

## **Diabetes Mellitus gestacional: aspectos gerais, manejo terapêutico e peculiaridades na pandemia da COVID-19**

### **Gestational Diabetes Mellitus: general aspects, therapeutic management and peculiarities in the COVID-19 pandemic**

DOI:10.34117/bjdv8n9-004

Recebimento dos originais: 25/07/2022

Aceitação para publicação: 31/08/2022

#### **Paula Cely da Silva Torres**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador, Bahia, CEP: 41150-000

E-mail: paulasctorres@gmail.com

#### **Felipe Fonseca Sena de Azevedo**

Acadêmico de Medicina

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga

Endereço: Rua G, 205, Paraíso, Ponte Nova – MG

E-mail: felipe\_senaazevedo@hotmail.com

#### **Michelle Lima de Carvalho Silva**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Endereço: Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861, Recife - PE, CEP: 51150-000

E-mail: michellelima.med@gmail.com

#### **Rafaella Mores Artifon**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: rafaartifon@hotmail.com

#### **Isabela Nicolai Nassif Diniz**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: isabelanicolai00@gmail.com

#### **Izabela Girelli Ribeiro Carvalho**

Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC - MG)

Instituição: Hospital Luxemburgo - Mário Pena

Endereço: R. Gentios, 1350, Luxemburgo, Belo Horizonte - MG, CEP: 30380-472

E-mail: bellagirelli@hotmail.com

**Erica Alvares Marinho**

Médica pela Universidade Federal do Acre

Instituição: Rede Mater Dei de Saúde

Endereço: Rua Gonçalves Dias, 2700, Santo Agostinho, Belo Horizonte - MG,

CEP: 30140-093

E-mail: ericamarinhoeam@gmail.com

**Laura Leite Wiezbicki**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC - PR)

Endereço: Rua Imaculada Conceição, 1155, Prado Velho, Curitiba - Paraná,

CEP: 80215-901

E-mail: lauralw11@gmail.com

**Rafaela Ferreira**

Acadêmica de Medicina

Instituição atual: Centro Universitário Atenas (UNIATENAS)

Endereço: Travessa Harmanda de Matos, 20, Bela Vista, Teófilo Otoni - MG,

CEP: 39800-251

E-mail: rafa.ferreira.ramos@hotmail.com

**Joseane Elizabete Nunes**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá - Campus Presidente Vargas (UNESA)

Endereço: Avenida Presidente Vargas, 1111, Centro, Rio de Janeiro - RJ,

CEP: 20071-004

E-mail: joseaneelizabet@hotmail.com

**RESUMO**

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é um distúrbio metabólico caracterizado pelo desenvolvimento de hiperglicemia crônica durante a gestação, em mulheres sem diagnóstico prévio de diabetes. A sua prevalência oscila a depender das populações estudadas e dos critérios diagnósticos. Em grande parte dos casos, a hiperglicemia é ocasionada por uma de resistência crônica à insulina, assim como uma redução da tolerância à glicose devido à disfunção das células  $\beta$  do pâncreas, havendo também diversos outros fatores relacionados. Nesse sentido, essa patologia pode ser potencializada por diversos fatores de risco como obesidade, deficiências de micronutrientes, idade materna avançada e história familiar de resistência à insulina e/ou diabetes, que são cada vez mais recorrentes. No que tange às implicações clínicas, estas são múltiplas e vinculam-se tanto ao acometimento das gestantes, quanto de sua prole, como risco de desenvolvimento de quadros hipertensivos e a macrossomia, respectivamente. Dentro desse contexto, para além dos múltiplos fatores de risco já conhecidos, observou-se, no âmbito da pandemia do Coronavírus, um paralelo entre a presença do DMG e uma maior probabilidade de gravidade na infecção pelo vírus da Covid-19, direcionando a uma maior atenção para essas pacientes. Diante dessas observações, a identificação da DMG relacionada, ou não, ao contexto da pandemia da Covid-19, abordagem clínica apropriados desse acometimento, bem como um manejo terapêutico direcionado influenciarão positivamente em seu prognóstico.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus gestacional, diagnóstico, fatores de risco, fisiopatologia, tratamento.

## ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a chronic hyperglycemia determined by the development during a period of pregnancy, in women without a previous diagnosis of diabetes. Its determination of populations. In most cases, hyperglycemia is caused by chronic insulin resistance, as well as reduced glucose tolerance due to pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction, as well as other related factors. In this sense, this pathology can be potentiated by several risk factors such as obesity, micronutrient deficiencies, advanced maternal age and family history of insulin resistance and/or diabetes, which are increasingly recurrent. With regard to clinical surgeries, these are as strongly linked to your pregnancy as to the risk of developing hyperactive conditions and macrosomia. From this, in addition to the multiple risk factors already known, in addition to a context of the coronavirus pandemic, a parallel between the presence of GDM and a greater probability of severity in the infection by the Covid19 virus, greater attention to these patients. In view of these observations, an identification of GDM related, or not, to the context of the Covid-19 pandemic, an appropriate clinical approach to this involvement, as well as an effective modifier therapeutic management in its prognosis.

