[11]

Nas mães obesas há ainda um *turnover* lipídico e uma circulação anormal de ácidos gordos, contribuindo para um estado pró-inflamatório crónico e, por conseguinte, haverá produção de citocinas pró-inflamatórias com o efeito anteriormente referido.[4]

Valores elevados de índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional triplicam o risco de desenvolver DG.[4] Em 2004, uma metanálise mostrou que a relação entre diabetes gestacional e recém-nascidos GIG se intensificou com o aumento do IMC pré-gestacional.[7] Um ano mais tarde, *Ricart et al*, provaram que o IMC pré-gestacional acima de 26,1 kg/m^2 era não só um fator de risco como um fator preditivo mais forte que o grau de hiperglicémia, para recém-nascidos GIG, concluindo que bastava excesso de peso – não, ainda, obesidade – para acelerar o crescimento fetal.[7]

Pouco se conhece acerca da forma como o ganho de peso durante a gestação influencia o crescimento fetal, sobretudo numa gestação complicada por diabetes gestacional.[7] Contudo, o estudo de *Siega-Riz et al,* em 2009, evidenciou uma forte relação entre um excessivo ganho de peso durante a gestação e o aumento do crescimento fetal e do peso ao nascimento.[9] Consequentemente aquele ganho de peso refletiu-se tanto a nível do aumento do risco de macrossomia como nas suas complicações inerentes.[9] De realçar que o ganho de peso durante a gestação não é linear pois temos de ter em conta não só o estado nutricional materno

pré-gestacional como outras co-morbilidades como a diabetes gestacional.[7] Num estudo concluiu-se que um ganho de peso superior a 11kg, durante a gestação, tem uma forte relação com o nascimento de um recém-nascido grande para a idade gestacional.[9] Há ainda estudos mais precisos que revelam que, mesmo dentro do intervalo de valores recomendados para o ganho de peso, quanto maior for o ganho de peso, maior o risco de macrossomia fetal.[12]

Por último, há estudos que evidenciam que a dislipidémia prevê macrossomia fetal independentemente do IMC e da glicémia materna.[5]

3.3. Complicações:

No que diz respeito às complicações fetais e perinatais da diabetes gestacional estão relatadas, entre outras, a macrossomia (e suas consequências perinatais) e desequilíbrios metabólicos neonatais.[2] A macrossomia pode complicar até 30% das gestações com diabetes associada.[13]

Um recém-nascido GIG apresenta maior risco, comparativamente a um recém-nascido com peso AIG, quanto à hipoxémia fetal, distócia de ombros, lesão do plexo braquial, fratura clavicular, dificuldade respiratória, cardiomiopatia hipertrófica, distúrbios electrolíticos e metabólicos tais como hipoglicémia, hiperbilirrubinémia e hipomagnesiémia, ou mesmo morte fetal.[5,6,9,14,15]

Quanto à distócia de ombros, *McFarland et al,* em 2000, observaram que os recém-nascidos macrossómicos, filhos de mães diabéticas, tinham caraterísticas antropométricas diferentes de outros recém-nascidos grandes para a idade gestacional, isto é, apresentam deposição excessiva de gordura ao nível dos ombros e do tronco. Estas caraterísticas são responsáveis pelo aumento dos partos vaginais traumáticos, nos quais se verifica uma maior incidência de distócia de ombros.[3] O risco de distócia de ombros aumenta ainda de forma mais acentuada à medida que o peso dos recém-nascidos ultrapassa progressivamente 4000g.[16]

A dificuldade respiratória neonatal deve-se a 3 fatores prevalentes neste grupo de recém-nascidos: uma maior prevalência de prematuros, uma diminuição da produção de surfatante mesmo após as 37 semanas e uma maior incidência de cesariana electiva antes das 39 semanas.[17]

