



**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**

**MAFALDA CAINÉ PERDIZ DA SILVA JOÃO**

***ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DIABETES  
MELLITUS TIPO I DURANTE A GRAVIDEZ***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MIGUEL LOURENÇO AVIZ  
MIRANDA DE MELO**

**[FEVEREIRO/2016]**

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 DURANTE A  
GRAVIDEZ**

**-Artigo de revisão-**

**Mafalda Cainé Perdiz da Silva João<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: mafaldacaine@gmail.com

## Índice

|   |    |
|---|----|
| Índice de figuras                                   | 4  |
| Índice de tabelas                                   | 4  |
| Lista de abreviaturas                               | 5  |
| Resumo  | 7  |
| Abstract  | 9  |
| Introdução  | 11 |
| Materiais e métodos                                 | 12 |
| 1. Epidemiologia                                    | 13 |
| 2. Especificidades da gravidez na DM1               | 14 |
| 2.1 Metabolismo dos macronutrientes                 | 14 |
| 2.2 Insulina  | 15 |
| 2.3 Implicações para a mãe e para o filho           | 18 |
| 2.3.1 Implicações maternas                          | 18 |
| a. Complicações agudas da DM1                       | 18 |
| Hipoglicemia  | 18 |
| Cetoacidose diabética                               | 20 |
| b. Complicações crônicas da DM1                     | 22 |
| Complicações microvasculares                        | 22 |
| Complicações macrovasculares                        | 23 |
| c. Complicações obstétricas                         | 23 |
| 2.3.2 Implicações fetais, neonatais e a longo prazo | 24 |
| 3. Terapêutica                                      | 26 |
| 3.1 Objetivos terapêuticos                          | 26 |
| 3.2 Monitorização da glicemia                       | 29 |

|  |    |
|--|----|
| 3.2.1 Autovigilância da glicemia                                   | 29 |
| 3.2.2 Sistemas de monitorização contínua de glicose (SMCG)         | 30 |
| 3.3 Terapêutica médica nutricional e exercício físico              | 36 |
| 3.4 Terapêutica farmacológica - Insulinoterapia                    | 39 |
| 3.4.1 Tipos de insulina  | 39 |
| a. Insulina humana   | 39 |
| b. Análogos de insulina  | 40 |
| Análogos de ação rápida  | 41 |
| Análogos de ação lenta ou basais                                   | 43 |
| 3.4.2 Novos fármacos   | 46 |
| 3.4.3 Esquemas de administração de insulina                        | 47 |
| 3.4.4 Métodos de administração de insulina                         | 47 |
| a. Múltiplas administrações diárias                                | 47 |
| b. Terapêutica com perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) | 48 |
| 3.5 Perspetivas futuras – Pâncreas externo artificial              | 53 |
| Discussão e conclusão  | 56 |
| Referências bibliográficas   | 58 |

## Índice de figuras

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1-</b> Média das necessidades insulínicas e auto-monitorização da glicemia em grávidas com DM1.    | 16 |
| <b>Figura 2-</b> Representação esquemática dos perfis hiperglicêmicos noturnos na grávida com DM1.           | 17 |
| <b>Figura 3-</b> Fisiopatologia da cetoacidose diabética na grávida com DM1.                                 | 20 |
| <b>Figura 4-</b> Principais recomendações clínicas para a terapêutica médica nutricional da DM1 na gravidez. | 38 |
| <b>Figura 5-</b> Representação esquemática do pâncreas externo artificial.                                   | 54 |

## Índice de tabelas

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1-</b> Objetivos glicêmicos para o tratamento da DM1 durante a gravidez.                                   | 29 |
| <b>Tabela 2-</b> Principais estudos no âmbito da monitorização da glicemia com SMCG em grávidas com DM1.             | 31 |
| <b>Tabela 3-</b> Recomendações para utilização de SMCG nas grávidas com DM1.   | 35 |
| <b>Tabela 4-</b> Recomendações para o ganho ponderal total e semanal durante a gravidez.                             | 38 |
| <b>Tabela 5-</b> Perfil farmacológico das insulinas humanas e análogos de insulina atualmente disponíveis na Europa. | 45 |
| <b>Tabela 6-</b> Recomendações para terapêutica de PSCI nas grávidas com DM1.  | 52 |

## **Lista de abreviaturas**

AACE – *American Association of Clinical Endocrinologists*

ADA – *American Diabetes Association*

AGD – Amplitude glicémica diária

DCCT – *Diabetes Control and Complication Trial*

DIEP – *Diabetes Interactive Education Plan*

DM – *Diabetes mellitus*

DM1 – *Diabetes mellitus* tipo 1

DM2 – *Diabetes mellitus* tipo 2

ECA – Enzima conversora da angiotensina

EMA – *European Medicines Agency*

FDA US – *Food and Drug Administration*

GH – Hormona de crescimento

GIG – Grandes para a idade gestacional

HbA1C – Hemoglobina glicosilada A1C

HC – Hidratos de carbono

hCG – Hormona gonadotrófica coriônica humana

hPL – Lactogénio placentário

HTA – Hipertensão arterial

IDF – *International Diabetes Federation*

IGF-1 – *Insulin-like growth factor-1*

*IGF-1R* – Recetor do *insulin-like growth factor-1*

IOM – *Institute of Medicine*

LIG – Leve para a idade gestacional

MAD – Múltiplas administrações diárias

MPC – *Model Predictive Control*

ND – Nefropatia diabética

NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence*

NPH – *Neutral Protamine Hagerdorn*

NrD – Neuropatia diabética

PCS – *Prospective Complications Study*

PSCI – Perfusão subcutânea contínua com insulina

RCDGP – Relatório de Consenso sobre Diabetes e Gravidez Português

SDR – Síndrome de dificuldade respiratória

SMCG – Sistema de monitorização contínua de glicose

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$

WHO – *World Health Organisation*

## Resumo

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica causada por um déficit de secreção de insulina originada pela destruição das células *beta* dos ilhéus pancreáticos; conseqüentemente ocorre hiperglicemia crónica, com alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas. Esta doença está associada a uma diminuição na qualidade e esperança média de vida e apresenta um importante impacte social e económico. A evolução da abordagem terapêutica permitiu diminuir o risco de morte prematura e aumentar a qualidade de vida desta população, embora com elevado consumo de cuidados de saúde. A gravidez encontra-se associada a um aumento do risco de desenvolvimento/progressão de complicações macro e microvasculares da DM1, do risco de complicações obstétricas, mortalidade fetal, bem como morbidade a curto e a longo prazo para os filhos. Torna-se assim da maior relevância encontrar estratégias que permitam mitigar estes riscos, promovendo a saúde materno-fetal.

Neste trabalho, efetuou-se uma revisão bibliográfica da evidência científica mais atual no que diz respeito à abordagem terapêutica desta patologia durante a gravidez.

O principal objetivo terapêutico é a obtenção de um bom controlo metabólico, sobretudo a nível glicémico, uma vez que este foi associado a melhoria dos resultados materno-fetais. Neste âmbito, além do aperfeiçoamento do desempenho dos glucómetros, tem-se assistido ao desenvolvimento de novos dispositivos de avaliação dos níveis de glicose. A pedra angular da abordagem terapêutica é a insulino-terapia intensiva, que deverá ser enquadrada numa terapêutica médica nutricional e programa de exercício físico personalizados. Na área da insulino-terapia testemunha-se o aparecimento de novos fármacos e novos métodos de administração de insulina, bem como sistemas híbridos que acoplam sistemas de monitorização de glicose e administração de insulina.

Os estudos desenvolvidos até ao momento não demonstraram a superioridade destas novas modalidades em relação à monitorização através de glucómetros e às múltiplas administrações diárias de insulina e ainda não foi avaliada de uma forma extensa a relação custo-efetividade. A obtenção de dados definitivos carece, contudo, da realização de grandes estudos randomizados controlados.

**Palavras-chave:** gravidez; diabetes *mellitus* tipo 1; análogos de insulina; sistemas de monitorização contínua da glicose; insulino terapia intensiva; perfusão subcutânea contínua de insulina; bombas de insulina; pâncreas artificial

## Abstract

Type 1 diabetes *mellitus* is a metabolic disease brought about by a lack of insulin secretion caused by the destruction of the *beta* cells of the pancreatic islets; consequently, the chronic hyperglycemia occurs, with changes in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. This disease is associated with a decrease in both the quality of life as well as the life expectancy and it poses a significant social and economical impact. Despite the massive expenses of health care, the evolution in the therapeutic approach has made it possible to reduce the risk of premature death and improve the quality of life of this population. In the type 1 diabetes *mellitus* pregnancy is associated with an increased risk of development/progression of macro and microvascular complications, the risk of obstetric complications, fetal mortality, morbidity, as well as the short and long-term morbidity for children. Thus it is of the utmost relevance to find strategies that will make it possible to mitigate these risks, thereby promoting maternal-fetal health.

In this work, a review of the most current scientific evidence concerning the therapeutic approach of this condition was conducted during pregnancy.

The main therapeutic goal is to obtain a good metabolic control, especially on the glycemic level, since this has been associated with improvement of maternal-fetal outcomes. In this context, in addition to the improved performance of glucometers, there has been the development of continuous glucose monitoring systems. The cornerstone of treatment is the intensive insulin therapy, which should be framed in a medical nutrition therapy and physical exercise program. In the field of insulin therapy, we are witnessing the emergence of new drugs and new methods for insulin administration, as well as hybrid systems that engage continuous glucose monitors and continuous subcutaneous insulin infusion.

The studies developed so far have not shown the superiority of these new modalities in relation to monitoring through glucometers and multiple daily injection regimen and has

not yet been evaluated in a comprehensive way as far as cost-effectiveness is concerned. Definitive data lacks, however, the realization of significant randomized clinical trials.

**Key-words:** pregnancy; type 1 diabetes *mellitus*; insulin analogues; continuous glucose monitoring systems; intensive insulin therapy; insulin pumps; continuous subcutaneous insulin infusion; artificial pancreas

## Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica causada pela destruição das células *beta* dos ilhéus pancreáticos, que resulta num défice de secreção de insulina; caracterizando-se por hiperglicemia crónica com alterações no metabolismo dos hidratos de carbono (HC), lípidos e proteínas. A destruição destas células pode ser idiopática ou causada por fenómenos autoimunes.(1,2) Em 2015, pela primeira vez, o número de crianças com DM1 excedeu o meio milhão, sendo a Europa o continente onde a patologia é mais prevalente. Verifica-se um aumento da sua incidência anual de cerca de 3%, o qual parece ser causado por fatores de risco ambientais, modificação do ambiente uterino, alterações nutricionais e infeções virais.(2) Esta patologia associa-se a uma diminuição da qualidade de vida e morte prematura e apresenta um elevado impacte social e económico.(1,2)

Até ao advento da insulina, em 1921, as mulheres com DM1 raramente atingiam a idade fértil, e aquelas que a atingiam eram fortemente desaconselhadas a engravidar devido à elevada incidência de complicações maternas, morbidade e mortalidade fetais.(3,4) O desenvolvimento de Centros Especializados em diabetes e gravidez, a monitorização do controlo metabólico e os avanços na área da insulino-terapia contribuíram para o aumento das gestações com sucesso, de tal modo que nas últimas duas décadas o número de grávidas com diabetes pré-gestacional duplicou.(5) Contudo ainda não foi possível atingir a meta definida na declaração de São Vicente, redigida pela *World Health Organisation* (WHO) e *International Diabetes Federation* (IDF), de “conseguir que o resultado da gravidez na mulher com diabetes se aproxime do resultado da gravidez da mulher sem diabetes” e a gestação nestas mulheres continua a ser considerada uma situação de alto risco obstétrico.(3,6) Do ponto de vista endocrinológico, está bem documentado que um bom controlo metabólico é fundamental na obtenção de resultados satisfatórios.(3,7-9) O seu alcance está dependente de uma estratégia que deve incluir: terapêutica médica nutricional e

de exercício físico personalizados, monitorização da glicemia e administração de insulina exógena. Nos últimos 5-10 anos, os métodos de monitorização da glicemia e a insulino terapia têm sido alvo de inúmeros projetos de investigação, dos quais resultaram avanços promissores, que começam agora a ser implementados na gravidez.(3,10,11)

Este artigo de revisão pretende abordar o atual estado da arte da terapêutica da DM1 durante a gravidez enfatizando os progressos científicos no âmbito monitorização da glicemia e insulino terapia.

## **Materiais e métodos**

Na elaboração deste trabalho de revisão foi efetuada uma pesquisa na base de dados *Pubmed* de artigos originais, artigos de revisão, meta-análises, revisões sistemáticas, normas de orientação clínica publicados entre 2005 e 2015, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola tendo sido utilizados os seguintes termos: “*type 1 diabetes*” AND “*pregnancy*”, “*type 1 diabetes therapy*” AND “*pregnancy*”, “*insulin therapy*” AND “*pregnancy*”. Após a pesquisa os resultados considerados não relevantes foram excluídos. Foi também consultado o Relatório de Consenso sobre Diabetes e Gravidez Português (RCDGP). Esta pesquisa pretendeu identificar as bases científicas da abordagem terapêutica da DM1 durante a gravidez e reunir informação relativa à epidemiologia e especificidades desta população.

Adicionalmente, foram analisados artigos científicos correspondentes aos estudos mais relevantes realizados no âmbito do tema deste artigo, que se referem a evidência menos atual: 1994 a 2004. Na obtenção de dados epidemiológicos recorreu-se ainda ao Atlas da IDF, 7<sup>th</sup> ed., 2015 e ao Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2015. Os livros Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Education/Medical, 2014 e Greenspan’s Basic & Clinical Endocrinology, 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Education/Medical, 2011 permitiram obter dados adicionais relativos às especificidades da gravidez na DM1.