**Keywords:** diagnosis, gestational diabetes mellitus, pathophysiology, risk factors, treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença etiológica e metabólica múltipla definida por hiperglicemia crônica com alteração do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas decorrentes de anormalidades na produção de insulina, sendo uma das doenças metabólicas mais prevalentes no mundo. Dentro desse contexto, o Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), é definido como uma intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez, se caracterizando como uma condição pré-parto comum que afeta cerca de 9 a 25% das gestações em todo o mundo, com taxas que oscilam dependendo das populações do estudo e dos critérios diagnósticos (ALEJANDRO et al., 2020; CHOUDHURY; RAJESWARI, 2021)

O DMG é caracterizado pela tolerância diminuída à glicose como resultado da disfunção das células  $\beta$  pancreáticas maternas, resultando na insuficiência da insulina para regular a homeostase da glicose durante a gravidez. No que tange aos fatores de risco, estes incluem sobrepeso/obesidade, dieta ocidentalizada e deficiências de micronutrientes, idade materna avançada e história familiar de resistência à insulina e/ou diabetes. Embora o DMG geralmente resolva após o parto, ele pode ter consequências duradouras e implicações para a saúde, incluindo aumento do risco de Diabetes Mellitus

tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (DCV) na mãe e obesidade futura, DCV, DM2 e/ou DMG na mãe, bem como consequências para o filho (PLOWS et al., 2018; CHOUDHURY; RAJESWARI, 2021).

Nesse sentido, é notório que a hiperglicemia durante a gravidez está associada a um maior risco de desfechos maternos e neonatais negativos. Assim, o impacto deletério dessa patologia, para além dos múltiplos fatores de risco já conhecidos, mostrou-se potencialmente presente no contexto da pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (Covid-19), tendo sido provável fator agravante, direta e indiretamente. Sendo assim, o reconhecimento da DMG relacionada, ou não, ao contexto da pandemia da Covid-19, a abordagem clínica apropriados desse acometimento, bem como um manejo terapêutico direcionado, influenciarão positivamente em seu prognóstico, mostrando-se como uma estratégia necessária para prevenir resultados adversos na saúde metabólica da gestante e de sua prole (SZMUILOWICZ; JOSEFSON; METZGER, 2019; VIOLANTE-CUMPA et al., 2021).

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes ao diabetes mellitus gestacional, sobretudo a fisiopatologia, fatores de risco, manifestações clínicas e o manejo terapêutico.

## 3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2022. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *gestational diabetes mellitus, pregnancy, mechanisms, pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment e covid-19*. Foram encontrados 626 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 24 artigos pertinentes à discussão.

## 4 EPIDEMIOLOGIA

Nota-se, que a prevalência de DM tem aumentado significativamente nos últimos anos, de maneira concomitante, houve um salto no número casos diagnosticados de DMG, isso deve-se, em caráter inicial, a mudança nos critérios diagnósticos da doença,

bem como aos fatores comportamentais das populações que são diretamente ligados aos níveis glicêmicos e estão intimamente relacionados à elevação da prevalência do distúrbio metabólico, dentre estes fatores podemos destacar o aumento da taxa de obesidade e a DM em faixa etária reprodutiva (BHATTACHARYA et al., 2021). Desta forma, fica evidente que a taxa de aumento do DMG varia conforme os critérios diagnósticos utilizados assim como com a amostra populacional em estudo, podendo variar entre 2 a 38% (ALESI et al., 2021).

A Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation - IDF*) estima que 18 milhões dos nascidos vivos em 2017, que totaliza 14% em todo o mundo, foram acometidos por DMG, sendo a prevalência mais elevada no Sudeste Asiático (24,4%) e a mais baixa localizada na África (10,5%). Aproximadamente 90% dos diagnósticos de hiperglicemia gestacional foram observados em países de baixa e média renda, e podem ser correlacionados à acessibilidade à saúde materna limitada (PLOWS et al., 2018).

É necessário destacar que mundialmente, grande parte das gestações acometidas por DMG sofrem complicações agudas, bem como consequências a longo prazo podendo, também, perpetuar-se em gerações futuras. Além disso, é possível notar que gestantes e neonatos acometidos por esse distúrbio metabólico possuem risco relacionado à complicações transgeracionais da doença (ALEJANDRO et al., 2020).

## **5 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

Conforme mencionado anteriormente, o DMG é uma complicação comum da gravidez, que corresponde à intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gestação, ocorrendo em mulheres sem história prévia de diabetes. Essa disfunção metabólica tem a sua prevalência aumentada a cada ano, devido a obesidade pré-concepcional e mulheres grávidas afetadas pela obesidade. Dentre os fatores de risco mais prevalentes estão, IMC baixo versus normal, IMC ~30–35 versus peso normal, IMC >35 versus peso normal e hipotireoidismo (GIANNAKOU et al., 2019).