Como consequência do aumento do metabolismo fetal, ocorre um aumento do consumo de oxigénio e como não há aumento da disponibilidade do mesmo, instala-se uma situação de hipoxémia sublimiar e de acidose.[1] Quando ocorre agudização desta situação, há

um estímulo para a libertação de catecolaminas com os seus devidos efeitos como o aumento da pressão arterial e a diminuição da frequência cardíaca fetal.[1] A morte fetal súbita que ocorre com alguma frequência nas gestações diabéticas poderá ser consequência do ambiente de hipoxémia e acidose em que se encontra o feto.[1] Há autores que sugerem que a hematopoiese extramedular e a proliferação das células hematopoiéticas, como resposta da hiperplasia hepática induzida pela hiperinsulinémia, são respostas compensatórias à hipoxémia intrauterina.[18]

A hipoglicémia neonatal resulta do fato da secreção de insulina se manter aumentada mesmo após o parto, não se verificando, contudo, a hiperglicémia materna, originando assim um decréscimo dos níveis de glicose no recém-nascido.[1,4] A hipoglicémia neonatal requer um diagnóstico e tratamento imediatos, uma vez que pode levar à morte ou a lesões neurológicas irreversíveis.[4]

Poderão ocorrer sinais e sintomas associados à hipoglicémia, como episódios de dificuldade em mamar, cianose, apneia, taquipneia, hipotonia, instabilidade térmica, irritabilidade, tremor, letargia, convulsões e coma. Estes sinais e sintomas inespecíficos podem ser secundários à hipoxémia ou à dificuldade respiratória neonatal.[17]

No período imediato pós-parto os recém-nascidos macrossómicos têm tendência para apresentar um índice de Apgar mais baixo.[16]

Sabe-se ainda que os recém-nascidos com elevado peso ao nascimento correram um risco 2-3 vezes maior de morte intrauterina.[5]

A cardiomiopatia é resultante da acumulação de tecido adiposo e glicogénio a nível do miocárdio, tal como ocorre noutros tecidos, assim como do aumento das fibras miocárdicas.[18] Consequentemente, a hipertrofia septal, diminuição da função ventricular esquerda e obstrução do tracto de saída do ventrículo esquerdo são comuns e provavelmente contribuem para a apresentação de sinais de insuficiência cardíaca congestiva, mesmo na ausência de

cardiopatias congénitas, nos filhos de mães diabéticas.[18] Os recém-nascidos são geralmente assintomáticos.[17] Em caso de presença de sintomas, estes, assim como a hipertofia cardíaca, revertem espontaneamente entre os 2 e 12 meses.[17]

Num estudo realizado por *J'Ahrig et al* supôs-se que os recém-nascidos macrossómicos tinham uma taxa elevada de policitémia, pois observaram que aqueles tinham concentrações de eritropoietina plasmática elevada e consequentemente aumento da eritropoiese e da reticulocitose.[19] No mesmo estudo notaram que este aumento da eritropoietina não resultava em policitémia.[19] De facto a ausência de aumento significativo da taxa de policitémia nos recém-nascidos macrossómicos levou a concluir que o processo de eritropoiese nestes indivíduos era contrabalançado pela ocorrência de hemólise.[19] Um fator a favor desta conclusão foi a evidência de aumento dos níveis de carboxihemoglobinémia nos recém-nascidos macrossómicos, como indicador de taxa de produção de bilirrubina, o que implicava um aumento da, anteriormente referida, hemólise como fator etiológico da hiperbilirrubinémia.[19] Além disso, alguns autores defendem que a *clearance* de bilirrubina poderá estar comprometida nos filhos de mães diabéticas, presumivelmente devido à alteração no metabolismo da mesma no interior dos hepatócitos.[19]

O aumento da produção de bilirrubina é uma consequência comum nos filhos de mães diabéticas, secundário à prematuridade, e por reabsorção de hematomas associados ao parto.[17]

Um feto e recém-nascido macrossómicos não acarretam riscos apenas para os próprios.[5,16] Em relação aos riscos maternos, a curto prazo, são conhecidos o trabalho de parto prolongado, as lacerações perineais, a atonia uterina e a hemorragia grave.[5,16]

O risco de laceração perineal aumenta com o peso ao nascimento superior a 4500g, na presença de distócia de ombros e/ou parto vaginal cirúrgico.[5] Considera-se ainda a baixa estatura da mãe um fator importante de risco de lesão perineal, associado à macrossomia.[20] No estudo de *Weissmann-Brenner A. et al,* em 2012, verificou-se que o tempo de

internamento aumentou com o aumento do peso ao nascimento do recém-nascido, chegando a atingir o triplo do tempo para as mães cujos filhos tinham peso >4500g.[16] Associa-se o aumento do tempo de internamento às complicações maternas e neonatais.[16]