## 1. Epidemiologia

Há cerca de 20 anos atrás a diabetes pré-gestacional apresentava uma prevalência de 0,2-0,5%. Em duas décadas, este número duplicou sendo vários os estudos que reportam um aumento contínuo da prevalência da patologia na América do Norte e Europa.(12,13) De acordo com a CEMACH (*The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health*) a diabetes pré-gestacional é a patologia médica prévia mais comum entre as grávidas do Reino Unido.(14) Um estudo retrospectivo realizado em todos os *Kaiser Permanente Hospitals* (Califórnia) que incluiu 175249 mulheres grávidas entre 1999 e 2005 demonstrou um aumento da prevalência da diabetes pré-gestacional de 0,8% para 1,8%. Verificou-se ainda uma predileção pelas minorias étnicas e raciais (afro-americanos, hispânicos e asiáticos) bem como uma associação positiva com a idade.(15) Um estudo de base populacional realizado em todas as maternidades do Norte de Inglaterra entre 1996 e 2004 revelou um aumento da prevalência da diabetes pré-gestacional de 1,5 vezes neste período de tempo.(16) Outro estudo realizado na Inglaterra confirmou o aumento da prevalência da diabetes pré-gestacional entre 1996 e 2004, sendo que este foi mais significativo para a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (366,7%) do que para a DM1 (37,5%). Este estudo concluiu ainda que, numa década, a prevalência da DM2 (1994:0,09%; 2004:0,42%) superou a da DM1 (1994:0,24%; 2004:0,33%).(5)

Em Portugal os dados epidemiológicos são escassos. O Observatório Nacional da Diabetes registou um valor médio de 128 partos por ano em mulheres com diabetes prévia à gravidez entre 2009-2014.(17)

## 2. Especificidades da gravidez na DM1

### 2.1 Metabolismo dos Macronutrientes

A adaptação fisiológica do organismo materno à gravidez envolve alterações no metabolismo dos macronutrientes.(13,18) Quanto ao metabolismo dos HC, verifica-se: hiperinsulinemia, diminuição da glicemia em jejum, devido ao aumento da produção e utilização periférica da insulina, e hiperglicemia pós-prandial justificada pelo aumento da resistência periférica à insulina e ação do cortisol e da prolactina. Ao longo da gravidez desenvolvem ainda insulino-resistência, num processo mediado diretamente pela progesterona e estrogénios, e indiretamente pelo lactogénio placentário (hPL), através das suas propriedades lipolíticas, prolactina e cortisol, que atuam como antagonistas da insulina.(13,18) Quanto ao metabolismo lipídico, durante o primeiro trimestre, a progesterona atua sobre o hipotálamo alterando o lipostato, resultando num aumento da deposição de gordura central. No terceiro trimestre, interações específicas entre recetores de lipoproteínas, lipases e proteínas transportadoras de ácidos gordos na placenta permitem a transferência de triglicéridos e colesterol para o feto e verifica-se um aumento dos triglicéridos, colesterol e lipoproteínas maternos que se deve ao aumento da atividade das enzimas lipolíticas e diminuição da atividade da lipase das lipoproteínas no adipócito.(18) Relativamente ao metabolismo proteico, a placenta regula as concentrações de aminoácidos no compartimento fetal, contribui para a síntese proteica, oxidação e transaminação de aminoácidos não essenciais.(18)

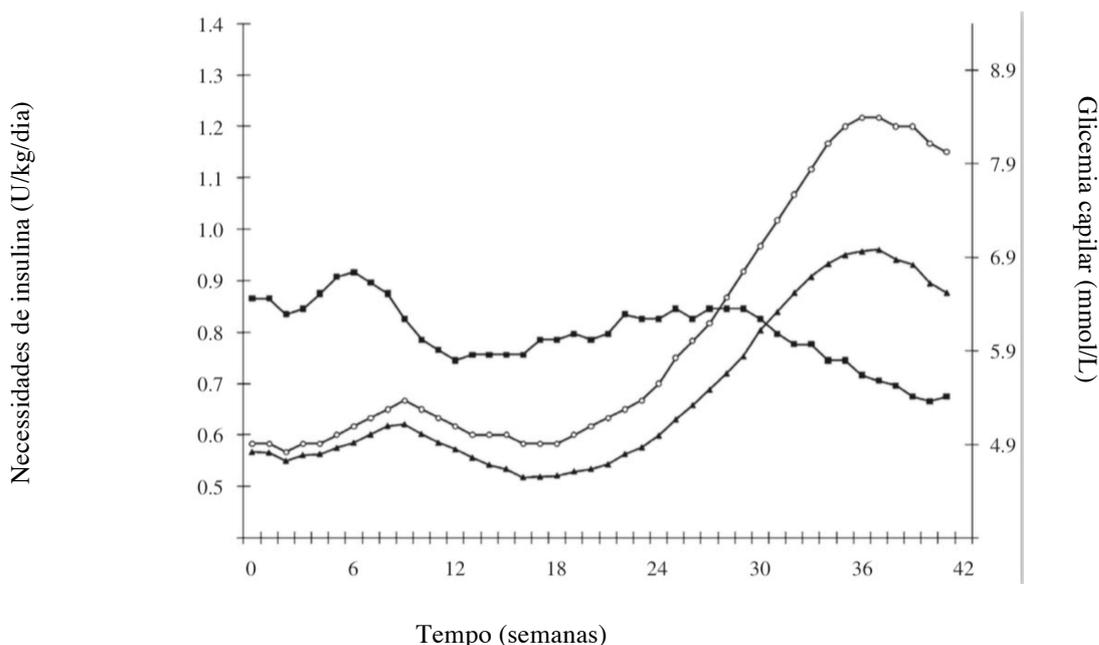
Nas grávidas com DM1 além da diminuição da reserva de células beta pancreáticas, que originam alterações no metabolismo dos macronutrientes, surgem modificações específicas da gestação, tais como: alterações nas hormonas da contra-regulação, aumento da ingestão calórica, adiposidade e diminuição da atividade física. A quantidade de insulina

exógena necessária para compensar as alterações da patologia de base e da gestação altera-se relativamente ao período pré-concepcional e modifica-se no decurso da gravidez.(6,13,18)

## 2.2 Insulina

As necessidades insulínicas aumentam relativamente ao estágio pré-concepcional na fase inicial da gravidez e diminuem desde a segunda metade do primeiro trimestre até ao início do segundo trimestre. O aumento transitório precoce da insulino-resistência coincide com o pico de progesterona, hormonas tiroideias e hormona gonadotrófica coriônica humana (hCG). A progesterona diminui a sensibilidade à insulina, as hormonas tiroideias além de diminuírem a sensibilidade à insulina aumentam a sua *clearance* e a hCG possui um efeito tirotrófico. A diminuição da insulino-resistência subsequente relaciona-se com o declínio da progesterona causada pela substituição do corpo amarelo pela placenta. Esta diminuição é mais acentuada nas mulheres com pior controlo glicémico pré-concepcional e IMC superior. (7,18)

No final do segundo e durante o terceiro trimestres as necessidades de insulina aumentam para o dobro ou triplo relativamente ao estágio pré-concepcional, estando esta alteração na dependência do aumento dos níveis de hPL, progesterona, cortisol e prolactina que atuam como antagonistas dos receptores da insulina. Mais recentemente a leptina e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) têm vindo a ser implicados no processo.(13,19) Por volta da trigésima sexta semana as necessidades insulínicas alcançam o seu valor máximo, período a partir do qual atingem uma fase de *plateau* ou diminuem. Esta última alteração é explicada pela diminuição da insulino-resistência, que é atribuída ao decréscimo dos níveis de progesterona e hormonas tiroideias.(3,7) Em média as necessidades insulínicas trimestrais são: 0,9 U/kg, no primeiro trimestre; 1,0 U/kg, no segundo trimestre e 1,2 U/kg no terceiro trimestre.(20) A figura 1 representa a variação das necessidades de insulina e auto-monitorização das glicemias nas grávidas com DM1 ao longo da gestação.



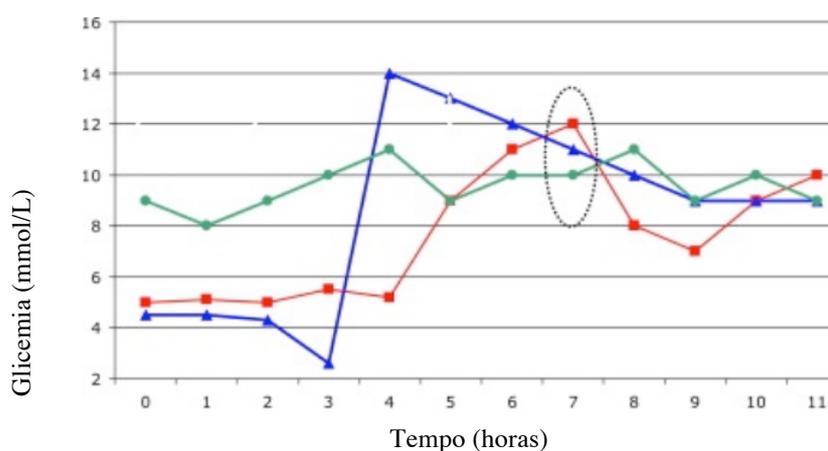
Legenda: Quadrado: glicemia capilar, círculo: necessidades insulínicas totais; triângulo: necessidades insulínicas.

**Figura1-** Média das necessidades insulínicas e auto-monitorização da glicemia em grávidas com DM1. Adaptado.(7)

As necessidades de insulina diárias divide-se em três categorias: insulina basal, que representa 50/60% do total, e responde à produção endógena de glicose durante o jejum e entre refeições, maioritariamente assegurada pela glicogenólise e neoglicogénese hepáticas; insulina pré-prandial, que responde à ingestão alimentar e mitiga as excursões de glicose associadas a esta, e insulina de correção, que consiste no ajuste em função da glicemia que a pessoa apresenta num determinado momento, contribuindo para diminuir a hiperglicemia entre refeições ou pré-prandial e cuja dose é independente da dose da insulina pré-prandial (determinada em função dos alimentos a ingerir).(20,21)

Na gravidez, além das modificações trimestrais descritas, ocorre uma alteração no padrão diário das necessidades insulínicas, sobretudo durante a noite. Assim, perante uma hiperglicemia noturna devem ser consideradas três hipóteses: dose de insulina exógena insuficiente,(21) exacerbação do *dawn phenomenon*, ou seja, do aumento das necessidades de

insulina entre as 4h e as 8h devido à hiperglicemia causada pelo incremento dos níveis sanguíneos de cortisol e hormona do crescimento (GH),(11,21) ou do *Somogyi phenomenon*, isto é, da resposta adrenérgica aguda à hipoglicemia com aumento da secreção de glucagon, cortisol e GH.(21) Na figura 2 encontram-se representados os três perfis hiperglicémicos noturnos acima referidos.



Legenda: vermelho- *dawn phenomenon*; azul- *Somogyi phenomenon*; verde- hiperglicemia noturna contínua.

**Figura 2-** Representação esquemática dos perfis hiperglicémicos noturnos na grávida com DM1. Adaptado(21)

### 2.3 Implicações para a mãe e para o filho

A exposição a um ambiente intra-uterino modificado reflete-se em taxas superiores de morbi-mortalidade fetal e maior incidência de distúrbios metabólicos a longo prazo em comparação com os filhos de mães não diabéticas. A nível materno, além da maior incidência de complicações obstétricas verificam-se modificações no curso da patologia de base.(6,13,22)

### 2.3.1 Implicações maternas

#### a. Complicações agudas da DM1

##### Hipoglicemia

A hipoglicemia, classicamente considerada uma complicação da DM, trata-se, na verdade, de um efeito secundário do tratamento desta doença. Representa o mais comum e importante efeito adverso da terapêutica insulínica intensiva, ou seja, administração de três ou mais doses de insulina diárias, com base em pelo menos quatro avaliações da glicemia, e é o principal fator limitante do controlo glicémico ótimo na gravidez.(10,11)

Geralmente, o primeiro episódio hipoglicémico ocorre durante as primeiras 20 semanas de gestação, sendo que 80% apresentam episódios de repetição no mesmo período.(23) Entre 19 e 44% das grávidas sob terapêutica insulínica intensiva experienciam hipoglicemias severas,(24) que é cerca de quinze vezes superior às mulheres com DM1 não grávidas, sob esquema terapêutico idêntico.(25) No entanto, a proporção de hipoglicemia severa noturna é semelhante à da população não grávida com DM1.(23)

Embora a sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida, sabe-se que os seguintes fatores estão envolvidos:(23)

- Modificações nas hormonas da contra-regulação: a hiperinsulinémia leva à hipoglicemia e impede o aumento dos níveis de glucagon pelo que contra-resposta se encontra mais dependente da via alternativa. Além disso a libertação de adrenalina ocorre para níveis glicémicos mais baixos.(23)

- Aumento dos níveis de hPL: o hPL apresenta um efeito hiperglicémico e anti-insulínico exercido direta e indiretamente através do *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Na gestante com DM1 os níveis de IGF-1 encontram-se diminuídos durante a primeira metade da gravidez.(23)

- Aumento da concentração de péptido C: alguns estudos sugerem que a gravidez induz um aumento da concentração de péptido C em mulheres com DM1 e bom controlo glicémico.(23,26)

- Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): a fase inicial da gravidez cursa com ativação do SRAA, levando ao incremento dos níveis da atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA), que foi associada a aumento do risco de hipoglicemia severa em adultos com DM1.(23)

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipoglicemia são: antecedentes de episódios de hipoglicemia severa e hipoglicemia sem pródromos.(23,27) Outros fatores de risco incluem: longa duração da doença, baixos níveis de hemoglobina glicosilada A1C (HbA1C) nas fases iniciais da gravidez, necessidade de insulina suplementar entre as refeições.(23)

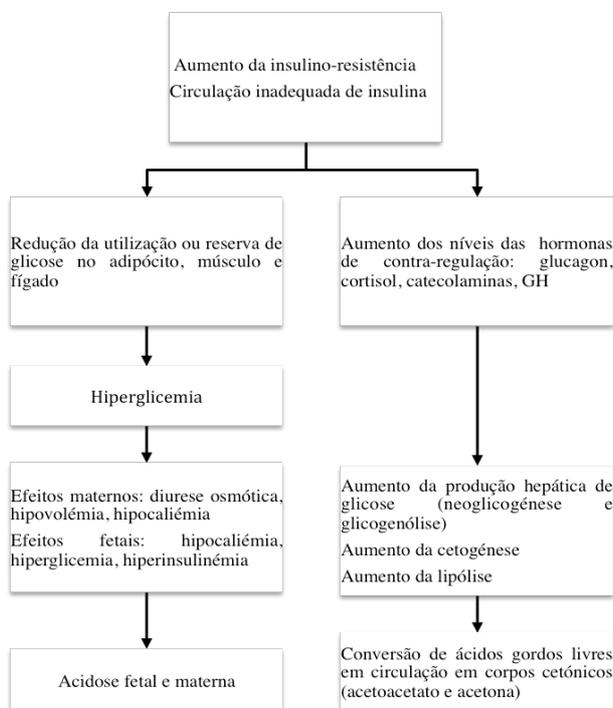
O quadro clínico pode dividir-se em adrenérgico e neuroglicopénico. Geralmente os sintomas adrenérgicos precedem os neuroglicopénicos, permitindo à doente tomar medidas que impeçam o aparecimento dos últimos. Contudo, a exposição recorrente a baixos níveis glicémicos resulta numa sub-regulação da ativação do sistema nervoso autónomo, com os sintomas neuroglicopénicos a precederem os neurogénicos, originando a síndrome clínica hipoglicemia sem pródromos.(21,23,25) As complicações maternas mais frequentes são: coma, convulsões e morte. A evidência atual sugere que um episódio de hipoglicemia materna não tem consequências para o feto embora a sua repetição possa cursar com restrições de crescimento intra-uterino.(23,25) O seu papel no desenvolvimento de malformações congénitas ainda não está esclarecido.(25)

No âmbito do tratamento, privilegia-se a utilização de glucagon e soluções orais de concentrado de glicose.(3,10,11)

Relativamente à prevenção, é importante identificar as doentes de alto risco, com base na história de hipoglicemia severa e/ou hipoglicemia sem pródromos no ano precedente à gravidez.(23) Os análogos de ação rápida (Lispro e Aspart) são mais eficazes na redução do número de episódios de hipoglicemia severa do que a insulina humana. A utilização de sistema monitorização contínua da glicose (SMCG) deve igualmente ser equacionada após avaliação clínica.(10,23)

### Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética é uma emergência médica definida como um estado de défice absoluto ou relativo de insulina caracterizado por hiperglicemia, desidratação, acidose metabólica e cetonémia.(10) O aumento da insulino-resistência, lipólise e alcalose respiratória (por excreção compensatória de bicarbonato renal) que ocorrem na gravidez contribuem para o risco acrescido desta complicação.(28) A sua fisiopatologia encontra-se esquematizada na figura 3.