Esse problema está associado a fenotipos de distúrbios metabólicos, como obesidade, inflamação de baixo grau e resistência à insulina. A disbiose da microbiota intestinal em mulheres com esse tipo de diabetes é vigorosamente associada ao perfil de pacientes com diagnóstico de DM2. Várias populações de microbiota estão associadas a vias metabólicas para o metabolismo de carboidratos e sinalização de insulina, indicando

uma potencial “assinatura da microbiota intestinal”. Ademais, a expressão elevada de zonulina sérica, um marcador de permeabilidade epitelial intestinal, no começo da gravidez em gestantes com esse distúrbio, indica uma possível ligação entre a microbiota intestinal e DMG (HASAIN et al., 2020).

A disbiose, uma composição alterada da microbiota, tem sido a responsável por desempenhar um papel essencial na patogênese de muitas condições agudas e crônicas, incluindo doenças metabólicas, como obesidade, resistência à insulina, DM1 e DM2. Uma variedade de fatores influenciam a composição da microbiota intestinal, como fatores genéticos do hospedeiro, doenças prévias, uso de antibióticos/prebióticos/probióticos, hábitos alimentares e gravidez. Na gravidez saudável, a composição da microbiota intestinal sofre alterações dramáticas do primeiro ao terceiro trimestre. Isso porque, sobretudo no terceiro trimestre, profundas alterações hormonais, imunológicas e metabólicas ocorrem para promover o ganho de peso materno, aumentando as citocinas pró-inflamatórias circulantes e a resistência à insulina (PONZO et al., 2019).

Dentre outros fatores associados a um risco aumentado de DMG estão, o consumo frequente de batata, carne, carne processada e proteína (% de energia) derivados de fontes animais. O alto consumo de carne vermelha ou processada antes da gravidez foi associado a um risco elevado de desenvolvimento dessa patologia. Além disso, o consumo de bebidas adoçadas com açúcar (BAA) resultou também em uma associação positiva estatisticamente significativa, nesse caso, as mulheres com maior ingestão de BAA tendiam a ter uma dieta mais baixa em fibra alimentar total, frutas e vegetais, levando à necessidade de se concentrar em um padrão alimentar com mais propensão a associações com DMG (MIJATOVIC-VUKAS et al., 2018).

Já no que tange aos fatores de risco não modificáveis desse distúrbio metabólico, esses incluem: idade materna avançada, etnia e história familiar de DM2. Nesse sentido, a obesidade materna contribui de forma independente para o seu desenvolvimento (LENDE; RIJHSINGHANI, 2020). Ademais, a resistência à insulina também pode ser impulsionada por um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONS) e citocinas pró-inflamatórias, principalmente relacionada com sua produção excessiva e um defeito nas defesas antioxidantes e anti-inflamatórias (DE MENDONÇA et al., 2022).

Assim, é perceptível que o DMG tem fatores de risco bem fundamentados, que incluem idade cronológica materna, história familiar de DM2, genética, raça/etnia,

geografia, status socioeconômico, excesso de peso, dieta ocidental, estilo de vida sedentário, exposição a produtos químicos, síndrome dos ovários policísticos, deficiência de vitamina D e condições adversas de parto da mãe. Esses fatores de risco estão direta ou indiretamente associados ao envolvimento da função das células  $\beta$  e/ou sensibilidade à insulina, sendo de grande relevância em seu mecanismo fisiopatológico (DE MENDONÇA et al., 2022).

## 6 FISIOPATOLOGIA

Ao mencionar sobre a fisiopatologia do DMG, esta é geralmente o resultado da disfunção das células  $\beta$  em um contexto de resistência crônica à insulina durante a gravidez, em vista disso, tanto o comprometimento das células  $\beta$  quanto a resistência à insulina tecidual representam componentes críticos da sua fisiopatologia. Além disso, a disfunção do tecido adiposo e os distúrbios neuro-hormonais são componentes que abrangem, ainda que em menor instância, os mecanismos dessa patologia (PLOWS et al., 2018).

### 6.1 DISFUNÇÃO DAS CÉLULAS B E RESISTÊNCIA À INSULINA

A resistência insulínica é definida por uma baixa resposta celular à insulina, em linhas gerais, a célula dependente de insulina para captação de glicose diminui sua resposta à insulina geralmente devido a uma sinalização deficitária em sua membrana. Tem-se uma translocação inadequada do receptor de glicose 4 (GLUT 4), responsável por carrear a glicose de fora para dentro da célula. Dessa forma, mesmo com um aporte de glicose e insulina sanguíneo adequado, é dificultado o seu transporte, gerando um aumento de níveis glicêmicos (PLOWS et al., 2018).

Em contrapartida, as células betas pancreáticas são responsáveis pela produção, armazenamento e secreção de insulina na corrente sanguínea. Em situações de hiperestimulação persistente e crônica dessas células, pode ocorrer a disfunção de tais células. Nesse momento, perdem a habilidade de detectar e liberar insulina de acordo com a demanda metabólica (PLOWS et al., 2018).

