

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

THALES ABEL JACOB¹, LETICIA RAMOS SOARES¹, MARINA RAMOS SANTOS², LORENA RAMOS SANTOS³, EDUARDO RAMOS SANTOS⁴, GUILHERME COSTA TORRES⁵, VANESSA YURI NAKAOKA ELIAS DA SILVA^{6*}, TATILIANA GERALDA BACELAR KASHIWABARA⁷

1. Acadêmicos do 10º período de Medicina - IMES; 2. Acadêmica do 7º período de Medicina- IMES; 3. Médica formada pelo IMES - 2013; 4. Médico formado pela UFMG, residente de pediatria do Hospital Santa Casa da Misericórdia de BH; 5. Médico formado pelo IMES - 2013; 6. Acadêmica de Medicina do 10º período, Graduada em Fisioterapia, Pós-graduada em Saúde Pública/PSF; Mestre em Imunopatologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias, ex-docente Citologia, Histologia, Patologia, Parasitologia Faculdade Pitágoras; 7. Especialista Alergia & Imunologia Dermatologia Imunopatologia das Doenças InfectoParasitárias; Medicina do trabalho; Medicina Ortomolecular; Medicina do Trânsito; Nutrologia; Pediatria. Diretora Clínica da CLIMEDI. Coordenadora do Programa RespirAR Adulto em Ipatinga - MG. Professora de pediatria na Faculdade de Medicina de Ipatinga – MG. MSc. em Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade; Doutoranda em Gestão pela UTAD; Supervisora do PEP em Ipatinga, MG.

* Rua Ephren Macedo, 406 – Santa Helena, Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35170-006. vasilva777@yahoo.com.br

Recebido em 11/03/2014. Aceito para publicação em 17/03/2014

RESUMO

A diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é definida como uma alteração no metabolismo dos carboidratos, resultando em hiperglicemia diagnosticada na gestação, podendo ou não persistir após o parto. O desenvolvimento de resistência à insulina (RI) durante a segunda metade da gestação é resultado de adaptação fisiológica, mediada pelos hormônios placentários anti-insulínicos, para garantir o aporte adequado de glicose ao feto, como o lactogênio placentário, o cortisol e a prolactina. Na mãe, a hiperglicemia pode elevar a incidência de pré-eclâmpsia na gravidez atual, além de aumentar a chance de desenvolver diabetes e tolerância reduzida a carboidratos no futuro. No feto, a DMG está associada às possíveis morbidades decorrentes da macrosomia e, no neonato hipoglicemia, icterícia, e sofrimento respiratório, além da policitemia e hipocalcemia. É o problema metabólico mais comum na gestação, com prevalência entre 3% e 13% das gestações. No Brasil, a prevalência estimada de DMG é de 7,6% entre as gestantes com mais de 20 anos.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes, diabetes gestacional, hiperglicemia e gestação de alto risco.

ABSTRACT

The gestational diabetes *mellitus* (GDM) is defined as an alteration in the metabolism of carbohydrates, resulting in hyperglycemia diagnosed during pregnancy and may or may not persist after delivery. The development of insulin resistance (IR) during the second half of pregnancy is the result of physiological adaptation, mediated by anti-insulin placental hormones, to ensure adequate glucose supply to the fetus, such as placental lactogen, cortisol and prolactin. The mother, hyperglycemia may increase the incidence of preeclampsia in the

current pregnancy, and increase the chance of developing diabetes and reduced carbohydrate tolerance in the future. In the fetus, DMG is possible morbidities associated with the macrosomia and hypoglycemia in the newborn, jaundice, respiratory distress, and in addition polycythemia and hypocalcemia. It is the most common metabolic problem in pregnancy, with prevalence between 3 % and 13 % of pregnancies. In Brazil, the estimated prevalence of GDM is 7.6 % among women over 20 years.

KEYWORDS: Diabetes, gestational diabetes, hyperglycemia and high-risk pregnancy.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é definido como uma alteração no metabolismo dos carboidratos, que determina a hiperglicemia variável, diagnosticada na gestação, que pode ou não perpetuar-se após o parto^{1,2}.

É o distúrbio metabólico mais corriqueiramente encontrado durante a gestação, com prevalência entre 3 a 13% das gestações. No Brasil, verifica-se uma prevalência de DMG de 7,6% entre as gestantes com mais de 20 anos³.