Existem ainda complicações a longo prazo, tanto para o recém-nascido como para a mãe.[5]

Em relação ao recém-nascido, este apresenta um risco aumentado de vir a desenvolver diabetes mellitus tipo 2, excesso de peso, asma, lesões persistentes do plexo braquial e complicações cardiovasculares e metabólicas.[5,9] As complicações metabólicas da macrossomia estão fortemente associadas ao elevado crescimento patológico e deposição intrauterina anormal de gordura, ao invés do peso absoluto do recém-nascido.[9] Quanto às complicações cardiovasculares está descrito que a hipercolesterolémia materna durante a gestação complicada de diabetes gestacional está associada a um aumento da formação de ateromas dentro dos vasos sanguíneos fetais, e progressão para aterosclerose na infância.[6]

Relativamente às complicações maternas, a longo prazo, ocorrem defeitos perineais persistentes e disfunção anal.[5] As mulheres que desenvolvem DG também têm um aumento da prevalência de obesidade e de síndrome metabólica e aumento da taxa de complicações durante a segunda metade de uma gestação a termo.[10]

4. Conclusão:

Em conclusão, verifica-se que este é um tema com bastante relevância, não só pela importância cada vez maior que a diabetes está adquirir a nível mundial, como pelo fato de a macrossomia complicar até 30% das gestações complicadas de DG. Existem muitos aspectos, relacionados com este tema, controversos e outros por explicar. Ainda assim, há determinados conhecimentos que são partilhados pela grande maioria dos autores de artigos médicos sobre este tema.

A Hipótese de Pedersen apresenta uma explicação para a hiperinsulinémia fetal, caraterística dos filhos de mães com diabetes gestacional. Este processo inicia-se com a presença de hiperglicémia materna, logo há passagem excessiva de hidratos de carbono através da placenta, consequentemente ocorre hiperglicémia fetal, que leva à estimulação do pâncreas. Este responde com a produção excessiva de insulina, responsável pela hiperinsulinémia fetal.

Atualmente, sabe-se que a insulina é o principal fator de crescimento fetal e tem um efeito relevante sobre a macrossomia. A insulina actua sobre os seus recetores estimulando o crescimento somático e ainda se liga aos recetores dos fatores de crescimento *insulin-like* [fatores I (IGF-I) e II (IGF-II)]. Estes fatores de crescimento são produzidos por múltiplos órgãos fetais, influenciando a sua diferenciação e divisão celular, assim a insulina aumenta diretamente o crescimento fetal.

Existem vários fatores de risco para a macrossomia, alguns passíveis de sofrerem alteração e outros inalteráveis. Dentro dos fatores inalteráveis é de salientar o parto prévio de um recém-nascido macrossómico, concluindo-se que a taxa de macrossomia numa segunda gravidez, quando houve um primeiro parto de um recém-nascido macrossómico, com peso

>4500g, é 100 vezes maior, comparado com a taxa nas gestações em que o primeiro parto foi de um recém-nascido com peso ao nascimento AIG. Por outro lado, existe um grupo de fatores de risco passíveis de sofrerem alteração. A obesidade materna é um fator preditor forte de macrossomia fetal, independentemente da tolerância materna à glicose estar normal ou diminuída e a sua influência sobre o crescimento fetal ocorre numa fase tardia da gravidez. A relação entre a obesidade e a macrossomia fetal passa pela produção de citocinas a nível do tecido adiposo, responsáveis pela redução da sensibilidade à insulina, isto é, conduzem a um estado de hiperinsulinémia e consequentemente à macrossomia fetal, mesmo perante níveis normais de glicémia materna. Um aspecto bem conhecido é o aumento dos níveis de lípidos e triglicerídeo associado à obesidade materna que, por si só, levam à macrossomia fetal. Conclui-se que existe uma correlação positiva entre a concentração de triglicerídeos e ácidos gordos, que atravessam a placenta no final da gestação, e o peso ao nascimento do recém-nascido. Ainda no que diz respeito aos factores de risco modificáveis: o IMC pré-gestacional triplica o risco de desenvolvimento de DG e pouco se sabe acerca da influência de ganho de peso, durante a gestação, sobre o crescimento fetal, contudo não deve exceder os 11kg.