É sabido que a mulher, no decorrer da gestação, entra em um período de hipermetabolismo compensatório, tudo isso, com o objetivo de se adequar à elevada demanda energética utilizada no desenvolvimento fetal. Nesse sentido, as alterações do organismo materno abrangem os seguintes sistemas: cardiopulmonar, endócrino, hematológico, renal, endócrino, entre outros (ALESI et al., 2021).

Com o transcorrer da gestação e formação de estruturas, como a placenta, inicia-se a produção e a secreção de hormônios contra-insulínicos, a exemplo do hormônio do crescimento, do hormônio liberador de corticotropina, do lactogênio placentário e da progesterona. Nesse momento, ocorre uma estimulação à liberação de glicose na corrente sanguínea materna e, conseqüentemente, gera-se um substrato energético ao feto e uma hiperglicemia na gestante, caracterizando, então, um quadro de resistência insulínica na mulher (CHOUDHURY; RAJESWARY, 2021).

Em situações fisiológicas, o organismo materno reage à essa adaptação com um aumento da produção insulínica a partir de uma hipertrofia e hiperplasia das células beta pancreáticas e, conseqüentemente, um aumento compensatório na produção da insulina, com o objetivo de corrigir o estado de hiperglicemia persistente (ALESI et al., 2021).

No entanto, em alguns casos, o pâncreas é incapaz de responder de forma plena ao estímulo intenso, seja por efeitos de uma síndrome metabólica, seja por propensão hereditária. Conseqüentemente, não ocorre o aumento necessário das células beta pancreáticas para retomar a euglicemia. Nesse contexto, a gestante não consegue aumentar a produção insulínica, tendo, como resultado, a persistência do quadro de hiperglicemia (CHOUDHURY; RAJESWARY, 2021).

## 6.2 DISFUNÇÕES NEURO-HORMONAIS

A rede neuro-hormonal regula o apetite, o gasto energético ativo e a taxa metabólica basal, e é composta por uma rede complexa de estímulos centrais. Estes contribuem para o DMG, influenciando a adiposidade e a utilização de glicose. Essa rede é altamente regulada pelo relógio circadiano, o que pode explicar por que os distúrbios patológicos do sono, ou aqueles indivíduos que realizam trabalho por turnos, estão correlacionados com as taxas de DMG. As redes neurais que controlam o peso corporal são provavelmente estabelecidas no início da vida, como demonstrado em estudos com animais (PLOWS et al., 2018).

Dentre os reguladores mais importantes do controle metabólico neuro-hormonal estão as adipocinas, proteínas de sinalização celular secretadas principalmente pelo tecido adiposo, estes incluem leptina e adiponectina. A leptina é um hormônio da saciedade secretado principalmente pelos adipócitos em resposta às reservas adequadas de combustível. Atua principalmente nos neurônios dentro do núcleo arqueado do hipotálamo para diminuir o apetite e aumentar o gasto de energia. Especificamente, a leptina inibe o neuropeptídeo Y estimulador do apetite (NPY) e o peptídeo relacionado à



cutia (AgRP), e ativa o polipeptídeo anorexígeno pró-opiomelanocortina (POMC) (PLOWS et al., 2018).

A obesidade está associada à concentração excessiva de leptina no plasma (hiperleptinemia) como resultado da resistência à leptina, e as concentrações de leptina no plasma são geralmente proporcionais ao grau de adiposidade. Desse modo, a resistência à leptina pode ocorrer como um defeito no transporte de leptina pela barreira hematoencefálica ou por meio de mecanismos intracelulares semelhantes à resistência à insulina. Assim como a resistência à insulina, um grau de resistência à leptina ocorre na gravidez normal, presumivelmente para que haja um aumento dos estoques de gordura, além do que normalmente seria necessário no estado não-grávido. A resistência à leptina aumenta ainda mais no DMG, resultando em hiperleptinemia. No entanto, o IMC pré-gestacional é um preditor mais forte de leptina circulante do que o DMG (PLOWS et al., 2018).

Além dos fatores externos, a placenta também secreta leptina durante a gravidez humana. De fato, a placenta é responsável pela maior parte da leptina plasmática durante a gestação. A produção de leptina placentária está aumentada no DMG, provavelmente como resultado da resistência placentária à insulina, e isso contribui ainda mais para a hiperleptinemia. Isso também é pensado para facilitar o transporte de aminoácidos através da placenta, contribuindo para a possibilidade de macrossomia fetal (PLOWS et al., 2018).