A resistência à insulina (RI) perpetrada na segunda metade da gestação resulta da adaptação fisiológica via hormônios placentários anti-insulínicos, que possibilitam o aporte adequado de glicose para o feto. Porém, determinadas mulheres que já possuem algum grau de RI-pré-gestacional, sofrendo uma potencialização ao nível dos tecidos periféricos quando da gestação, pela necessidade aumentada de insulina, que pode levar a um quadro de hiperglicemia de intensidade variada⁴.

Um adequado e precoce diagnóstico do diabetes, além da percepção das alterações da tolerância à glicose permitem a adoção de medidas terapêuticas que visam evitar e postergar as complicações da patologia *per se*, contribuindo para preservar a saúde do binômio materno-fetal⁵.

O diagnóstico engloba duas fases distintas: o rastreamento e a confirmação do diagnóstico. As duas fases são originadas de consensos médicos, inexistindo evidências e recomendações concretas⁶.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho baseou-se em uma revisão bibliográfica, descritiva, qualitativa, que teve como fonte de pesquisa filtragem nos sites de busca *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), Google Acadêmico, NCBI *Pubmed*, para a escolha dos artigos científicos e livros do acervo da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (FAMEVACO).

Foram utilizados, para realização deste trabalho os seguintes descritores: Diabetes, diabetes gestacional, hiperglicemia e gestação de alto risco, sendo os critérios de inclusão dos artigos foram aqueles publicados no período de 1998 a 2013, relacionadas às palavras-chave.

Ao final do levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizados 23 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

3. DESENVOLVIMENTO

A morbimortalidade ocasionada pela DMG foi evidenciada em estudos recentes. A hiperglicemia materna pode elevar a incidência de pré-eclâmpsia na gestação atual, aumentar o risco do desenvolvimento da diabetes e a tolerância aos carboidratos futuramente. Já no feto, a DMG se correlaciona à macrosomia fetal, hipoglicemia e icterícia neonatal, Doença da Membrana Hialina, policitemia e hipocalcemia⁷.

A complicação fetal cardinal em mulheres com DMG é a macrosomia, que se agrega à obesidade infantil e ao risco acrescido de síndrome metabólica (SM) na fase adulta⁸.

A elevação dos índices de partos cesarianos pode decorrer da DMG, com indicações como a macrosomia fetal, para evitar os tocotraumatismos e instrumentalização do parto vaginal. O aumento nas taxas de cesáreas levam à complicações como hemorragias e infecções puerperais⁹.

Fisiopatologia

Os distúrbios endócrino-metabólicos da primeira metade da gestação determinam-se pela inibição da alanina, um precursor do glicogênio, somado ao aumento

da sensibilidade tissular à insulina, com decréscimo dos níveis glicêmicos em jejum¹⁰.

A partir da segunda metade da gestação, há diminuto decréscimo da tolerância à glicose e hiperinsulinismo (insulino-resistência), o que aparentemente se relaciona ao hormônio lactogênico, antagonista insulínico cuja concentração se eleva de forma proporcional à placenta¹⁰.

O estrogênio, a progesterona e a elevação do cortisol livre, da prolactina e trofinas placentárias derivam um estado de insulino-resistência, o que pode tornar a gestação um estado considerado diabetogênico. Os nutrientes fetais são garantidos pela nutrição da mãe por meio do fluxo sanguíneo placentário. A resistência à insulina contribui para elevar a glicemia materna com passagem para o feto, com maior crescimento fetal¹⁰.

Outro fator hiperglicêmico gestacional é a degradação da insulina por enzimas da membrana placentária. Assim, na gravidez, o pâncreas normal teria de aumentar a liberação de insulina em cerca de 1,5 a 2,5 vezes seus níveis normais, a fim de realizar adequada manutenção da homeostasia glicêmica. Se há incapacidade das células beta em manter essa homeostasia, o diabetes *mellitus* gestacional pode ocorrer¹⁰.

A glicose materna passa para o feto por difusão facilitada e no momento em que a mãe se encontra hiperglicêmica, o feto também estará hiperglicêmico. Como o pâncreas fetal se forma na 10ª semana gestacional, haverá uma resposta à este estímulo, com hiperinsulinemia fetal. Como a insulina é hormônio anabolizante, a macrosomia fetal e todas as suas consequências poderão se instalar. Outra consequência da hiperglicemia é a poliúria fetal, com polidrâmnio, favorecendo a rotura prematura de membranas e a prematuridade¹¹.