**Figura 3-** Fisiopatologia da cetoacidose diabética na grávida com DM1. Adaptado(28)

A cetoacidose ainda afeta 1 a 3% das grávidas com diabetes pré-gestacional(22) comprometendo seriamente o bem estar fetal e materno.(6,10,11)

Os sinais e sintomas da cetoacidose diabética não são patognomônicos e tendem a instalar-se mais rapidamente na grávida, pelo que nem sempre é fácil reconhecê-los. Incluem desidratação, poliúria, polidipsia, náuseas, vômitos, dor abdominal, hipotensão, taquicardia, respiração de *Kussmaul*, hiperventilação, alteração do estado mental, letargia e coma. Os achados laboratoriais mais frequentes são hiperglicemia, diminuição do pH, aumento do hiato aniônico, déficit de bases, corpos cetônicos na urina e/ou plasma, pseudo-normocaliémia, diminuição dos níveis de bicarbonato, elevação da creatinina e ureia plasmáticas.(28)

Constituem fatores de risco para o seu desenvolvimento: infecção, vômitos, desidratação, gastroparésia, dose inadequada de insulina.(28)

Para a mulher, a cetoacidose diabética é uma emergência médica, uma vez que a desidratação severa leva a hipotensão, a acidose causa disfunção orgânica e as alterações eletrolíticas podem originar arritmias. A acidose metabólica e a diurese osmótica levam a depleção de volume materno, contribuindo para a diminuição do fluxo sanguíneo uterino, reduzindo a perfusão tecidual e originando uma diminuição da oxigenação da unidade feto-placentar. Além disto, a acidose materna reduz a afinidade do oxigênio pela hemoglobina levando à diminuição das trocas gasosas. Os cetoácidos dissociam-se em hidrogênio e aniões orgânicos capazes de atravessar a placenta, podendo levar a acidose fetal. A glicose atravessa a placenta contribuindo para o hiperinsulinismo e aumento do crescimento fetal. A hipocaliémia materna e hiperinsulinemia fetal causam hipocaliémia fetal, podendo originar arritmias fatais.(28)

O seu diagnóstico deve motivar a transferência para um hospital com experiência na monitorização destas situações e a abordagem deve ser efetuada por profissionais de saúde devidamente treinados.(28) Os protocolos de tratamento baseiam-se na correção da depleção

de volume, perfusão de insulina, monitorização do balanço eletrolítico e monitorização fetal contínua. Além disso, é de extrema importância a identificação e correção dos fatores precipitantes.(10,28)

No âmbito da prevenção as principais Sociedades Científicas aconselham a avaliação da cetonémia ou pesquisa de corpos cetónicos na urina na presença de sensação de mal-estar e/ou detecção de hiperglicemia.(3,10,11)

## **b. Complicações crónicas da DM1**

### **Complicações microvasculares**

O *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) e o *EURODIAB Prospective Complications Study* (PCS) concluíram que a gravidez *per se* não constitui fator de risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares: retinopatia diabética (RD), nefropatia diabética (ND) e neuropatia diabética (NrD).(3)

Quanto à RD, a gravidez constitui um fator de risco para a sua progressão, que é máximo no segundo trimestre e permanece elevado até doze meses após o parto. A longa duração da doença, o mau controlo metabólico pré-concepcional, a modificação acentuada do controlo glicémico durante o primeiro trimestre, a severidade da RD prévia e a presença de hipertensão arterial (HTA) facilitam a sua progressão.(3,10,13) Idealmente, todas as mulheres deveriam efetuar uma consulta de oftalmologia antes de engravidar, com vista a tratar eventual patologia pré-existente antes de iniciar o controlo metabólico estreito.(25) Quanto à avaliação oftalmológica recomendada durante a gravidez não existem dados definitivos, pelo que não há consenso entre as principais Sociedades Científicas.(3,10,11)

A ND está presente em 5-10% das grávidas com diabetes pré-gestacional,(13) porém a gravidez não contribui a sua progressão exceto na presença de doença renal moderada ou avançada.(10) Por seu turno, a ND, independentemente do estágio, associa-se a taxas

superiores de complicações obstétricas e fetais.(3,10,13) Mulheres com microalbuminúria prévia à gravidez apresentam aumento dos valores de proteínas excretadas na urina no terceiro trimestre que regride após o parto.(11) As recomendações das principais Sociedades Científicas quanto ao rastreio, tratamento e detecção desta complicação estão bem definidas.(3,10,11)

Não existe evidência de que a gravidez favoreça a progressão da NrD, com exceção da gastroparésia.(11) Ainda assim, verifica-se um agravamento transitório da polineuropatia periférica distal durante a gravidez, que regride no período puerperal.(29) A gastroparésia pré-existente condiciona taxas superiores de hiperemese gravídica que tal como a neuropatia autonómica prejudicam a obtenção de um bom controlo glicémico. Quanto ao tratamento, devem ser privilegiadas medidas conservadoras.(3)

### **Complicações macrovasculares**

O risco absoluto e relativo de doença cardiovascular é muito superior nas mulheres jovens com DM1 relativamente às saudáveis.(11) A doença coronária apresenta uma prevalência cerca de trinta vezes superior nas grávidas com diabetes pré-gestacional face às grávidas saudáveis que aumenta com a duração da doença e presença de HTA e ND.(13) A DM e a HTA são considerados importantes fatores de risco para Enfarte Agudo do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral durante a gravidez e no puerpério.(11) É, por isso, imperativo rastrear e tratar ativamente os fatores de risco cardiovasculares.(3,10,11)

### **c. Complicações obstétricas**

A taxa de pré-eclâmpsia nesta população é duas a quatro vezes superior à das grávidas não diabéticas, sendo mais frequente na presença de ND, HTA e controlo glicémico lábil. Encontra-se associada a morbilidade fetal (prematuridade e restrições de crescimento intra-

uterino) e materna [síndrome HELLP (anemia hemolítica, elevação das enzimas hepáticas, trombocitopenia)].(13,22)

A taxa de cesarianas é superior à da população geral,(4,10,22) ocorrendo em 44,3% dos casos (risco relativo de 3,7). Das cesarianas registadas, cerca de 23,9% são eletivas e 20,4% de urgência. As principais causas de cesariana eletiva são: sofrimento fetal, pré-eclâmpsia, macrosomia fetal e apresentação pélvica. As cesarianas de urgência são motivadas por obstrução do canal de parto e sofrimento fetal.(30) O último valor de HbA1C antes do parto encontra-se diretamente relacionado com o risco de cesariana de urgência.(4)

### **2.3.2 Implicações fetais, neonatais e a longo prazo**

A taxa de aborto espontâneo é superior à das grávidas saudáveis, (3,10,11) estando o risco relacionado com o controlo glicémico durante o período pré-concepcional e primeiro trimestre, assim como, com a idade materna.(10)

A taxa de mortalidade perinatal sofreu uma redução significativa nas últimas décadas justificada pelos avanços da abordagem terapêutica.(13) Em 1947, a mortalidade perinatal nas gravidezes complicadas com diabetes pré-gestacional rondava os 47%,(12) atualmente é de 2,7.(31) As malformações congénitas constituem a principal causa de mortalidade perinatal.(3)

Os filhos de mães com DM1 apresentam um risco relativo de malformações congénitas relativamente à população geral de 2,4.(31) Cerca 4% dos fetos apresentam pelo menos uma malformação congénita *major*, sendo as mais comuns as malformações cardíacas, músculo-esqueléticas e defeitos do tubo neural.(6,29) Embora a sua etiologia não esteja completamente esclarecida, sabe-se que a hiperglicemia induz dano celular e apoptose durante a organogénese.(31-33) Estudos observacionais revelaram uma relação linear entre os níveis de HbA1C e as taxas de malformações congénitas: verifica-se uma redução do risco relativo

entre 0,39 e 0,59 por diminuição de um ponto percentual de HbA1C.(34) Embora de forma menos robusta, a cetoacidose diabética, a hipoglicemia e a presença de radicais livres de oxigênio no sangue materno também têm sido associados a este resultado adverso.(29,35)

Os filhos de mães com DM1 apresentam um risco relativo de prematuridade de 4,2 relativamente à população geral.(31) O valor de HbA1C entre as 6 e as 32 semanas de gestação é o melhor preditor de parto pré-termo.(10) O mau controle glicêmico pré-concepcional, a gravidade da doença e a presença de proteinúria prévia à gravidez também apresentam uma associação positiva com o risco de parto pré-termo.(33)

O aumento do crescimento fetal reflete-se em macrossomia e recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG). Os filhos de mães com DM1 apresentam um risco relativo de serem GIG de 4,5 relativamente à população geral.(31) Temporalmente, não se registaram modificações nas taxas desta implicação fetal.(36) Atualmente, o aumento do crescimento fetal constitui a implicação mais prevalente e que inspira mais cuidados a longo prazo.(37) Vários estudos corroboram a hipótese de *Pederson*, que afirma que o aumento do crescimento fetal resulta de um ciclo de acontecimentos que se inicia com hiperglicemia materna que causa hiperglicemia fetal, à qual se associa hiperinsulinismo fetal, do qual advém um aumento do desenvolvimento dos tecidos insulino-sensíveis.(34) Mais recentemente concluiu-se que níveis de glicemia mais baixos durante o primeiro trimestre também estão associados a recém-nascidos GIG, o que sugere que um bom controle glicêmico no início da gravidez permite o correto desenvolvimento da unidade feto-placentar, o que possibilitará uma maior eficácia na transferência de nutrientes na gravidez avançada.(27,38) Dados observacionais sugerem que as taxas de glicemia pós-prandial e o valor da HbA1C durante o segundo e terceiro trimestres constituem os principais fatores envolvidos no crescimento fetal. O aumento ponderal e alterações do perfil lipídico materno também desempenham um papel importante.(9) Diretamente relacionado com o crescimento fetal está o aumento do risco de

asfixia ao nascimento, distocia de ombros, paralisia do plexo braquial e fratura da clavícula.(3) Verificou-se que recém-nascidos macrossômicos filhos de mães diabéticas têm maior gordura corporal que recém-nascidos com igual peso e comprimento, filhos de mães não diabéticas, sendo que a maior adiposidade os predispõe ao desenvolvimento de DM2, obesidade e doenças cardiovasculares.(39)

A prevalência de Síndrome de Dificuldade Respiratória (SDR) é também superior nesta população, sendo explicada pela maior taxa de cesarianas eletivas antes das 39 semanas, prematuridade e atraso na maturação/produção de surfactante.(3,10)

As alterações metabólicas ao nascimento tais como hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e policitemia, são mais frequentes nos filhos de mães diabéticas e resultam da patologia materna *per se* e/ou do seu tratamento.(3,6,13)

O seguimento a longo prazo dos filhos de mães com DM1 revelou um aumento do risco de obesidade, diminuição da tolerância aos HC e DM2, que se verificou decorrer da exposição a um ambiente intra-uterino hiperglicémico.(13,29,39,40)

### **3. Terapêutica**

#### **3.1 Objetivos terapêuticos**

Um bom controlo metabólico, sobretudo a nível glicémico, é a chave da melhoria dos resultados materno-fetais.(7,21,41,42) Contudo, um controlo glicémico demasiado estreito apresenta limitações e tem vindo a ser associado a um maior número de consultas hospitalares, taxas superiores de hipoglicemia materna, exacerbação de complicações microvasculares, bem como a hipoglicemia fetal e restrições de crescimento intra-uterino.(41)

A definição de um bom controlo glicémico permanece, porém, uma incógnita e ainda não existe um marcador *gold standard*. No sentido de colmatar esta lacuna são utilizados vários dados laboratoriais: glicemia em jejum, glicemia pré-prandial, glicemia pós-prandial, HbA1C.