Semelhante à leptina, a adiponectina é um hormônio secretado principalmente pelos adipócitos. No entanto, as concentrações plasmáticas de adiponectina são inversamente proporcionais à massa de tecido adiposo, com baixas concentrações em indivíduos obesos. O DMG está, igualmente aos hormônios citados, associado à diminuição da adiponectina. Em contraste com a leptina, há uma associação mais forte da adiponectina com a resistência à insulina do que com a adiposidade. A adiponectina aumenta a sinalização da insulina e a oxidação dos ácidos graxos e inibe a gliconeogênese. Ela faz isso ativando a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) dentro das células sensíveis à insulina, o que facilita a ação do IRS-1, e ativando o receptor alfa ativado por proliferador de peroxissomo do fator de transcrição (PPAR $\alpha$ ) no fígado. Além disso, a adiponectina estimula a secreção de insulina, regulando positivamente a expressão do gene da insulina e a exocitose dos grânulos de insulina das células  $\beta$ . Por fim, ela também é expressa em baixa concentração a partir do sinciciotrofoblasto da placenta, onde é

regulada por citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL)-6, interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e leptina (PLOWS et al., 2018).

### 6.3 DISFUNÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO

Levando em consideração a ação do tecido adiposo no DMG, sabe-se que este e a síndrome metabólica são duas grandes doenças metabólicas que afetam mulheres em todo o mundo. A ocorrência de DMG em gestantes está fortemente associada a manifestações precoces de componentes da síndrome metabólica, principalmente hiperglicemia e hipertrigliceridemia. É reconhecido que a hipertrigliceridemia relacionada à gravidez gera alterações hormonais que afetam o metabolismo lipídico, assim, à medida que a gravidez avançava, foi encontrado em determinados estudos um aumento nas vias metabólicas estimadas associadas à quebra de polissacarídeos, o que poderia estar relacionado ao aumento da resistência à insulina com o curso da gravidez (CHOUDHURY; RAJESWARI, 2021).

O maior número de macrófagos no tecido adiposo se relaciona com a presença da obesidade, DM2 e DMG. Uma vez que secretam citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  que prejudicam a sinalização da insulina e inibem a liberação de insulina das células  $\beta$ , resultando na indução da resistência à insulina pela diminuição da atividade da tirosina quinase do receptor de insulina (IR), aumentando a fosforilação da serina do IRS-1, ou pela via STAT3-SOCS3, que degrada o IRS-1. Dessa forma, as concentrações circulantes de citocinas pró-inflamatórias estão aumentadas no DMG (PLOWS et al., 2018).

## 7 DIAGNÓSTICO

Devido às inúmeras implicações maternas e fetais derivadas do DMG, o rastreamento e diagnóstico precoce são fundamentais. Entretanto, atualmente, não existe um consenso internacional consagrando a melhor abordagem (BHATTACHARYA et al., 2021).

Algo em comum, dentre os protocolos reconhecidos e mais utilizados mundialmente, é a consonância quanto à utilização do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), entre 24 e 28 semanas de gravidez, como o teste de rastreamento mais importante para o diagnóstico de DMG (NOUHJAH; JAHANFAR; SHAHBAZIAN, 2020). Por outro lado, eles diferem quanto ao método do teste empregado, aos critérios diagnósticos e seus limiares.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), assim como a Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomendam o chamado TOTG em etapa única, com a ingestão de 75g de glicose anidra após jejum noturno por 8-14 horas. A glicose plasmática deve ser aferida em 3 momentos: em jejum, 1h e 2 horas após a ingesta do preparo. De acordo com essa orientação, que segue os critérios estabelecidos pela Associação Internacional do Grupo de Estudos de Diabetes e Gravidez (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group* - IADPSG) e o Estudo de hipoglicemia e desfechos desfavoráveis na gravidez (EHDDG), o diagnóstico de DMG ocorre quando um dos seguintes valores é alcançado: glicemia de jejum  $\geq 92$  mg/dL (5.1 mmol/L); glicemia em 1 h:  $\geq 180$  mg/dL (10.0 mmol/L); ou glicemia em 2 h:  $\geq 153$  mg/dL (8.5 mmol/L)(CARREIRO; NOGUEIRA; RIBEIRO-OLIVEIRA, 2018).

Já o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (CAOG) sugere a prática do TOTG em 2 etapas. Na 1ª etapa, gestantes entre a 24ª e 28ª semanas, são submetidas a um rastreio de glicemia plasmática, 1 hora depois de ingerir 50g de glicose, sem a necessidade de jejum. Quando os resultados da etapa inicial extrapolam os valores de referência (entre 130 mg/dL (7.2 mmol/L) e 140 mg/dL (7.8 mmol/L)), recomenda-se um 2º teste de tolerância com 3 horas de duração e a administração de 100g de glicose. Na etapa 2, a glicemia é checada em jejum, 1h, 2h e 3 horas após a sobrecarga. Para o diagnóstico de DMG é necessário que 2 ou mais níveis de glicose plasmática estejam alterados, conforme os critérios de Carpenter-Coustan ou do National Diabetes Data Group (BHATTACHARYA et al., 2021). A Tabela 1 sintetiza os detalhes dos diferentes protocolos.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para DMG entre 24-28 semanas