O neonato metaboliza a glicose por seu estado hiperinsulinêmico desenvolvendo hipoglicemia neonatal. A hiperinsulinemia afeta a produção do surfactante pulmonar pelos pneumócitos tipo II, determinando o atraso da maturidade pulmonar fetal e risco de síndrome de desconforto respiratório (SDR) neonatal. A hiperglicemia materna determina maior concentração de hemoglobina glicada (HbA1c), com alta afinidade por oxigênio, o que pode implicar em hipóxia em níveis variáveis. O feto responde à hipóxia com aumento na produção de eritrócitos e policitemia com aumento da viscosidade sanguínea. A pletora fetal decorrente desse fato se responsabiliza pela icterícia neonatal e possível *Kernicterus* e trombose de veia renal¹¹.

Influência gestacional sobre o diabetes

No primeiro trimestre a hipoglicemia derivada da sensibilidade à insulina aumentada é frequente, pela produção de estrógenos, inibição da alanina, passagem

de nutrientes maternos pela placenta e surgimento de anorexia e êmese. Após a 2ª metade gestacional, uma elevação gradual das necessidades de insulina e risco de cetoacidose pode ser observada, derivada da maior secreção dos hormônios gestacionais¹².

Também se observa na gestação um risco de agravamento das lesões crônicas do diabetes *mellitus* instalado, tais como as retinopatias, nefropatias, neuropatias autonômicas e doenças cardíacas. Uma adequada avaliação da função renal anterior à gravidez, e de maneira periódica durante a mesma, é importante, para que se possa controlar os agravamentos pela superposição de quadros como a pré-eclâmpsia¹³.

Existem diversos fatores envolvidos na patogênese do diabetes *mellitus* durante a gestação, e possíveis fatores de Risco envolvidos no diabetes *mellitus* Gestacional podem ser sintetizados no quadro abaixo (QUADRO 1)¹⁴.

Quadro 1. Fatores de Risco para DMG

Idade igual ou maior de 25 anos;
Sobrepeso;
Baixa estatura
Hipertensão na gravidez atual;
Crescimento fetal excessivo;
Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal;
Antecedentes de macrosomia ou de diabetes gestacional;
História familiar de diabetes em parentes de 1º grau.
Síndrome de ovários policísticos;
Polidrâmnio.

Fonte: Adaptado de BRASIL¹⁴, 2005.

Screening e Diagnóstico

O *Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), um estudo epidemiológico multinacional de grande escala, no qual foram observadas 25 mil gestantes, demonstrou um risco de consequências maternas, fetais e neonatais elevadas continuamente em detrimento da glicemia materna com 24-28 semanas, mesmo dentro dos limites considerados adequados para a gravidez. O estudo HAPO objetivou a identificação das implicações adversas da intolerância à glicose, menores que os encontrados no diabetes manifesto^{15, 16}.

Os resultados acima precederam uma reconsideração dos critérios de diagnóstico para o DMG. Após deliberações em 2008-2009, o Grupo de Estudo da Associação Internacional de Diabetes e Gravidez (IADPSG), desen-

volveu consignações para o diagnóstico de DMG, onde todas as gestantes não-diabéticas fossem submetidas ao Teste de Tolerância Oral com 75 g de glicose anidra (TTOG), entre 24-28 semanas de gestação¹⁵.

Além disso, o grupo supracitado elaborou pontos de corte diagnósticos para glicemias: jejum, 1 hora e 2 horas (do TTOG). Dessa forma, o diagnóstico de DMG é obtido caso a paciente apresente um ou dois valores maiores ou iguais aos valores de referência do TTOG 75g, conforme apresentado na tabela abaixo (Tabela 1)¹⁵:

Tabela 1. Valores para Diagnóstico DMG

Glicemia Jejum	≥ 92mg/dl
1h após sobrecarga	≥180 mg/dl
2h após sobrecarga	≥153 mg/dl

Fonte: Adaptado de VIEIRA¹⁵, 2005.

Segundo os critérios acima, um valor anormal já determina o diagnóstico de DMG, e dessa forma, a prevalência do DMG tende a se elevar, com um provável percentual de diagnóstico de DMG de 18% de todas as mulheres gestantes, o que corresponde a cerca do dobro da proporção de mulheres até então diagnosticadas¹⁵.