A monitorização da glicemia permite obter um *feedback* imediato das variações diárias e ajustar a terapêutica insulínica.(43) Quanto à glicemia em jejum, uma meta-análise conduzida por Prutsky *et al.*(41) mostrou que valores inferiores a 90mg/dl durante o terceiro trimestre estão associados a redução do risco de macrosomia, hipoglicemia neonatal e pré-eclâmpsia em grávidas com diabetes gestacional; contudo, na diabetes prévia à gravidez os resultados foram inconclusivos. A glicemia pré e pós-prandial relaciona-se com o crescimento fetal. No entanto, desconhece-se a superioridade da sua medição combinada face à sua avaliação isolada.(43) Outra questão que continua a ser investigada é a altura ideal para a avaliação da glicemia pós-prandial. Um estudo de *coorte* prospetivo, que comparou a avaliação da glicemia pós-prandial uma e duas horas após a refeição não revelou diferenças na taxa de cesarianas, nem de recém-nascidos GIG na diabetes pré-gestacional e gestacional entre os dois grupos. Contudo, o NICE considera que a avaliação uma hora após a refeição deteta com maior probabilidade valores glicémicos anormais e permite à gestante compreender melhor a relação da ingestão de alimentos com as alterações da glicemia.(10)

A avaliação da HbA1C reflete de forma objetiva o controlo glicémico das seis a oito semanas precedentes e requer apenas uma amostra sanguínea. Contudo, apresenta algumas desvantagens: durante o primeiro trimestre sofre um decréscimo fisiológico de cerca de 0,5% e não reflete as flutuações glicémicas diárias.(9,21) Embora esteja comprovado que níveis mais elevados de HbA1C na gravidez precoce se associam a maior risco de aborto e malformações congénitas,(10,21) a sua importância na gravidez tardia permanece controversa. As recomendações clínicas do NICE desaconselham a determinação da HbA1C por rotina neste período como método de aferição do controlo glicémico, mas admitem a sua utilização para estimar o risco de algumas complicações maternas e fetais.(10) Por seu turno, a ADA aconselha a medição da HbA1C mensalmente até serem alcançados valores inferiores a 6%, devendo depois ser avaliada bi ou trimensalmente.(11)

Além dos marcadores acima referidos, correntemente usados e amplamente aceites, as proteínas séricas glicosiladas podem revelar-se úteis pois possibilitam avaliar a glicemia a médio prazo (duas a três semanas), permitindo ajustes terapêuticos mais precisos. Porém, o reduzido número de estudos neste âmbito bem como a ausência de experiência na interpretação dos valores obtidos limitam a sua utilização na prática clínica.(44)

Encontrar um marcador ideal de controlo glicémico permanece um desafio para a investigação(21) pois apesar da vasta evidência de que um controlo glicémico sub-ótimo está associado a resultados adversos maternos e fetais, são poucos os estudos que definem valores de HbA1C e glicemia ‘alvo’, pelo que as recomendações clínicas das principais Sociedades Científicas são baseadas, principalmente, na opinião de peritos.(9,12) A tabela 1 resume os objetivos glicémicos definidos pelas recomendações clínicas destas Sociedades Científicas.

Estudos recentes destacam a importância do perfil lipídico nos resultados materno-fetais e questionam a utilidade de o controlar ativamente. A maioria dos estudos demonstra que as alterações lipídicas em gestantes com DM1 e bom controlo glicémico são semelhantes às das grávidas saudáveis. Contudo, a coexistência de obesidade, síndrome metabólica, controlo glicémico inadequado ou doença renal levam a um aumento dos níveis de lipoproteínas maternos, que se associam a taxas superiores de pré-eclâmpsia, parto pré-termo e recém-nascidos GIG. (45,46)

São necessários mais estudos para que o controlo lipídico passe a integrar os protocolos de tratamento. Por enquanto, o controlo glicémico permanece o objetivo principal da abordagem terapêutica.

**Tabela 1-** Objetivos glicêmicos para o tratamento da DM1 na gravidez.(3,10,11)

|  | RCDGP            | ADA              | NICE   |
|--|------------------|------------------|--|
| Jejum (mg/dl; mmol/l)                    | 60-99; 3,3-5,4   | 60-99; 3,3-5,4   | < 90; <5,3   |
| Pré-prandial (mg/dl; mmol/l)             | 60-99; 3,3-5,4   | 60-99; 3,3-5,4   | ---  |
| Pós-prandial (mg/dl; mmol/l)             | 100-129; 5,4-7,1 | 100-129; 5,4-7,1 | <140; <7,8: 1 h após refeição<br><108; <6,4: 2 h após refeição |
| Deitar e durante a noite (mg/dl; mmol/l) | 80-120; 4,4-6,6  | 60-99; 3,3-5,4   | ---  |
| Glicemia média diária (mg/dl; mmol/l)    | <110; <6,1       | ---              | ---  |
| HbA1C (%)                                | ---              | <6,0             | <6,5   |

Legenda: ADA- *American Diabetes Association*; HbA1C- hemoglobina glicosilada A1C; NICE- *The National Institute for Health and Care Excellence*; RCDGP- Relatório de Consenso sobre Diabetes e Gravidez Português.

### 3.2 Monitorização da glicemia

#### 3.2.1. Autovigilância da glicemia

Disponível desde 1980, a autovigilância da glicemia é o *gold standard* da monitorização da glicemia da grávida com DM1. Foi a sua introdução que permitiu a terapêutica insulínica intensiva. A auto-vigilância da glicemia é efetuada através de glucómetros, aparelhos eletrónicos que avaliam a glicemia capilar.(47) Os glucómetros são precisos e cómodos e permitem à doente auto-avaliar a eficácia da terapêutica. A auto-vigilância da glicemia assume particular importância durante o período gestacional devido ao lábil controlo glicémico, com o surgimento de hipoglicemias durante o exercício físico ou jejum prolongado e hiperglicemias pós-prandiais marcadas, instabilidade psicológica e doença aguda.(11) Este método apresenta algumas desvantagens: é doloroso, são necessárias várias avaliações diárias para obter o perfil de glicemia, a precisão depende do utilizador e do aparelho usado.(21)

Quanto à frequência e momento das avaliações, o NICE considera que devem ser

efetuadas sete medições diárias (em jejum, antes das refeições, uma hora após as refeições e antes de deitar),(10) a ADA, por sua vez, recomenda a avaliação da glicemia capilar antes e após as refeições, antes de deitar e ocasionalmente entre as 2h e 4h.(11) O RCDGP aconselha pelo menos três pesquisas pré-prandiais e três pós-prandiais, e ocasionalmente, ao deitar e entre as 3h e as 4h.(3)

### **3.2.2 Sistema de monitorização contínua da glicose (SMCG)**

Este sistema encontra-se disponível há cerca de 12 anos e inclui um sensor de glicose implantado subcutaneamente conectado a um monitor colocado na superfície da pele. O sensor possui uma agulha impregnada em glicose oxidase que reage com a glicose intersticial, libertando eletrões que produzem um pequeno sinal que é captado pelo transmissor com uma cadência definida. A média dos valores obtidos é transmitida ao monitor a cada 5 minutos, fornecendo até 288 medições diárias.(10,47,48) Há dois tipos monitorização: retrospectiva, na qual os dados são avaliados pela equipa de saúde após a retirada do sensor, e em tempo real, que fornece ao doente o valor nos últimos minutos e a tendência da curva da glicose.(3) A última possibilita a introdução de alarmes de hipo e hiperglicemia, assim como a tomada de decisões para manter um bom controlo metabólico. Vários estudos em mulheres com DM1 não grávidas demonstraram o papel destes dispositivos na redução dos níveis de HbA1C e episódios de hipoglicemia.(49)

As características e principais resultados dos estudos mais relevantes no âmbito da avaliação da utilidade dos SMCG em grávidas com DM1 estão sumarizados na tabela 2.

**Tabela 2-** Principais estudos no âmbito da monitorização da glicemia em grávidas com DM1.

| Estudo  | Principais Resultados  |
|---|--|
| <p><b>Yogev <i>et al.</i> (2003)(50)</b><br/>                     Tipo: estudo observacional prospetivo.<br/>                     Amostra: DM1 (n=34).<br/>                     SMCG retrospectivo.<br/>                     Grupo: auto-vigilância 6-8 x/dia; SMCG 72h.</p>  | <p>Alteração da terapêutica em 70% das participantes.<br/>                     SMCG revelaram hipoglicemias 1-4 horas antes do início do quadro clínico.<br/>                     Todas as participantes registaram hiperglicemias não detetadas pela auto-vigilância.</p>   |
| <p><b>Kerssen <i>et al.</i> (2004)(51)</b><br/>                     Tipo: estudo observacional prospetivo.<br/>                     Amostra: DM1 (n=31).<br/>                     SMCG retrospectivo 48h.<br/>                     Grupos: grupo I: baixa variabilidade glicémica diária baixa (n=17); grupo II: alta variabilidade glicémica diária (n=14).</p>  | <p>Relação estatisticamente significativa entre AGD e HbA1C (r=0,58).<br/>                     Ajuste terapêutico entre os dois dias varia entre 29 e 48%.<br/>                     Percentagem de ajustes terapêuticos significativamente maior no grupo II (48%vs 33%).</p>  |
| <p><b>Murphy <i>et al.</i> (2008)(52)</b><br/>                     Tipo: estudo randomizado controlado.<br/>                     Amostra: DM1 (n=46); DM2 (n=25).<br/>                     SMCG retrospectivo.<br/>                     Grupos: grupo de controlo: auto-monitorização da glicemia <math>\geq 7x</math> dia. (n=33); grupo de intervenção: SMCG até 7 dias, com intervalos de 4-6 sem. entre 8-32sem. de IG + auto-vigilância da glicemia <math>\geq 7x</math> dia (n=38).</p> | <p>HbA1C nos dois grupos sem diferenças estatisticamente significativas no 1º e 2º trimestres.<br/>                     HbA1C significativamente inferior no grupo de intervenção (5,8 % vs 6,4%) entre 32 e 36 sem.<br/>                     Macrossomia estatisticamente inferior no grupo de intervenção (35% vs 60%).<br/>                     Percentil médio de peso ao nascimento estatisticamente inferior no grupo de intervenção (69 vs 93).</p> |
| <p><b>Petrovski <i>et al.</i> (2011)(53)</b><br/>                     Tipo: estudo randomizado controlado prospetivo.<br/>                     Amostra: DM1 (n=25).<br/>                     SMCG em tempo real.<br/>                     Grupos: SMCG contínua (n=12), 24h/dia; SMCG intermitente (n=13), 14dias/mês.</p>  | <p>HbA1C significativamente inferior no grupo SMCG contínua (6,52% vs 6,82%) no 1º trimestre.<br/>                     HbA1C comparável nos dois grupos no 2º e 3º trimestres.<br/>                     Maior número de hipoglicemias severas e cetoacidose diabética no grupo SMCG intermitente.<br/>                     Resultados maternos e fetais sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.</p>                           |
| <p><b>Secher <i>et al.</i> (2013)(54)</b><br/>                     Tipo: estudo randomizado controlado prospetivo.<br/>                     Amostra: DM1 (n=123); DM2 (n=31).<br/>                     SMCG em tempo real.<br/>                     Grupos: grupo de controlo: auto-vigilância da glicemia 7x/dia(n=79); grupo de intervenção: SMCG por 6 dias, nas sem. 8, 12, 21, 27, 33 + auto-vigilância glicemia (n=75).</p>   | <p>HbA1C e número de hipoglicemias severas sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.<br/>                     Resultados maternos e fetais sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.</p>   |
| <p><b>Law <i>et al.</i> (2015)(38)</b><br/>                     Tipo: análise funcional de dados.<br/>                     SMCG retrospectivo e em tempo real.<br/>                     Amostra: DM1 (n=89); DM2 (n=28).<br/>                     Grupos: mulheres com filhos GIG; mulheres com filhos não-GIG</p>  | <p>HbA1C sem diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos.<br/>                     Nas mulheres com filhos GIG:<br/>                     1ºtrimestre: glicemia significativamente mais baixa 9.00h-11.00h e 19.00h-21.30h; 2ºtrimestre: glicemia significativamente mais elevada 3.30h-6.30h e 11.30h-17.00h; 3º trimestre: glicemia significativamente mais elevada 20.30h-23.30h.</p>   |

Legenda: AGD- amplitude glicémica diária; GIG- grande para a idade gestacional; HbA1C- Hemoglobina glicosilada A1C; IG- idade gestacional; SMCG- sistema de monitorização contínua da glicose; sem.- semanas de IG.

Yogev *et al.*(50) desenvolveram um estudo observacional prospectivo que pretendeu comparar o SMCG retrospectivo com os glucómetros na obtenção do perfil glicémico diário e confrontar os protocolos de tratamento. Assim, grávidas com DM1, que habitualmente utilizavam glucómetros para aferição do perfil glicémico diário, usaram SMCG retrospectivos durante 72h. Os SMCG retrospectivos permitiram detetar hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias noturnas não reconhecidas pelos glucómetros, possibilitando ajustes terapêuticos. Os autores concluíram que a utilização do SMCG de forma intermitente pode contribuir para a melhoria do controlo glicémico e prevenção de hipoglicemias noturnas.

Kerssen *et al.*(51) desenvolveram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a variabilidade diária dos níveis glicémicos (e seus condicionantes) de gestantes com DM1 através do SMCG retrospectivo e estimar a utilidade da monitorização contínua nos ajustes terapêuticos. Os resultados do SMCG de dois dias consecutivos de grávidas com DM1 foi analisado e com base no cálculo da amplitude glicémica diária (AGD) estas foram divididas em dois grupos: baixa variabilidade glicémica diária (I) e alta variabilidade glicémica diária (II). Foi avaliada a relação entre a AGD e algumas variáveis, tendo sido registado um coeficiente de correlação estatisticamente significativo entre a diferença média absoluta da glicemia dos dois dias e os níveis de HbA1C. Os investigadores analisaram os resultados do SMCG e efetuaram ajustes terapêuticos para cada um dos dias, sendo que entre 29 a 48% dos casos as recomendações terapêuticas seriam diferentes entre os dias. Esta diferença foi significativamente superior no grupo II. Os investigadores concluíram que ajustes terapêuticos com base nos registos do SMCG de dois dias consecutivos não são aconselháveis, embora considerem a sua utilidade na avaliação do perfil glicémico diário e investigação dos respetivos fatores condicionantes.

Murphy *et al.*(52) desenvolveram um estudo randomizado controlado com o objetivo de avaliar a efetividade do SMCG no controlo glicémico materno (objetivo principal), peso ao

nascimento e risco de macrossomia em filhos de gestantes com DM1 e DM2 (objetivos secundários). Os resultados não foram discriminados consoante o tipo de DM. O grupo de controlo efetuou monitorização da glicemia através de glucómetros e o grupo de intervenção, adicionalmente, entre as 8 e 32 semanas de gestação, usou o SMCG retrospectivo durante 5 a 7 dias. Os níveis de HbA1C foram estatisticamente inferiores no grupo de intervenção entre a trigésima segunda e trigésima sexta semanas de idade gestacional. A mediana do percentil do peso ao nascimento foi superior no grupo de controlo e a percentagem de recém-nascidos macrossómicos foi menor no grupo de intervenção, apresentando ambos os valores significância estatística. Concluiu-se que o SMCG contribui para a melhoria do controlo glicémico com impacte estatística e clinicamente significativo nas taxas de macrossomia e percentis de peso ao nascimento.