Organização	Critério	Método	Teste	Jejum	1h	2h	3h	Diagnóstico DMG
OMS ADA FIGO	IADPSG	Etapa 1: TOTG com 75 g glicose	GJ 1 h GP 2 h GP	$\geq 92$ mg/dL (5.1mmo l/L)	$\geq 180$ mg/dL (10.0mm ol/L)	$\geq 153$ mg/Dl (8.5mmo l/L)	-	Alteração em 1 ou mais níveis
CAOG	Carpenter -Coustan	Etapa 1: TOTG 50g glicose (sem jejum)	1 h GP (50g) GJ 1 h GP 2 h GP 3 h GP	$\geq 95$ mg/dL (5.3mmo l/L)	$\geq 180$ mg/dL (10.0mm ol/L)	$\geq 155$ mg/dL (8.6mmo l/L)	$\geq 140$ mg/dL (7.8mmo l/L)	Alteração em 2 ou mais níveis

		Etapa 2: TOTG (3 h 100 g)						
CAOG	National Diabetes data group	Etapa 1: TOTG 50g glicose (sem jejum) Etapa 2: TOTG (3 h 100 g)	1 h GP (50g) GJ 1 h GP 2 h GP 3 h GP	≥105 mg/dL (5.8mmo l/L)	≥190 mg/dL (10.6mm ol/L)	≥165 mg/dL (9.2mmo l/L)	≥145 mg/dL (8.0mmo l/L)	Alteração em 2 ou mais níveis

Fonte: Adaptado de LENDE; RIJHSINGHANI, 2020.

Dessa maneira, percebe-se que ainda há muito a ser estudado para que orientações mais precisas e universais possam ser viabilizadas no diagnóstico de DMG. Sendo que, novos estudos indicam alternativas ao teste de tolerância à glicose, como a utilização dos valores convencionais de hemoglobina glicada (HbA1c), peptídeo C, insulina, leptina, biomarcadores, além de metabólitos como preditores de DMG, porém sem evidências científicas suficientes até o momento (ALESI et al., 2021; OMAZIC' et al., 2021).

Ainda, boa parte das associações reconhece a importância do rastreio precoce da hiperglicemia durante a gestação, visto que essa estratégia auxilia na detecção do risco para DMG, e sobretudo, reconhece o DM2 preexistente e não previamente diagnosticado (BHATTACHARYA et al., 2021). Assim, em gestantes que preencham algum dos fatores de risco, sugere-se o rastreio glicêmico na primeira consulta do pré-natal. De toda forma, o TOTG deverá ser realizado rotineiramente entre a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semanas, em mulheres cuja glicemia no 1<sup>o</sup> trimestre tenha sido inalterada.

A **Tabela 2** documenta as metodologias de rastreio, no 1<sup>o</sup> trimestre gestacional, das principais organizações médicas.

Tabela 2 - Metodologias de rastreio precoce para hiperglicemia

Organização	Teste	Critérios
ADA	GJ 2 h GP (TOTG 75 g) HbA1c TAGP	<b>DM complicando gravidez:</b> GJ $\geq 126$ mg/dL (7.0mmol/L) 2 h GP $\geq 200$ mg/dL (11.1mmol/L) HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) TAGP $\geq 200$ mg/dL (11.1mmol/L) com sintomas clássicos de hiperglicemia
OMS	GJ 1 h GP 2 h GP (TOTG 75 g) HbA1c TAGP	<b>DM Prévia:</b> GJ $\geq 126$ mg/dL (7.0mmol/L) 2 h GP $\geq 200$ mg/dL (11.1mmol/L) TAGP $\geq 200$ mg/dL (11.1mmol/L) + presença de sintomas  <b>DMG precoce:</b> 92 mg/dL (5.1mmol/L) $\leq$ GJ $< 126$ mg/dL (7.0mmol/L) 1 h GP $\geq 180$ mg/dL (10.0mmol/L) 2 h GP = 153-199 mg/dL (8,5-11.0mmol/L)
IADPSG	GJ HbA1c TAGP	<b>DM Prévia:</b> GJ $\geq 126$ mg/dL (7.0mmol/L) HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) TAGP $\geq 200$ mg/dL (11.1mmol/L) + confirmação por GJ ou HbA1c  <b>DMG precoce:</b> 92 mg/dL (5.1mmol/L) $\leq$ GJ $< 126$ mg/dL (7.0mmol/L)
CAOG	O melhor teste não está claro. Critérios diagnósticos da ADA para não-grávida podem ser utilizados	Critérios-padrão da ADA.

Fonte: Adaptado de BHATTACHARYA et al., 2021.

## 8 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PROGNÓSTICO

O DMG é habitualmente assintomático, mas apresenta-se como um fator de alto risco para a mãe e para o feto, tanto em curto como em longo prazo, visto que está associado a complicações durante a gravidez, parto, período neonatal e possui implicações na vida adulta do feto, principalmente no cenário de um DMG não diagnosticado ou com controle glicêmico inapropriado (ALESI et al., 2021).

É possível notar que a curto prazo, o DMG aumenta o risco de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, parto cesáreo, polidramnia, ruptura prematura de membrana e cetoacidose. Já a longo prazo, esse pode ser prejudicial para a mãe e para o feto, por aumentar o risco de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica, além de DM2 (CHOUDHURY; RAJESWARI, 2021).