A Sociedade Brasileira de Diabetes adotou de maneira semelhante os novos a para o diagnóstico de DMG. No consenso pós-estudo HAPO, recomenda-se que as gestantes, independente dos fatores de risco associados, na primeira consulta pré-natal deverão dosar a glicemia de jejum para identificar o diabetes prévio à atual gravidez (*overt Diabetes*) e DMG^{6,16,17}.

Caso a glicemia de jejum seja ≥85mg/dl ou presença de fatores de risco, um teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 75g deve ser feito imediatamente com a finalidade de detectar diabetes preexistente. Se o teste for normal, a repetição do mesmo entre 24-28 semanas de gestação deve ser realizada. Uma glicemia de jejum ≥ 126mg/dl na primeira consulta caracteriza diabetes pré-existente⁶.

Existem inúmeras controvérsias acerca do rastreamento de DMG na literatura, e a maioria das recomendações provém de consensos de especialistas. Para que as recomendações baseadas em evidências possam substituir as condutas atuais, um rastreamento em todas as gestantes sem fatores de risco com glicemia de jejum tem sido proposto. No Brasil, protocolos diversos são usados, mediante a experiência local ou disponibilidade do sistema de saúde, o que pode confundir e dificultar a padronização do diagnóstico⁴.

Tratamento

A instituição de uma dieta adequada é o primeiro passo para abordagem eficaz para a maioria das porta-

doras de diabetes gestacional. Tal passo promove a prevenção do ganho excessivo de peso, com menores índices de macrosomia fetal e complicações perinatais¹⁸.

Atividades físicas induzem a uma diminuição nas taxas glicêmicas, perfazendo um decréscimo no ganho ponderal excessivo materno e na incidência de macrosomia fetal. A partir desses dados, se institui a recomendação para todas as gestantes diabéticas de dieta e exercício físicos adequados, caso não haja contraindicações¹⁸.

As diretrizes nacionais e internacionais discordam acerca da terapêutica medicamentosa da DMG. A SBD sugere o uso de insulina como tratamento padrão, mas o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) sugere o uso de metformina e a *International Diabetes Federation* (IDF) assinala que a metformina e a glibenclâmida são possíveis opções a serem empregadas no tratamento, da DMG, em especial se o adequado em prego da insulina for difícil^{20, 21}.

Porém, de maneira geral, é considerado que a insulino terapia deve ser o tratamento padrão do diabetes gestacional, haja vista sua eficácia e segurança serem amplamente reconhecidas, pois a insulina não atravessa a barreira fetoplacentária. A dose e o tipo de insulina vão variar conforme a característica da hiperglicemia. Caso o predomínio da hiperglicemia de jejum ou pré-prandial sejam encontradas, a indicação de insulina de longa ação (NPH) é a indicação apropriada. Caso o predomínio da hiperglicemia seja pós-prandial, uma insulina de ação rápida (Regular) deve ser realizada²⁰.

A dose sugerida é de 1,5 U/10g carboidratos no café da manhã e de 1,0 U/10g de carboidratos no almoço e no jantar ou, de forma alternativa, 0,6 a 1,0 U/kg/dia, com incrementos progressivos de dose até alcançar o controle por glicemia capilar. A administração de 50-60% da dose diária como insulina NPH e 40-50% como insulina rápida pode ser adotada²⁰.

Para o tratamento do diabetes tipo 2 prévio à gestação, os hipoglicemiantes orais devem ser suspensos e substituídos pela insulina. A insulino terapia é efetuada similarmente à da DMG. De quatro a seis glicemias capilares diárias e doses de insulina de ação rápida podem ser necessárias, principalmente nos casos de diabetes tipo 1 prévio²².

Cabe ressaltar a importância do manejo das doses de insulina ao final da gestação, haja vista a função placentária e concomitante secreção de Fator Lactogênio Placentário sofrerem decréscimo a partir de 36 a 37 semanas, com possível indução de hipoglicemia materna e fetal, o que pode levar o feto ao óbito no final da gestação^{23,24,25,26}.

4. CONCLUSÃO

A Diabetes gestacional é uma das complicações médicas mais comuns da gravidez, sendo caracterizada por uma alteração glicêmica capaz de causar consequências danosas fetais e maternas.

A importância de um diagnóstico precoce é incontestável para se evitar complicações, como a macrosomia fetal, morte súbita fetal ao final da gestação, icterícia, doença da membrana hialina.