Petrovski et al.(53) efetuaram um estudo randomizado controlado prospetivo que teve como objetivo descrever o efeito da utilização contínua e intermitente do SMCG em tempo real no controlo glicémico, necessidades insulínicas e resultados materno-fetais de grávidas com DM1. As doentes foram randomizadas em dois grupos: um grupo utilizou o SMCG continuamente e o outro usou o SMCG e o glucómetro em semanas alternadas (utilização intermitente do SMCG). A insulino terapia foi administrada por perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) em todas as grávidas. Os níveis de HbA1C apenas foram estatisticamente diferentes no primeiro trimestre (inferiores no grupo que utilizou o SMCG continuamente); o número de episódios de hipoglicemia severa e cetoacidose diabética foi significativamente superior no grupo de utilização intermitente do SMCG. As necessidades insulínicas e os restantes resultados materno-fetais considerados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Os investigadores concluíram que a terapêutica com PSCI e a utilização contínua ou intermitente do SMCG permitem melhorar o controlo glicémico e os resultados materno-fetais em grávidas com DM1.

O estudo randomizado controlado prospectivo desenvolvido por Secher *et al.*(54) teve como objetivo avaliar o impacto da utilização do SMCG em tempo real de forma intermitente no controle glicêmico e resultados materno-fetais. As participantes foram randomizadas em dois grupos: um efetuou monitorização convencional (grupo de controle) e outro que além da monitorização convencional usou o SMCG em tempo real durante seis dias (grupo de intervenção). Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos resultados considerados (a nível materno: níveis de HbA1C, resultados da auto-vigilância da glicemia, perfis de hipo e hiperglicemia e doses de insulina; a nível fetal: percentagem de recém-nascidos GIG, níveis de hipoglicemia severa neonatal e número de partos pré-termo).

Law *et al.*(38) efetuaram uma análise funcional de dados dos dois estudos randomizados controlados prospectivos acima referidos com o objetivo de estabelecer o papel da variação temporal das glicemias na percentagem de recém-nascidos GIG. No grupo de mães com filhos GIG, no primeiro trimestre, a glicemia foi mais baixa nos períodos 9.00h-11.00h e 19.00h-21.30h, no segundo trimestre, a glicemia foi mais elevada nos seguintes períodos 3.30h-6.30h e 11.30h-17.00h e no terceiro trimestre a glicemia foi mais alta no período 20.30h-23.30h. Todas estas diferenças apresentaram significância estatística. Os investigadores concluíram que níveis mais elevados e maior variabilidade glicémica no primeiro trimestre e níveis mais baixos e menor variabilidade glicémica no segundo e terceiro trimestres estão associadas a recém-nascidos GIG, apesar da existência de um bom controle glicêmico aferido através dos níveis de HbA1C.

Tem-se questionado a adesão a este método de monitorização de glicemia devido ao elevado número de mulheres que tem descontinuado a participação nos estudos.(55)

Está a decorrer (em fase 3) um estudo multicêntrico (CONCEPTT) no Mont Sinai Hospital (Canadá) que tem como objetivo determinar o papel da SMCG em tempo real na melhoria o controle glicêmico, sem aumentar a incidência de hipoglicemia em mulheres com

DM1 grávidas ou que estão a planear engravidar.(6)

As recomendações clínicas das principais Sociedades Científicas para a sua utilização foram elaboradas com base nos estudos acima mencionados e na opinião de peritos e encontram-se resumidas na tabela 3. A realização de um grande estudo randomizado controlado que permita comparar o SMCG com a auto-vigilância da glicemia capilar no controlo glicémico pré-concepcional e na fase inicial da gravidez, taxas de hipoglicemia sem pródromos e a subsequente influência nos resultados materno-fetais é uma das prioridades da investigação clínica nesta área.(6,10,11)

**Tabela 3-** Recomendações para a utilização de SMCG em grávidas com DM1.(3,10,11)

|              |  |
|--------------|--|
| <b>ADA</b>   | O SMCG pode ser usado com ferramenta suplementar da auto-vigilância da glicemia em casos selecionadas, nomeadamente na hipoglicemia sem pródromos.   |
| <b>NICE</b>  | O SMCG não deve ser usado por rotina nas grávidas diabéticas.<br>Considerar utilização do SMCG em grávidas sob insulino-terapia com hipoglicemias severas problemáticas (com ou sem pródromos) e controlo glicémico lábil para obter informação sobre a variabilidade da glicemia.<br>Assegurar a disponibilidade de um membro da equipa do Centro de Referência para dar apoio às grávidas a usar o SMCG. |
| <b>RCDGP</b> | O SMCG deve ser usado apenas por grávidas acompanhadas em Centros de Referência.<br>Considerar a utilização do SMCG em situações de controlo metabólico lábil, hipoglicemias frequentes, níveis de HbA1C elevados ou discrepantes em relação aos valores da auto-monitorização convencional.   |

Legenda: ADA- *American Diabetes Association*; NICE- *The National Institute for Health and Care Excellence*; RCDGP- Relatório de Consenso sobre Diabetes e Gravidez Português; SMCG- sistema de monitorização contínua de glicose; HbA1C- hemoglobina glicosilada A1C.

### 3.3 Terapêutica médica nutricional e exercício físico

A terapêutica médica nutricional na mulher com diabetes pré-gestacional tem como objetivos a otimização do controle glicêmico e o fornecimento dos nutrientes e energia necessários ao normal crescimento fetal, impedindo padrões de crescimento acelerado. Para tal recomenda-se que seja efetuado um plano alimentar individualizado na avaliação pré-concepcional.(10)

Em grávidas com DM1 o aporte calórico diário deve ser dividido da seguinte forma: 40-50% de HC,(13,56) 20% de proteínas e 30-40% de lípidos, preferencialmente insaturados.(13)

Os HC são os macronutrientes mais estudados e aqueles cujo metabolismo é mais afetado pela DM1. Sendo a gravidez um estágio caracterizado pela combinação de anabolismo facilitado e *accelerated starvation*, é necessária uma quantidade mínima diária de HC para impedir a cetogênese materna, sobretudo durante o terceiro trimestre, e assegurar o correto desenvolvimento fetal, que segundo o *Institute of Medicine (IOM)* é de 175g/dia. Além da quantidade, é importante definir a qualidade dos HC ingeridos. Embora não tenham sido efetuados estudos em grávidas com DM1, uma dieta com HC de baixo índice glicêmico em adultos com DM1 apresenta benefícios no controle da HbA1C, hiperglicemia pós-prandial imediata e hipoglicemia pós-prandial tardia, quando comparada com uma dieta com HC de alto índice glicêmico. Além disso, um estudo observacional em grávidas saudáveis demonstrou que uma dieta com HC de baixo índice glicêmico está associada a níveis de HbA1C maternos mais baixos e menor peso ao nascimento, quando comparada com uma dieta com HC de elevado índice glicêmico. Outros estudos demonstraram que dietas ricas em HC de elevado índice glicêmico em grávidas saudáveis estão relacionadas com maior incidência de malformações congênitas.(56) A distribuição dos HC ao longo do dia assume especial importância durante a gravidez na prevenção da hiperglicemia e redução do risco de hipoglicemia. Neste sentido, devem ser efetuadas três refeições principais e duas a quatro

refeições ligeiras, uma dos quais após o jantar, para prevenir a hipoglicemia e cetogénese noturnas.(56)

O conceito de contagem de HC surgiu em 1920 e baseia-se no facto de estes serem o principal nutriente envolvido na resposta glicémica pós-prandial e necessidades insulínicas. Mostrou-se efetiva no controlo glicémico em adultos com DM1.(10) Pode ser efetuada em gramas ou em equivalentes de hidratos de carbono e existem três níveis de complexidade. O nível 1 (básico) introduz o conceito da contagem através da identificação dos alimentos que contêm hidratos de carbono e estimula a incorporação de quantidades constantes deste nutriente a cada refeição. O nível 2 (intermédio) foca-se nas relações entre alimentos, insulina e atividade física e inclui a necessidade de ajustar estas variáveis aos valores de glicemia. O nível 3 (avanzado) incide no ajuste entre a insulina prandial e a quantidade de HC consumida a cada refeição, sendo o mais adequado na terapêutica insulínica intensiva.(34) Esta estratégia é frequentemente adotada na gravidez, sobretudo quando a PSCI é método de administração de insulina usado.(57) O RCDGP aconselha o ensino da contagem de HC na perspectiva de uma terapêutica intensiva na consulta de avaliação pré-concepcional de mulheres com DM1.(3)

Relativamente ao peso corporal materno, a obesidade é considerada um fator de risco independente de eventos adversos na gravidez.(10) Quanto ao aumento ponderal durante a gravidez, um estudo de *coorte* retrospectivo demonstrou que o ganho de peso excessivo (definido de acordo com os valores do IOM *Guidelines for Weight Gain in Pregnancy*) durante a gravidez em mulheres com peso normal ou obesas está associado a maiores taxas de recém-nascidos GIG, tendo a associação sido considerada robusta em ambos os grupos.(39) Neste sentido, as grávidas com DM1 são aconselhadas a restringir o aumento de peso ao limite mínimo definido nas recomendações clínicas do IOM que figuram na tabela 4.(3,56)

**Tabela 4-** Recomendações para o ganho ponderal total e semanal durante a gravidez. Adaptado(39)

| IMC pré-gestacional                            | Aumento Ponderal total (kg) | Aumento ponderal médio nos 2º e 3º trimestres (kg/sem) |
|--|-----------------------------|--|
| Baixo peso (< 18,5kg/m <sup>2</sup> )          | 12,5-18                     | 0,51 (0,44-0,58)                                       |
| Normal (18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )          | 11,5-16                     | 0,42 (0,35-0,50)                                       |
| Excesso de peso (25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup> ) | 7-11,5                      | 0,28 (0,23-0,33)                                       |
| Obesidade (> 30kg/m <sup>2</sup> )             | 5-9                         | 0,22 (0,17-0,27)                                       |

A figura 4 resume as principais indicações clínicas no âmbito da terapêutica médica nutricional destas grávidas.

1. Aumento ponderal durante a gestação dentro dos limites mínimos definidos pelas recomendações clínicas internacionais de acordo com o IMC pré-gestacional.
2. Preferir HC de baixo índice glicémico.
3. Efetuar a contagem de HC em todas as refeições.
4. Consumir moderadamente HC, com a inclusão de 175g/dia no mínimo.
5. Efetuar 3 refeições principais e 2-4 refeições ligeiras diariamente.

Legenda: HC- hidratos de carbono; IMC- índice de massa corporal

**Figura 4-** Principais recomendações clínicas para a terapêutica médica nutricional da DM1 na gravidez. Adaptado(56)

Quanto ao exercício físico, ainda não existem estudos publicados em grávidas com DM1. Contudo, sabe-se que a atividade física em quantidade e intensidade adequadas tem benefícios, tais como sensação de bem estar, diminuição do peso corporal, melhoria do controlo glicémico e redução da adiposidade fetal. Assim, nas grávidas sem contra-indicações deve ser aconselhada a prática de atividade física diária de intensidade moderada durante pelo menos 30 minutos, dividida em períodos de 10 minutos, preferencialmente após as refeições.(11) No entanto, devido ao risco de hipoglicemia induzida pelo exercício físico, a terapêutica nutricional e insulinoaterapia deverão ser ajustadas. Quanto às recomendações clínicas das principais Sociedades Científicas, a ADA aconselha pelo menos 30 minutos de

atividade física diária nas doentes sem contra-indicações.(11) O NICE não define recomendações clínicas neste âmbito.(10) O RCDGP apenas recomenda uma rotina de vida com atividade física adequada e prevenção do sedentarismo desde o período pré-concepcional.(3)

### **3.4 Terapêutica farmacológica – Insulinoterapia**

O objetivo da insulinoterapia é fornecer a quantidade ótima de insulina exógena que permita antagonizar o efeito da produção endógena e o aporte exógeno de glicose.(21)

#### **3.4.1 Tipos de insulina**

##### **a. Insulina humana**

As insulinas humanas incluem: insulina de ação curta (ou Regular) e insulina de ação intermédia [ou *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH)], cujos perfis farmacocinéticos se encontram representados na tabela 5.