Dentre as complicações maternas, o dano gerado pela hiperglicemia nas células endoteliais pode resultar em uma disfunção vascular associada à hipertensão. Dessa forma, o DMG correlaciona-se com o aumento da incidência de hipertensão durante a gestação e no puerpério. Conseqüentemente, observa-se também no DMG um fator de risco de curto prazo para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em 3% a 5% das gestações. (ALEJANDRO et al., 2020).

Além disso, o desenvolvimento de DMG é responsável por aumentar o risco de desenvolvimento de DM2 posteriormente em cerca de 50% e, por esse motivo, essas mulheres merecem rastreamento para tal, com teste de tolerância à glicose de 2h na consulta pós parto de 6 semanas (ALEJANDRO et al., 2020). Esse fato ocorre pois o DMG está relacionado com a resistência à insulina e compartilha os mesmos fatores de risco do DM2. Como resultado, observa-se um maior risco de desenvolver outros distúrbios metabólicos no futuro. Tratando-se da saúde reprodutiva da mulher, o diabetes pode ter impacto na função sexual feminina por diversas vias, incluindo anormalidades na vasculatura dos tecidos urogenitais que modificam a lubrificação (CHOUDHURY; RAJESWARI, 2021).

A maior parte da glicose obtida pelo feto é proveniente do sangue materno. Visto que a glicose atravessa a placenta, mas a insulina materna não, é gerada uma hiperglicemia fetal induzindo um hiperinsulinismo independente da estimulação da glicose. Conseqüentemente, o excesso de nutrientes armazenados pelo feto resulta em um aumento do tamanho neonatal ao nascimento (a macrossomia) em cerca de 15 a 45% das gestações com DMG. Por conseguinte, há maior preferência pela cesárea. O aumento da adiposidade é concentrado ao redor do abdômen e ombro fetais, aumentando o risco de distócia de ombros no momento do parto. Ademais, a presença de DMG, juntamente com seus principais fatores de risco como hipertensão e obesidade, pode levar ao parto prematuro em cerca de 10,6% das vezes (ALEJANDRO et al., 2020).

No período neonatal, as complicações são diversas, com destaque para hipoglicemia neonatal (decorrente da interrupção abrupta da glicose materna no momento do nascimento associado ao hiperinsulinismo fetal), asfixia, icterícia, infecções

bacterianas, síndrome do desconforto respiratório neonatal, distócia de ombros e lesão de plexo braquial (ALEJANDRO et al., 2020). O risco de desenvolvimento da macrosomia, que aumenta significativamente a chance de distócia de ombros e lesão de plexo braquial, pode ser minimizado em 50% quando o DMG é tratado de forma adequada, reforçando a importância do diagnóstico e abordagem adequados (CHOUDHURY; RAJESWARI, 2021).

Estudos corroboram para o fato de que mesmo uma breve exposição ao diabetes materno durante o início da gestação, pode induzir a doenças na prole na vida adulta. Essas crianças de mães diabéticas são mais propensas a terem hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e diabetes. Em um estudo da Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) foi constatado que filhos de mães diabéticas quando comparados a filhos de mãe normoglicêmicas têm níveis mais altos de marcadores para resistência à insulina (HOMA-IR, IMC, circunferência da cintura e níveis de triglicérides) contribuindo, portanto, com um risco aumentado em 20% de terem DM2 e pré-diabetes na vida adulta.

Para além disso, as crianças nascidas de mães com DMG apresentam adiposidade significativamente mais alta que somado aos riscos supracitados de hipertensão arterial, dislipidemia e hiperglicemia geram como resultado um aumento do risco cardiovascular, sendo essas crianças mais propensas a desenvolverem arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, trombose venosa profunda (TVP), tromboembolia pulmonar (TEP) e consequentemente de serem hospitalizados por doença cardiovascular (ALEJANDRO et al., 2020).

## **9 RELAÇÃO ENTRE O DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E A COVID-19**

Em 2019 iniciou-se a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, desde então milhões de pessoas foram diagnosticadas por todo o mundo. Entre as populações de risco para essa doença (COVID-19), encontram-se aqueles portadores de doenças crônicas, como o DM, além das gestantes (EBERLE; STICHLING, 2021).

Dentro desse contexto, os principais sintomas apresentados pelas gestantes são: tosse, febre, falta de ar e perda de paladar ou olfato, que podem acarretar um quadro de pneumonia, síndrome do desconforto respiratório e falência de múltiplos órgãos (MORADI; GHADIRI-ANARI; ENJEZAB, 2020). Entretanto, foi visto que essa população apresenta mais casos assintomáticos do que as mulheres não grávidas. Apesar

disso, por serem uma população de risco, as gestantes apresentam maiores complicações quando comparadas com as mulheres não grávidas, aumentando a probabilidade de hospitalização, ventilação mecânica e internação em UTI (VIOLANTE-CUMPA et al., 2021). Além disso, as pacientes portadoras de DMG e COVID-19 apresentam maiores chances de parto prematuro, pré-eclâmpsia, cesariana e óbito perinatal (MORADI; GHADIRI-ANARI; ENJEZAB, 2020), e tem altas taxas de desfechos neonatais desfavoráveis como hipoglicemia, macrosomia e necessidade de manejo em UTI (VIOLANTE-CUMPA et al., 2021).