Um rastreamento somado à percepção profissional dos fatores de risco são procedimentos de fácil execução e baixo custo, sendo passível de realização em quase todos os centros de saúde, contribuindo para o diagnóstico precoce e instituição de terapia adequada.

REFERÊNCIAS

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes *mellitus*. Diabetes Care 2010 (suppl 1):64-71. Disponível em: <<http://www.oeglmkc.at/labor/ADA-Kriterien-2012.pdf>>. Acesso em 21 de dezembro de 2013.
- [2] World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes *Mellitus* and Intermediate Hyperglycaemia. Geneva, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf>. Acesso em 21 de dezembro de 2013.
- [3] Reichelt AJ, *et al.* Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. Diabetes Care, Alexandria, 1998; 21:1246-9.
- [4] IDF - International Diabetes Federation. Clinical Guideline Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. 2009. Disponível em: <www.idf.org>. Acesso em: Dez 2010.
- [5] Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab 2002; 46:16-26.
- [6] Negrato CA, Montenegro RM, Mattar R, *et al.* Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. Diabetol Metab Syndr 2010, 2:27. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000129&pid=S0004-2730201200070000100015&lng=es>. Acesso em 21 de dezembro de 2013.
- [7] Crowther CA, *et al.* Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. New England Journal of Medicine, Waltham, Mass. 2005; 352(24):2477-86.

- [8] Boerschmann H, Pfluger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes *mellitus*. *Diabetes care* 2010. Aug;33(8):1845-9.
- [9] Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational Diabetes: A review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62:125-36.
- [10] Caar DB, Gabbe S. Gestational diabetes. Detection, management and implications. *Clin Diabetes*, 1998; 16:4-11.
- [11] Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-years analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50 (2):108-12.
- [12] Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes care*, 2007; 30(suppl 2):S105-11.
- [13] Gil Martin AB, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes *mellitus*. *Rev obstet Gynecol*, 2008;1:129-34.
- [14] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de bolso das doenças sexualmente transmissíveis. Brasília, 2005.
- [15] Vieira FRP, Coutheux TT, Marcelo Z. Diabetes gestacional, o que mudou nos critérios de diagnóstico? *RBGO* 2011; 33(8): 171-3.
- [16] HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes). *N.Engl J Med* 358, 19:1991-2002.
- [17] Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. Diretrizes. 3ª edição. São Paulo. IBSN 978-85-60549-30-6.
- [18] Reader DM. Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. *Diabetes Care*. 2007; 30(suppl2):S188-93.
- [19] Artral R. Exercise: the alternative therapeutic intervention for gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol*. 2003; 46(2): 479-87.
- [20] Nachum Z, Bem-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomized controlled Trial. *BMJ*. 1999; 319 (7219):1223-7.
- [21] National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. March 2008.
- Disponível em <www.nice.org.uk>.
- Acesso em 12 de dezembro de 2013.
- [22] Klink JA, Toth EL. Preconception care for women with type 1 diabetes. *Can Fam Physician*, 2003; 49: 769-73.
- [23] Miranda PAC, Reis R. Diabetes Mellitus Gestacional. Projeto Diretrizes, 2006; 12.
- Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-4230200800060006&script=sci_arttext>
Acesso em 11 de março de 2014.
- [24] Silva WM. Controle Glicêmico na Gestação Complicada pelo Diabetes *Mellitus*. Rio de Janeiro, 2006; 38.
- Disponível em:
<http://www.essex.ensino.eb.br/doc/PDF/PCC_2008_CFO_PDF/CD101%201%BA%20Ten%20Al%20WALLACE%20MENDES%20DA%20SILVA.pdf>
Acesso em 11 de março de 2014.
- [25] Golbert A, Campos MAA. Diabetes Mellito tipo I e Gestação. *Arquivo Bras. De Endoc. Metabólica*, 52-2, 2008; 307-14.

Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302008000200018&script=sci_abstract&tlng=pt>
Acesso em 11 de março de 2014.

[26] Reichelt AI, Oppermann MLR, Azevedo MI, Nascimento C, Rubin BA. Gestantes com Diabetes – Orientações para Pacientes. Hospital das Clínicas, Porto Alegre, RS, 2011; 34.

Disponível em:

<www.hcpa.ufrgs.br>.

Acesso em 11 de março de 2014.

BJSCR