A insulina Regular resulta da adição de átomos de zinco a uma solução de dímeros, que se associam originando hexâmeros. Estes hexâmeros difundem-se lentamente pela circulação sanguínea.(58) O seu uso na gravidez encontra-se aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) e classificado com categoria de risco B pela *Food and Drug Administration* (FDA).(6) É uma das quatro insulinas disponíveis para o tratamento da DM na grávida em Portugal.(3)

A insulina NPH resulta da adição de protamina à insulina Regular, permitindo retardar a sua absorção e, conseqüentemente, aumentar a duração de ação.(58) O seu uso na gravidez está classificado pela FDA como categoria de risco B e encontra-se aprovado pela EMA. O seu uso corrente na gravidez é recomendado em Portugal.(3)

### **b. Análogos de insulina**

O uso de análogos em adultos com DM1 associa-se a melhorias modestas no controle glicêmico, com diminuição dos níveis de HbA1C e da incidência de hiperglicemia pós-prandial, assim como a um menor aumento ponderal. O seu principal benefício prende-se com o decréscimo do número de episódios hipoglicêmicos, principalmente noturnos. Além disto, ao permitir maior flexibilidade nas administrações, contribui para a satisfação e adesão à terapêutica.(57-59)

A hegemonia dos análogos associada à ausência de planeamento familiar, levam a que um elevado número de mulheres se encontre a utilizar análogos no período periconcepcional.(60-62)

Teoricamente, a utilização de análogos na gravidez permite um controlo metabólico mais estreito sem aumentar o risco de hipoglicemia e, por conseguinte, menor incidência e/ou atenuação da severidade de complicações materno-fetais.(20,58,63) No entanto, a sua eficácia e segurança necessitam de avaliação.(64)

Quanto à segurança materno-fetal, sabe-se que o tamanho da molécula de insulina não lhe permite atravessar a barreira placentar. Contudo, o desenvolvimento de anticorpos contra insulinas não humanas e consequente formação de complexos insulina-anticorpo permite-lhe atingir a circulação fetal.(35,63) Estudos em animais demonstraram níveis de anticorpos similares ou inferiores para a insulina Lispro e Glargina relativamente à insulina Regular. Um estudo *ex vivo* mostrou que a insulina Glargina, em doses terapêuticas, não atravessa a barreira placentar.(63) Ainda no âmbito da segurança, modificações na sequência de aminoácidos da insulina conduzem a alterações na afinidade pelo receptor do IGF-1 (IGF1-R). Do ponto de vista materno a elevada afinidade pelo IGF-1R acelera a neovascularização. A nível fetal, na gravidez precoce o IGF-1 facilita a implantação e proliferação do trofoblasto; na gravidez tardia, ele medeia indiretamente a insulino-resistência. Contrariamente à insulina

Aspart, a afinidade da insulina Lispro pelo IGF-1R é superior à da insulina humana.(58) Estudos *in vitro* aferiram que a insulina Glargina apresenta uma afinidade pelo IGF-1R e atividade mitogénica superior à insulina humana, embora os seus metabolitos ativos tenham uma afinidade ligeiramente menor que a última para este recetor.(35) A insulina Detemir apresenta afinidade pelo IGF-1R, potencial metabólico e mitogénico inferiores aos restantes análogos.(20)

Apesar destas considerações, a maioria dos estudos desenvolvidos até ao momento não demonstrou aumento do risco de malformações congénitas entre os recém-nascidos filhos de mães com diabetes pré-gestacional expostas a análogos de insulina no primeiro trimestre da gravidez.(59) O pequeno número de estudos randomizados controlados que permitam avaliar a eficácia e segurança dos análogos de insulina resulta na sua classificação como categoria de risco B e C pela FDA. No entanto, os dados satisfatórios que resultaram de estudos de *coorte* e pequenos estudos caso-controlo motivam a sua utilização *off-label*.(58)

### **Análogos de ação rápida**

Os análogos de ação rápida possuem um início de ação mais rápido, maior pico e menor duração de ação que a insulina Regular.(20,22,64) São, por isso, mais efetivos que a insulina humana no controlo glicémico pós-prandial e prevenção da hipoglicemia entre refeições, e a sua administração pode ser efetuada imediatamente antes destas.(22)

A insulina Lispro foi aprovada pela FDA em 1996.(12) Constitui o análogo mais estudado e foi o primeiro a ser aprovado na gravidez. Embora não exista nenhum estudo randomizado controlado de grandes dimensões que avalie a sua efetividade e segurança na gravidez, os resultados de um vasto número de estudos observacionais e pequenos estudos randomizados controlados levou ao seu licenciamento pela FDA como categoria de risco B e aprovação pela EMA.(22) Em Portugal, a sua utilização na gravidez é considerada segura.(3)

Relativamente aos resultados fetais, a maioria dos estudos mostra taxas de malformações congénitas, hipoglicemia neonatal, SDR, admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais e partos pré-termo consistentes com as publicadas em outras séries para grávidas com DM1.(20,65) A única exceção é a taxa de recém-nascidos GIG que é superior com o uso deste fármaco.(65) As taxas de parto distócico e pré-eclampsia foram também semelhantes.(21) Em termos de eficácia no controlo metabólico materno, os resultados são díspares: alguns estudos referem um claro benefício nos níveis de HbA1C e episódios de hipoglicemia enquanto outros mostram resultados semelhantes relativamente à insulina humana. No entanto, é unânime a maior satisfação por parte das doentes devido à maior flexibilidade nas administrações.(20)

A insulina Aspart foi aprovada pela FDA em 1999.(12) A sua utilização durante a gravidez está classificada como categoria de risco B pela FDA e encontra-se aprovada pela EMA.(22) O seu uso é aconselhado pelo RCDGP.(3) O *Insulin Aspart Pregnancy Study Group* desenvolveu um estudo randomizado controlado, multicêntrico e multinacional com grávidas com DM1 que esteve na base da sua aprovação na gravidez.(66) Este estudo pretendeu comparar a influência da utilização de insulina Regular e insulina Aspart nos resultados maternos e fetais. Incluiu 322 grávidas com DM1, sendo que 157 integraram o grupo de intervenção (insulinoterapia com insulina Aspart) e as restantes o grupo de controlo (insulinoterapia com insulina Regular). Quanto aos resultados, verificou-se uma menor incidência de hipoglicemia severa (objetivo principal) no grupo de intervenção, embora sem significância estatística. O controlo glicémico pós-prandial foi estatisticamente melhor no grupo de intervenção, não se verificando diferenças estatisticamente significativas no controlo glicémico pré-prandial ou níveis de HbA1C (objetivos secundários). No âmbito das complicações obstétricas as taxas de parto pré-termo, pré-eclâmpsia e cesariana de urgência foram similares nos dois grupos. Quanto aos resultados fetais, a taxa de recém-nascidos

prematturos foi estatisticamente superior no grupo de controle. Os restantes resultados fetais avaliados (taxa de malformações congénitas, mortalidade perinatal e aborto) foram similares nos dois grupos. A satisfação das doentes, aferida através de um questionário, foi superior no grupo de intervenção. Adicionalmente, verificou-se que iniciar o tratamento com insulina Aspart durante a gravidez não induz aumento do número de anticorpos anti-insulina maternos e o análogo não foi identificado na circulação fetal.(64,66,67) Em suma, o uso deste análogo na gravidez melhora o controle glicémico pós-prandial, diminui a incidência de episódios de hipoglicemia severa e parece estar associado a menor número de recém-nascidos prematturos quando comparado com a insulina humana.

A insulina Glulisina está disponível para uso clínico desde 2004.(12) Não existem até à data estudos publicados com a utilização da insulina Glulisina na gravidez, pelo que esta está classificada como categoria de risco C pela FDA e não se encontra aprovada pela EMA.(22) O RCDGP não recomenda a sua utilização na gravidez.(3)

### **Análogos de ação lenta ou basais**

Os análogos de ação lenta ou basais surgiram da necessidade de encontrar um fármaco com perfil de ação previsível, uma vez que a insulina NPH apresenta uma absorção variável e pico de atividade, que lhe conferem um risco elevado de hipoglicemia noturna.(64)

A insulina Glargina foi aprovada pela FDA em 2000.(12) Apresenta um ponto isoelétrico diferente da insulina humana, o que lhe confere menor solubilidade no tecido celular subcutâneo, contribuindo para a sua elevada estabilidade e consequentemente maior duração de ação.(57,63) Em adultos com DM1 está associada a um controle glicémico pelo menos semelhante à NPH, mas menor risco de hipoglicemia, apresentando menor variabilidade intraindividual relativamente a esta última.(22,63) Apesar da sua larga utilização *off-label* durante a gravidez, ainda não existem estudos randomizados controlados

que comprovem a sua segurança, pelo que a insulina Glargina está classificada como categoria de risco C pela FDA.(22) Em Portugal, o RCDGP também não recomenda a sua utilização corrente, embora considere que os dados clínicos disponíveis mostram um potencial de segurança e eficácia que poderá levar a uma alteração das atuais indicações terapêuticas.(3) Existem, no entanto, alguns estudos importantes publicados: dois estudos observacionais retrospectivos e três estudos retrospectivos caso-controlo. Destes, os estudos observacionais não demonstraram nenhum efeito adverso não expectável associado ao uso do análogo durante a gravidez.(62,68) Os estudos retrospectivos caso-controlo avaliaram a influência do uso do análogo no controlo metabólico materno e resultados materno-fetais. A insulina basal usada pelos grupos de controlo foi a NPH.(69-71) Apenas um dos estudos encontrou diferenças estatisticamente significativas com uso de insulina Glargina face à insulina NPH: a diminuição dos níveis de HbA1C entre o primeiro e terceiro trimestres foi superior com o uso de insulina Glargina.(70)

Disponível desde 2004,(12) a insulina Detemir liga-se com elevada afinidade e estabilidade à albumina no tecido celular subcutâneo e na circulação.(57) Apresenta maior duração de ação, perfil farmacocinético/farmacodinâmico consistente e menor variabilidade intraindividual quando comparada com a insulina NPH e Glargina.(22,57) Clinicamente, isto reflete-se numa diminuição das taxas de hipoglicemia, sobretudo noturnas.(60) Um marco importante na terapêutica das grávidas com DM1 ocorreu em 2012 com a reclassificação desta insulina como categoria de risco B pela FDA(22) e aprovação pela EMA após um importante estudo randomizado controlado.(60) Em Portugal, as recomendações do RCDGP, elaborado anteriormente à publicação dos resultados deste estudo, desaconselham o uso corrente da insulina Detemir embora prevejam uma alteração das indicações terapêuticas com base nos resultados dos estudos em desenvolvimento.(3) O estudo incluiu 310 grávidas com DM1, sendo que 158 foram tratadas com insulina NPH e 152 com insulina Detemir, e teve

como objetivo principal comparar o controlo glicémico materno entre os dois grupos. O nível de HbA1C avaliado às 36 semanas de idade gestacional foi semelhante nos dois grupos. A glicemia em jejum foi estatisticamente inferior no grupo tratado com insulina Detemir. As taxas de hipoglicemia foram semelhantes nos dois grupos.(60) Em 2013, Callensen *et al.*(61) desenvolveram um estudo retrospectivo com o objetivo de comparar o controlo glicémico e os resultados materno-fetais entre grávidas com DM1 tratadas com insulina Glargina e insulina Detemir. Verificaram-se níveis semelhantes de HbA1C entre os dois grupos às 8 e 33 semanas de idade gestacional. No âmbito dos resultados fetais, apenas a taxa de recém-nascidos GIG apresentou resultados díspares (foi estatisticamente superior no grupo tratado com insulina Detemir). Os investigadores concluíram que a utilização dos dois análogos durante a gravidez é segura.

**Tabela 5-** Perfil farmacológico das insulinas humanas e análogos de insulina atualmente disponíveis na Europa.

| Tipo de insulina                   | Início de ação<br>(minutos) | Pico de ação<br>(horas) | Duração de ação<br>(horas) |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| <b>Insulina humana</b>             |                             |                         |                            |
| Regular*                           | 30-60                       | 2-3                     | 8-10                       |
| NPH*                               | 120-240                     | 4-10                    | 12-18                      |
| <b>Análogos de ação rápida</b>     |                             |                         |                            |
| Lispro*                            | 5-15                        | 0,5-1,5                 | 4-6                        |
| Aspart*                            | 5-15                        | 0,5-1,5                 | 4-6                        |
| Glulisina                          | 5-15                        | 0,5-1,5                 | 4-6                        |
| <b>Análogos de ação lenta</b>      |                             |                         |                            |
| Glargina                           | 120-240                     | ---                     | 20-24                      |
| Detemir*                           | 180-240                     | ---                     | 20                         |
| <b>Análogos de ação extralonga</b> |                             |                         |                            |
| Degludec                           | 30-90                       | ---                     | > 42                       |
| Glargina U300                      | 120                         | ---                     | 32                         |

Legenda: \*Tipos de insulina cuja utilização na gravidez está aprovada pela EMA.

### 3.4.2 Novos fármacos

A insulina Degludec é um análogo de ação extralonga que foi aprovado em 2013 pela EMA e em 2015 pela FDA. É comercializada isoladamente ou em formulação com outros análogos. Apresenta eficácia comparável aos restantes análogos basais no controlo glicémico, mas tem menor variabilidade intraindividual, permite maior flexibilidade nas administrações e condiciona menor frequência de episódios hipoglicémicos. Ainda não existem estudos publicados que documentem a sua utilização na gravidez, estando, por isso, classificada como categoria de risco C pela FDA e não aprovada pela EMA.(72,73)

A insulina Glargina U300 é um análogo de ação extralonga que foi aprovado pela EMA e FDA em 2015. Representa a mesma quantidade de insulina que o fármaco padrão (100U/mL), mas num terço do volume. Isto permite uma reduzida taxa de precipitação no tecido celular subcutâneo condicionando uma farmacocinética e farmacodinâmica mais previsível e prolongada. Em adultos com DM1 a insulina Glargina U300 associa-se a níveis de HbA1C e taxas de hipoglicemia noturna semelhantes à insulina Glargina padrão, porém a menor aumento ponderal face à última.(72) A sua utilização na gravidez não foi testada em humanos pelo que não está autorizada pela EMA e está classificada pela FDA com categoria de risco C.(72,73)

Outros fármacos, nomeadamente, o análogo de ação extralonga insulina Lispro Peguilada, formulações combinadas e novas formulações de análogos já existentes encontram-se em fases avançadas de investigação, estando prevista para breve a sua aprovação para utilização em adultos com DM1. A sua aplicação na gravidez requer posterior avaliação.(72,73)

### **3.4.3 Esquema de administração de insulina**

A terapêutica insulínica intensiva consiste em três ou mais administrações diárias de insulina ou tratamento com bomba de PSCI, incluindo ajustamentos de dose com base em pelo menos quatro avaliações diárias de glicemia, ingestão alimentar e exercício físico.(34)

A superioridade da terapêutica insulínica intensiva em relação ao esquema convencional é amplamente aceite.(3,10,11) Foi confirmada com base num grande estudo randomizado controlado que comparou o esquema de duas administrações diárias (combinação de insulina Regular e Intermédia de manhã e à noite) com quatro administrações diárias (três doses de insulina Regular antes de cada refeição principal e uma dose de insulina Intermédia à noite) que demonstrou uma redução significativamente superior dos níveis de frutossamina e HbA1C, sem aumento do número de episódios de hipoglicemia severa no último grupo. As taxas de cesariana, parto pré-termo, macrosomia fetal e grau de adaptação ao meio extra-uterino foram semelhantes nos dois grupos.(74)

### **3.4.4 Métodos de administração de insulina**

#### **a. Múltiplas administrações diárias (MAD)**

Na terapêutica com MAD são atualmente usadas quase exclusivamente canetas de insulina. As canetas de insulina são unidades compostas por um reservatório de insulina (de capacidade de armazenamento variável e que pode conter vários tipos de insulina) e uma seringa. Desde a sua introdução no mercado, em 1985, têm sido alvo de vários avanços tecnológicos, nomeadamente, integração de visores digitais, emissão sonora após administração da dose definida, registo de hora e dosagem das administrações num sistema de memória, que permitiram aumentar o grau de satisfação e *compliance* dos doentes.(22,40,75)

As MAD constituem o *gold-standard* da terapêutica insulínica intensiva.(40)