Por último, existem múltiplas complicações fetais e neonatais a curto prazo como, hipoxémia fetal, distócia de ombros, lesão do plexo braquial, fratura clavicular, dificuldade respiratória, cardiomiopatia hipertrófica, distúrbios electrolíticos e metabólicos ou mesmo morte fetal. Quanto às complicações maternas a curto prazo, são conhecidas o trabalho de parto prolongado, as lacerações perineais, a atonia uterina e a hemorragia grave. Existem ainda complicações a longo prazo: para o recém-nascido, como, risco aumentado de vir a desenvolver DM tipo 2, excesso de peso e lesões persistentes do plexo braquial; a nível materno ocorrem defeitos perineais persistentes, disfunção anal e aumento da prevalência de obesidade.

Portanto, conclui-se que a macrossomia é potencialmente perigosa para a mãe e para o recém-nascido. Um controlo adequado da glicémia materna, logo no início da gestação é fulcral. É importante reconhecer a suspeita de macrossomia fetal para evitar os fatores de risco e complicações, e ainda para proporcionar as melhores condições para o parto de forma a prevenir e a reduzir as complicações maternas e neonatais da macrossomia.

Referências Bibliográficas:

1. Graça LM da, Colaboradores. *Medicina Materno-Fetal*. 4ª edição. Lidel; 2010:554–565.

2. Moura P. Texto de Apoio de Diabetes e Gravidez. In: ; 2012.

3. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, III LCG, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21st ed. Copyright; 2001:1359–1381.

4. Dennedy MC, Dunne F. The maternal and fetal impacts of obesity and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;24(4):573–89. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832737. Accessed January 10, 2014.

5. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008;87(2):134–45. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18231880. Accessed February 22, 2014.

6. Merzouk H, Khan N a. Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clin. Sci. (Lond).* 2003;105(5):519–29. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904180.

7. Olmos PR, Borzone GR, Olmos RI, et al. Gestational diabetes and pre-pregnancy overweight: possible factors involved in newborn macrosomia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012;38(1):208–14. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22070342. Accessed January 10, 2014.

8. Van Assche F a. Symmetric and asymmetric fetal macrosomia in relation to long-term consequences. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;177(6):1563–4. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9423781.

9. Walsh JM, McAuliffe FM. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;162(2):125–30. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459652. Accessed January 10, 2014.

10. Tamez-pere HE, Vazquez-lara J, Forsbach-sa G. Diabetes and Pregnancy. 2005;36:291–299.

11. Raf UTEMSC. Determinants of Fetal Growth at Different Periods of Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus or Impaired Glucose Tolerance. 2003;26(1).

12. Dietz PM, Callaghan WM, Sharma AJ. High pregnancy weight gain and risk of excessive fetal growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;201(1):51.e1–6. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19576373. Accessed February 23, 2014.

13. Zawiejska a, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sodowski K. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008;59 Suppl 4:5–18. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955750.

14. Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012;91(7):844–9. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471810. Accessed January 10, 2014.

15. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *Br. J. Nutr.* 2010;104(6):775–87. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20487576. Accessed January 10, 2014.

16. Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, et al. Maternal and neonatal outcomes of macrosomic pregnancies. *Med. Sci. Monit.* 2012;18(9):PH77–81. Available at: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3560660&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.

17. *Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez.*; 2011:19–39.

18. NEIGER RAN. Fetal Macrosomia in the Diabetic Patient. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1992;35(1). Available at:

http://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/1992/03000/Fetal_Macrosomia_in_the_Diabetic_Patient.19.aspx.

19. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Miodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: Significance of disproportionate growth. *J. Pediatr.* 1993;122:115–119.

20. Gudmundsson S, Henningsson A-C, Lindqvist P. Correlation of birth injury with maternal height and birthweight. *BJOG*. 2005;112(6):764–7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15924534.