**b. Terapêutica com perfusão subcutânea contínua com insulina (PSCI)**

A terapêutica com PSCI constitui o sistema de fornecimento de insulina que mais se assemelha à secreção fisiológica. O mecanismo básico deste sistema consiste na perfusão subcutânea de insulina a um ritmo basal programado e administração de bólus às refeições.(21,40,44) O dispositivo é composto por uma bomba perfusora de insulina (um pequeno dispositivo mecânico constituído por um reservatório de insulina, de capacidade variável) que está acoplada a um conjunto de perfusão constituído por um cateter e tubo de conexão, por uma bateria e um pequeno computador onde são programados os débitos basais e comandados os bólus. O cateter é inserido subcutaneamente na região abdominal, lombar, coxas ou membros superiores.(32)

Em mulheres com DM1 que não estejam grávidas está demonstrada uma superioridade modesta da terapêutica com PSCI relativamente às MAD ao nível do controlo glicémico (níveis de HbA1C inferiores e redução de número de episódios de hipoglicemia severa) e da qualidade de vida.(10,40,44,75,76)

O uso da terapêutica de PSCI na gravidez pressupõe:(44)

- Escolha do local de inserção do cateter. Habitualmente, a parede abdominal é o local preferido. Contudo a gravidez condiciona distensão abdominal e diminuição da espessura do tecido celular subcutâneo. O quadrante superior externo da coxa e nádega permitem um perfil de absorção mais previsível e seguro, pelo que são os locais mais frequentemente escolhidos. No entanto, a mudança do local de inserção do cateter para a coxa ou nádega pode ser efetuada apenas no segundo trimestre da gravidez.(37,44)
- Cálculo das doses de insulina basal e bólus pré-refeição. Existem vários métodos para o cálculo da dose de insulina basal, nomeadamente uso de fórmulas que têm em consideração o peso e altura do dia ou a dose de insulina diária total previamente administrada através das MAD. Quanto ao cálculo do bólus pré-refeição, este pode estar pré-definido ou ser efetuado

através da contagem de HC.(37,44) A última opção permite uma maior flexibilidade no horário e conteúdo das refeições. Em qualquer das modalidades é fundamental a avaliação frequente pelo médico, uma vez que as alterações na insulino-resistência levam a variações na relação insulina/HC ao longo da gestação. No cálculo das doses os valores têm de ser individualizados e reavaliados frequentemente, procedendo-se às alterações convenientes.(37,44)

- Escolha da insulina a utilizar: insulina humana modificada ou análogos de ação rápida.(44)

O uso deste dispositivo na gravidez apresenta como principais vantagens: maior flexibilidade no planeamento de refeições e atividade física, diminuição do número de episódios de hipoglicemia noturna e *dawn phenomenon*, potencial melhoria do controlo glicémico e evicção de múltiplas injeções diárias. Quanto às desvantagens, salienta-se a necessidade de uma maior educação da doente para a auto-monitorização da doença e especialização médica no manuseio desta tecnologia, risco de falência do sistema levando ao perigo iminente de cetoacidose diabética (esta desvantagem tem vindo a ser ultrapassada com a melhoria dos sistemas e educação terapêutica correta ministrada às doentes), maior custo e menor disponibilidade no mercado relativamente aos sistemas de MAD e complicações no local de inserção do cateter com alterações da absorção e conseqüentemente do controlo glicémico.(40,44)

A terapêutica com PSCI foi utilizada pela primeira vez numa mulher grávida em 1978.(44) A partir desta data os ensaios clínicos neste âmbito desenvolveram-se a uma velocidade alucinante.

Uma metanálise que incluiu cinco ensaios clínicos randomizados controlados, envolvendo 153 grávidas com DM1, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (insulinoterapia com MAD vs PSCI) ao nível das taxas de: macrossomia,

partos distócicos, malformações congénitas, mortalidade perinatal, taxa de recém-nascidos leves para a idade gestacional (LIG), níveis de HbA1C por trimestre, hipo e hiperglicemia maternas. Apenas a média de peso ao nascimento se apresentou estatisticamente superior no grupo sob terapêutica com PSCI (embora a significância estatística fosse *borderline*).<sup>(77)</sup> Porém, os estudos considerados foram desenvolvidos na ‘era pré-análogos’, as amostras eram de pequenas dimensões, não avaliaram o impacto na qualidade de vida das doentes e não apresentaram robustez suficiente para alguns dos resultados.<sup>(21,77)</sup>

Até ao momento apenas quatro estudos mostraram superioridade estatisticamente significativa da PSCI face às MAD no controlo glicémico de gestantes com DM1.<sup>(27,78-80)</sup> O primeiro foi publicado em 2011: ambos os grupos obtiveram bom controlo glicémico, mas o grupo sob PSCI atingiu-o mais precocemente e com quantidades de insulina inferiores.<sup>(79)</sup> O seguinte (estudo observacional retrospectivo, 64 doentes sob MAD e 64 doentes sob PSCI) foi publicado em 2013 e mostrou que a PSCI está associada a menores doses de insulina, níveis inferiores de HbA1C, menor número de episódios hiperglicémicos no segundo trimestre, sendo que todos estes resultados possuíram valor estatístico.<sup>(78)</sup> O outro (estudo observacional retrospectivo, 20 doentes com MAD e 14 com PSCI), também publicado em 2013, registou níveis significativamente inferiores de HbA1C nos três trimestres com a utilização de PSCI.<sup>(80)</sup> Em 2014 um estudo de *coorte* observacional retrospectivo (129 mulheres sob PSCI e 258 sob MAD, mostrou que a PSCI) está associada a valores significativamente mais baixos de HbA1C em todos os trimestres, sem aumento do risco de hipoglicemia severa ou cetoacidose diabética.<sup>(27)</sup>

Na maioria dos estudos analisados não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre estas duas formas de administração de insulina nos resultados materno-fetais.<sup>(27,76,78-82)</sup>

Apenas um estudo mostrou aumentos ponderais maternos estatisticamente superiores no grupo sob PSCI relativamente ao grupo sob MAD,(81) e outro apurou uma superioridade da PSCI nas taxas de aborto, cesarianas, prematuridade e hipoglicemia neonatal.(80)

Uma metanálise de 2015 incluindo sete estudos observacionais que avaliaram a eficácia e segurança das MAD *versus* a PSCI em mulheres com DM1, concluiu que as alterações verificadas no controlo glicémico (níveis de HbA1C) e os resultados materno-fetais eram semelhantes com os dois métodos. Contudo, o risco de viés e as descrições incompletas dos resultados maternos e fetais levaram os investigadores a não excluirmos a existência de diferenças entre os dois métodos neste âmbito. Concluíram ainda que os resultados eram similares com a utilização de insulina humana ou análogos.(32)

Convém reforçar que a precisão do sistema é utilizador dependente, pelo que a *expertise* da equipa médica, a educação e a correta adesão à terapêutica da doente desempenham um papel fundamental na efetividade do tratamento.(83)

Embora idealmente a terapêutica com PSCI deva ser iniciada previamente à gestação,(21,40,44) um estudo desenvolvido por Gabe *et al.*(84) demonstrou a segurança e eficácia do seu início durante a gravidez nos resultados maternos e fetais. De acordo com o mesmo estudo, os custos em cuidados de saúde também foram similares relativamente as MAD; não se verificou deterioração do controlo glicémico aquando da mudança do esquema de administração de insulina. As mulheres que iniciaram PSCI durante a gravidez preferiram continuar a utilizar o dispositivo após a gestação devido à melhoria significativa da qualidade de vida proporcionada.

Não foram identificados estudos que avaliassem a relação custo-efetividade da utilização de PSCI na gravidez.(37)

A tabela 6 resume as recomendações das principais Sociedades Científicas para o uso de PSCI nas grávidas com DM1.

A necessidade de um grande estudo randomizado e controlado que avalie a eficácia e segurança materno-fetal da terapêutica com PSCI *versus* MAD é destacada pelo NICE e pela *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE).(10,37)

**Tabela 6-** Recomendações para terapêutica de PSCI nas grávidas com DM1.(3,10,11,37)

|              |   |
|--------------|---|
| <b>ADA</b>   | Mulheres com diabetes pré-gestacional devem utilizar o esquema intensivo, recorrendo a MAD ou PSCI, para obter um controlo glicémico ótimo durante a gestação.                      |
| <b>NICE</b>  | Deve ser oferecida insulino-terapia com PSCI às grávidas com DM1 nas quais não é possível obter um controlo glicémico adequado sem risco acrescido de hipoglicemia através das MAD. |
| <b>RCDGP</b> | A PSCI pode permitir a otimização do controlo glicémico com menores taxas de hipoglicemia, pelo que é recomendada na gravidez.  |
| <b>AACE</b>  | Mulheres em período pré-concepcional ou grávidas são candidatas à alteração das MAD por PSCI.   |

Legenda: AACE- *American Association of Clinical Endocrinologists*; ADA- *American Diabetes Association*; MAD- múltiplas administrações diárias; PSCI: perfusão subcutânea contínua com insulina; NICE- *The National Institute for Health and Care Excellence*; RCDGP- Relatório de Consenso sobre Diabetes e Gravidez Português.

Tal como a maioria dos dispositivos eletrónicos, as bombas perfusoras de insulina têm sido alvo de alterações das suas características para aumentar a efetividade, tendo se verificado as seguintes modificações:(44)

- melhoria do *design* (tamanho, alterações/inexistência de tubos de conexão) que contribuiu para o aumento da adesão das doentes;
- integração de calculadoras de bólus: com base na insulina armazenada e glicemias registadas, estas calculadoras sugerem as doses de insulina do bólus seguinte;

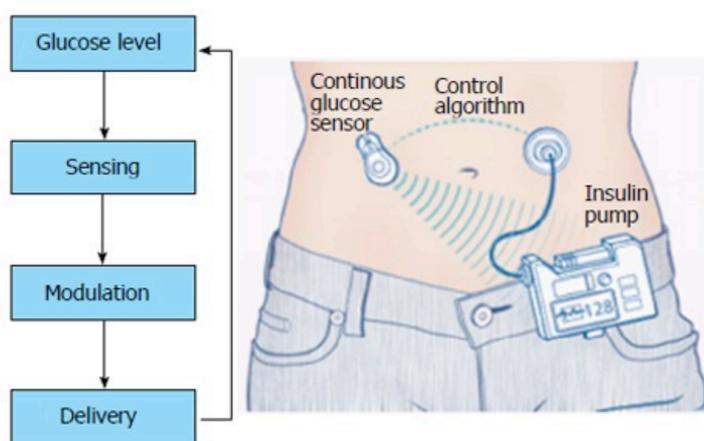
- consideração da insulina *on board* (ou insulina ativa) no cálculo dos bólus: o *software* permite calcular a quantidade de insulina a ser usada ativamente com base na quantidade e tempo decorrido desde que foi administrado o último bólus;
- introdução de *touch bolus* (ou bólus com um só toque): liberação de quantidade de insulina previamente definida pressionando um botão;
- associação de controlo remoto através de dispositivos com Bluetooth®/radiofrequência, como glucómetros;
- desenvolvimento da interface sistema de PSCI/SMCG que integra simultaneamente o SMCG e PSCI, sendo possível no mesmo monitor obter informação do SMCG e da bomba perfusora;
- introdução de *softwares sofisticados* que permitem envio de dados aos computadores dos profissionais de saúde e assim uma vigilância terapêutica mais estreita.

Atualmente, estão a decorrer vários projetos de investigação que pretendem melhorar a conexão entre a PSCI e o SMCG. Em 2013, a FDA aprovou o *Artificial Pancreas Device System, Threshold Suspend* (MiniMed 530G System®) o primeiro dispositivo no mercado a alterar a liberação de insulina em resposta aos dados enviados pelo SMCG. A bomba suspende a perfusão quando os níveis de glicemia se apresentam abaixo de um valor previamente definido. Este sistema mostrou-se eficaz na prevenção de hipoglicemias noturnas. A sua utilização na gravidez ainda não foi estudada.(37)

### **3.5 Perspetivas futuras - Pâncreas externo artificial**

Um sistema que integre simultaneamente o SMCG e a PSCI com um algoritmo que permita fornecer a quantidade adequada de insulina no momento exato é o objetivo último da normalização automática da glicemia e constitui o pâncreas externo artificial.

Este sistema encontra-se representado na figura 5 e é composto por três elementos: um dispositivo que armazena e liberta hormonas com rigor (PSCI); um sensor preciso e biocompatível que avalia os níveis de glicose de forma contínua ou em curtos intervalos de tempo (SMCG) e um dispositivo de controlo digital que conecta os dois anteriores, analisando a informação fornecida pelo SMCG e alterando a libertação hormonal efetuada pela PSCI.(85)



**Figura 5-** Representação esquemática do pâncreas externo artificial.(86)

Os estudos laboratoriais e clínicos preliminares apresentaram resultados promissores.(6,37,40,85)

Embora ainda não exista nenhum sistema deste tipo no mercado, estão a decorrer dezoito estudos com pâncreas externos artificiais em adultos com DM1, prevendo-se que, destes, dois sejam comercializados no final de 2016, um durante 2017 e dois em 2018.(85)

Dada a variabilidade da insulino-resistência e da absorção de glicose durante a gravidez, a utilização destes dispositivos apresenta-se, teoricamente, vantajosa. Os casos de controlo glicémico inadequado apesar da terapêutica insulínica intensiva, nomeadamente, elevadas taxas de hipoglicemia noturna, são os principais candidatos a esta modalidade terapêutica.(22,40,87,88)

A utilização destes sistemas em grávidas com DM1 encontra-se no âmbito experimental e é escassa, tendo sido identificados apenas dois estudos. Murphy *et al.*(88), aplicaram o sistema durante 24 horas a um grupo de dez mulheres com DM1 na gravidez precoce e gravidez tardia, com o objetivo de avaliar a eficácia do algoritmo de libertação *model predictive control* (MPC) no controlo glicémico noturno. Durante a noite, na gravidez precoce as grávidas permaneceram na glicemia alvo em 84% do tempo e na gravidez tardia em 100%, concluindo-se que a utilização do sistema durante a noite é segura. O segundo, também desenvolvido por Murphy *et al.*(88), estudou uma série de 12 casos de grávidas com DM1 com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da utilização deste tipo de sistemas na presença de um bom controlo metabólico com o uso de PSCI. O sistema foi aplicado em ambiente hospitalar, em dois períodos de 24 horas, com uma a seis semanas de intervalo. O intervalo de tempo em que as grávidas permaneceram em glicemia alvo foi semelhante com a utilização da PSCI e do pâncreas externo artificial; contudo, o intervalo de tempo dispendido em hipoglicemia foi menor com a aplicação do novo sistema. Os investigadores concluíram que a utilização deste sistema é tão efetiva como a PSCI isolada, com menor intervalo de tempo dispendido em hipoglicemia.

## Discussão e conclusão

A DM permanece uma doença metabólica em aumento de prevalência em todos os países. Embora a DM1 seja responsável por uma minoria dos casos, tem apresentado taxas sucessivamente superiores, sem que esteja claramente definida uma explicação para tal. O comprometimento da qualidade e esperança média de vida e os elevados custos em cuidados de saúde levam a que a investigação nesta área não cesse.

Os avanços no âmbito da insulino-terapia permitiram melhorias significativas na qualidade e esperança média de vida. Contudo, a gravidez permanece uma situação de alto risco obstétrico com implicações nas complicações agudas e crónicas da DM1. Do ponto de vista obstétrico, a pré-eclâmpsia e o parto distócico apresentam taxas superiores às da população geral. A morbi-mortalidade perinatal e a patologia cardiovascular a longo prazo são mais prevalentes nos filhos de mães diabéticas. No entanto, as consequências de uma gravidez no curso da DM1 a longo prazo, bem como as implicações futuras para os filhos carecem de mais investigação.

O controlo glicémico permite a melhoria dos resultados acima referidos, constituindo o principal objetivo da abordagem terapêutica. Atualmente, investiga-se a importância do controlo ativo do perfil lipídico, contudo ainda não existem dados definitivos e os estudos nesta área sucedem-se. No âmbito da avaliação do controlo glicémico são usadas múltiplas variáveis complementares (níveis de HbA1C e avaliação da glicemia em vários momentos do dia). Para a avaliação da glicemia além dos glucómetros estão hoje disponíveis os SMCG, cujo papel no controlo metabólico e resultados materno-fetais ainda se encontra em análise.

A terapêutica farmacológica é o pilar da abordagem, mas a importância da terapêutica médica nutricional e exercício físico não podem ser descuradas. Assim, a insulino-terapia deve ser ajustada à atividade física e ingestão alimentar, sobretudo de HC, pelo que as grávidas devem estar familiarizadas com a contagem de HC. Quanto às insulinas disponíveis, além da

insulina humana, apenas os análogos Lispro, Aspart e Detemir estão aprovados pelas principais entidades reguladoras (FDA e EMA). É indubitável a superioridade da insulinoterapia intensiva relativamente ao esquema convencional no controlo glicémico materno. Quanto ao método de administração de insulina, a PSCI não revelou diferenças estatisticamente significativas relativamente às MAD no controlo glicémico ou nos resultados materno-fetais, pelo que as MAD permanecem o *gold-standard*. Nos últimos anos tem-se assistido à melhoria das propriedades das bombas perfusoras de insulina, bem como à sua utilização em associação com o SMCG, porém a sua aplicação na gravidez encontra-se num nível experimental precoce.

Atualmente, é imperativa a realização de grandes estudos randomizados controlados que avaliem a eficácia e segurança da terapêutica com as novas bombas perfusoras de insulina, dos SMCG, bem como de sistemas híbridos PSCI/SMCG que já demonstraram benefícios em adultos com DM1. As propriedades dos dispositivos devem ser otimizadas tendo em conta a sua funcionalidade e a relação custo-efetividade.

Futuramente, a construção de um pâncreas externo artificial que possa ser aplicado a todas as mulheres com DM1 em idade fértil permitirá mimetizar a secreção de insulina endógena de um indivíduo saudável e teoricamente “conseguir que o resultado da gravidez na mulher com diabetes se aproxime do resultado da gravidez da mulher sem diabetes” (Declaração de São Vicente).

## Referências bibliográficas

1. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Available from: [www.spd.pt](http://www.spd.pt).
2. International Diabetes Federation Atlas. 7th ed. 2015.
3. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Sociedade Portuguesa de Diabetologia; Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal; Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria; Relatório Consenso sobre Diabetes e Gravidez. 2011.
4. Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, Kari M, Hiilesmaa V, Teramo K. Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989-2008. *Diabetologia*. 2012;55(9):2327–34.
5. Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115:445–52.
6. McCance DR. Diabetes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Elsevier Ltd; 2015;29(5):685–99.
7. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. 2010;53(3):446–51.
8. Hernandez TL. Glycemic Targets in Pregnancies Affected by Diabetes: Historical Perspective and Future Directions. *Curr Diab Rep*. 2014;15(1).
9. Maresh M, Holmes V, Patterson C, Young I, Pearson D, Walker J, et al. Glycaemic targets in the second and third trimestre of pregnancy for women with diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:34–42.
10. The National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE Guideline 3. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
11. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1060–79.
12. McElduff A, Moses RG. Insulin therapy in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* Elsevier Inc; 2012;41(1):161–73.
13. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 60:

Pregestational diabetes mellitus. *ACOG Pract Bull.* 2005;105(3):675–85.

14. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002-03. 2005.

15. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks D. Trends in the Prevalence of Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus Among a Racially / Ethnically Diverse Population of Pregnant Women. *Diabetes Care.* 2008;31(5):899–904.

16. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, *et al.* Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care.* 2010;33(4):768–73.

17. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, Portugal. Diabetes: Factos e Números 2015.

18. Cunningham FG, Kenneth J, Leveno J, Bloom SL, Spong CY, Dashe J *et al.* Williams Obstetrics. 24<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2014.

19. Iciek R, Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Mikolajczak P, Mrozikiewicz PM, Pietryga M, *et al.* Placental leptin and its receptor genes expression in pregnancies complicated by type 1 diabetes. *J Physiol Pharmacol.* 2013;64(5):579–85.

20. Durnwald CP, Landon MB. Insulin analogues in the management of the pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2011;11(1):28–34.

21. Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Elsevier Ltd; 2011;25(1):65–76.

22. Lenhard MJ, Kinsley BT. Insulin therapy for the treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27(12):1270–5.

23. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2012;29(5):558-66.

24. Heller S. Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):18-22.

25. Braak WT, Evers IM, Erkelens DW, Visser GH. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18(2):96-105.

26. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, Simmons D, Nodale M, Hovorka R. Plasma C-peptide concentration in women with Type1 diabetes during early and late pregnancy. *Diabet Med.* 2012;29(10):361-4.

27. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke J, Butalia S, Lodha AK, Lim KI, *et al.* Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe

hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(4):681-9.

28. Sibai BM, Viteri O. Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):167-78.

29. Magon N, Chauhan M. Pregnancy in type 1 diabetes mellitus: How special are special issues? *N Am J Med Sci*. 2012;4(6):250-6.

30. Evers IM. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *Bmj* 2004;328(7445):915.

31. Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, Jensen DM, Ringholm L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *J Matern Neonatal Med*. 2013;26(17):1682-6.

32. Ranasinghe P, Maruthur N, Nicholson W, Hsin-Chieh Y, Brown T, Suh Y *et al*. Comparative Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Using Insulin Analogs and Multiple Daily Injections in Pregnant Women with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J women's Heal*. 2015;24(3):237-49.

33. Murphy HR. Integrating educational and technological interventions to improve pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2010;12(2):97-104.

34. Gardner DSD. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Medical, editor. 2011.

35. Jovanovic L, Pettit DJ. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30.

36. Cyganek K, Klupa T, Szopa M, Katra B, Małecki MT. Medical care of pregnant women with type 1 diabetes: current guidelines and clinical practice. *Pol Arch Med Wewnętrznej*. 2013;123(1-2):59-65.

37. Grunberger G, Abelseh J, Bailey T, Bode B, Handelsman Y, Hellman R, *et al*. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Insulin Pump Management Task Force. *Endocr Pract* 2014;20(5):463-89.

38. Law GR, Ellison GTH, Secher AL, Damm P, Mathiesen ER, Temple R, *et al*. Analysis of Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes: Distinct Temporal Patterns of Glucose Associated With Large-for-Gestational-Age Infants. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1319-25.

39. Scifres CM, Feghali MN, Althouse D, Caritis SN, Catov JM. Effect of excess gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1295-302.

40. Castorino K, Paband R, Zisser H, Jovanović L. Insulin pumps in pregnancy: Using technology to achieve normoglycemia in women with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):53-9.
41. Prutsky GJ, Domecq JP, Wang Z, Carranza BG, Elraiayah T, Nabhan M, *et al.* Glucose Targets in Pregnant Women With Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4319-24.
42. Handisurya A, Bancher-Todesca D, Schober E, Klein K, Tobler K, Schneider B, *et al.* Risk factor profile and pregnancy outcome in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(2):263–71.
43. Hawkins JS. Glucose monitoring during pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2010;10(3):229–34.
44. Bernasko J. Insulin pump therapy for pregnancy: a primer. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):552-7.
45. Achong N, Callaway L, Emden M, McIntyre HD, Lust K, Barrett HL. Insulin requirements in late pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: A retrospective review. *Diabetes Res Clin Pract.* Elsevier Ireland Ltd; 2012;98(3):414-21.
46. Gobl C, Handisurya A, Klein K. Changes in Serum Lipid Levels During Pregnancy in Type 1 and Type 2 Diabetic. *Diabetes Care.* 2010;33(9):9-11.
47. Moy FM, Ray A, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4).
48. Voormolen DN, Vries JH, Evers IM, Mol BW, Franx A. The efficacy and effectiveness of continuous glucose monitoring during pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(11):753-63.
49. Secher A, Ringholm L, Andersen H. The Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes A randomized controlled trial. *Diabetes* 2013. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/7/1877>.
50. Yogev Y. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):633-8.
51. Kerssen A, Valk HW, Visser GH. Day-to-day glucose variability during pregnancy in women with Type 1 diabetes mellitus: glucose profiles measured with the Continuous Glucose Monitoring System. *BJOG.* 2004;111(9):919-24.
52. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, *et al.* Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ.* 2008;337:1680.
53. Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, Milenkovic T, Ahmeti I, Bitovska I. Is There a

Difference in Pregnancy and Glycemic Outcome in Patients with Type 1 Diabetes on Insulin Pump with Constant or Intermittent Glucose Monitoring? A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(11):1109-13.

54. Secher AL, Stage E, Ringholm L, Barfred C, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring as a tool to prevent severe hypoglycaemia in selected pregnant women with Type 1 diabetes - an observational study. *Diabet Med.* 2013;1-5.

55. Secher AL, Madsen AB, Ringholm L, Barfred C, Stage AH. Patient satisfaction and barriers to initiating real-time continuous glucose monitoring in early pregnancy in women with diabetes. *Diabetes Metab.* 2012;180:272-7.

56. Roskjær AB, Andersen JR, Ronneby H, Damm P, Mathiesen ER. Dietary advices on carbohydrate intake for pregnant women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;7058(2):1-5.

57. Mathiesen ED, Jovanovic P, McCance L, Thyregod D, Jensen C. Basal insulin analogues in adiabatic pregnancy: a literature review and baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2011;27:543-51.

58. Lambert K, Holt RG. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes, Obes Metab.* 2013;15(10):888-900.

59. Jong J, Garne E, Wender-Ozegowska E, Morgan M, Berg L, Wang H. Insulin analogues in pregnancy and specific congenital anomalies: a literature review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015.

60. Mathiesen E, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, *et al.* Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(10):2012-7.

61. Callesen NF, Damm J, Mathiesen JM, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(6):588-92.

62. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(2):165-9.

63. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: A transplacental transfer study. *Diabetes Care.* 2010;33(1):29-33.

64. Mathiesen ER. Insulin aspart in diabetic pregnancy: state of the art. *Womens Health (Lond Engl).* 2008;4(2):119-24.

65. Blanco CG, Ballesteros AC, Saladich IG, Pla RC. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(9):907-11.
66. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I *et al.* Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obs Gynecol.* 2208;198(2):186-7.
67. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, *et al.* Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care.* 2007;30(4):771-6.
68. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, Bonomo M, Di Benedetto A, Napoli A, *et al.* Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med.* 2008;25(8):993-6.
69. Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, Gambina M, Accidenti M, Criscimanna A, *et al.* Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Ther.* 2008;30(8):1476-84.
70. Pöyhönen-Alho M, Rönnemaa T, Saltevo J, Ekblad U, Kaaja R. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obs Gynecol Scand.* 86(10):1171-4.
71. Price N, Bartlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: A case-control pilot study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114:453-7.
72. Pettus, J Cavaiola, T Tamborlane, W Edelman S. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015. Available from: Wiley Online Library ([wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)).
73. Mesa J. Nuevas insulinas en la diabetes tipo 1. *Med Clin.* 2014 Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-nuevas-insulinas-diabetes-tipo-1>.
74. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ.* 1999;319(7219):1223-7.
75. Bernasko J. Intensive insulin therapy in pregnancy: strategies for successful implementation in pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(2):125-32.
76. González-Romero S, González-Molero I, Fernández-Abellán M, Domínguez-López ME, Ruiz-de-Adana S, Olveira G, *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.*

2010;12(4):263-9.

77. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD005542.

78. Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Ozegowska K, Wroblewska-Seniuk K, Iciek R, Mantaj U, *et al.* Multiple daily injections of insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [. 2013;53(2):130-5.

79. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, Dal M, Di Cianni G, Pellicano F, *et al.* Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab. Elsevier Masson SAS*; 2011;37(5):426-31.

80. Talaviya PA, Saboo BD, Joshi SR, Padhiyar JN, Chandarana HK, Shah S *et al.* Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2013;7(2):68-71.

81. Cyganek K, Hebda-Szydlo A, Katra B, Skupien J, Klupa T, Janas I, *et al.* Glycemic control and selected pregnancy outcomes in type 1 diabetes women on continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections: the significance of pregnancy planning. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(1):41-57.

82. Chen R, Ben-Haroush A, Weissman-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):1-5.

83. Secher AL, Schmidt S, Nørgaard K, Mathiesen ER. Continuous glucose monitoring-enabled insulin-pump therapy in diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(9):1233-7.

84. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown Z. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obs Gynecol.* 2000;182(6):1283-91.

85. Trevitt S, Simpson S, Wood A. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes: What Systems Are in Development? *J Diabetes Sci Technol* 2015.

86. Aathira R. Advances in management of type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes.*

2014;5(5):689.

87. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, Harris J, Simmons D, Rayman G, *et al.* Closed-Loop Insulin Delivery During. *Diabetes Care.* 2011;34:40-7.

88. Murphy HR, Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Biagioni M, *et al.* Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well-controlled pregnant women with type 1 diabetes: a randomised crossover case series. *Diabetes Care.* 2011;34:2527-9.