Frente ao fato de apresentarem maior risco de complicações nos casos de contaminação pelo COVID-19, foi necessário diminuir as visitas presenciais a essa população, nesse sentido, a telemedicina se tornou uma grande aliada no acompanhamento dessas pacientes. Nos casos em que há necessidade de consultas presenciais, deve-se planejar o ultrassom já nessa consulta, para evitar nova ida a locais de maior risco de contaminação (MORADI; GHADIRI-ANARI; ENJEZAB, 2020).

Outra mudança essencial no período de pandemia, foi a forma de diagnosticar a DMG, a fim de evitar a exposição prolongada das pacientes nos ambientes de risco aumentado de contaminação. Logo, o exame que antes era o TTOG não precisaria mais obrigatoriamente ser realizado, e passaria a ser aceito, no contexto da pandemia, os exames de HbA1c e testes de glicose plasmática. Os novos critérios para diagnóstico de DMG foram HbA1c > 5,7% (39 mmol/mol) ou glicemia em jejum > 95 mg/dL (5,3 mmol/L) ou teste aleatório de glicose plasmática > 162 mg/dL (9 mmol/L) (PANAITESCU et al., 2021). Ademais, no contexto da pandemia, a consulta pós-parto pode ser adiada por 6-12 meses após o parto, mas nunca além de 1 ano (NOUHJAH; JAHANFAR; SHAHBAZIAN, 2020).

## 10 MANEJO TERAPÊUTICO

O tratamento da DMG claramente reduz adversidades na gestação. Como pilar da abordagem terapêutica das gestantes com esse distúrbio, temos as mudanças de estilo de vida (MEV), em que aproximadamente 80% a 90% das mulheres conseguem atingir os alvos terapêuticos seguindo mudanças comportamentais, que também trazem benefícios como diminuição do risco de macrosomia, menor adiposidade neonatal e maior chance da mulher atingir o objetivo de peso pós-parto. Entre as recomendações nutricionais, as gestantes são orientadas a comer 3 refeições de tamanho pequeno a médio, além de 2 ou 3 lanches balanceados em carboidratos, proteínas e gorduras insaturadas. Além disso,



mulheres com DMG são orientadas a realizar 30 minutos de atividade física moderada por pelo menos 5 dias por semana ou um mínimo de 150 minutos de atividade no período de 1 semana (SZMUILOWICZ; JOSEFSON; METZGER, 2019).

Assim, quando os alvos glicêmicos não são atingidos com MEV, a terapia farmacológica pode ser adicionada. Dentre as opções de fármacos disponíveis, a Insulina é considerada o medicamento de primeira linha para DMG pela American Diabetes Association(ADA) (OLIVEIRA et al., 2022).

A necessidade de Insulina varia conforme a idade gestacional, conforme a **Tabela 3** mostra, embora as doses utilizadas na prática variem muito para cada indivíduo.

Tabela 3 – Cálculo das doses de insulina necessárias no tratamento da DMG, segundo idade gestacional

Idade Gestacional (semanas)	Dose diária recomendada (UI/dia)
1-13	0.7 x Peso da mulher (Kg)
14-26	0.8 x Peso da mulher (Kg)
27-37	0.9 x Peso da mulher (Kg)
38 até parto	1.0 x Peso da mulher (Kg)

Fonte: Adaptado de SZMUILOWICZ; JOSEFSON; METZGER, 2019.

Embora o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) considere a eficácia de hipoglicemiantes orais (como metformina e gliburida) equivalentes em comparação à insulina, esta continua sendo primeira escolha no tratamento de DMG, devido a falta de estudos que comprovem segurança daqueles à longo termo para o feto e a gestação (OLIVEIRA et al., 2022).

A metformina, medicamento de primeira linha para tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), promove a controle glicêmico, perda de peso e melhora da resistência à insulina, sendo reconhecida cada vez mais como uma alternativa para a insulino-terapia na DMG. Entretanto, é um medicamento que apresenta transferência materna-fetal, de influência a longo termo desconhecida (GUO et al., 2019).

Baseado em estudos de meta-análise com amostra de até 684 voluntárias, foi observado que não havia diferença de segurança e eficácia da administração de metformina e gliburida, seja na glicemia de jejum, glicemia pós-prandial ou peso ao

nascer. Entretanto, complicações neonatais, como hipoglicemia, dificuldades respiratórias e ganho de peso durante a gravidez são significativamente menores e menos comuns em recém-nascidos de mulheres tratadas com metformina (OLIVEIRA et al., 2022). Não há evidências de alta qualidade suficientes sobre efeitos de intervenções no tratamento da DMG, sendo necessários mais estudos com amostras grandes que comparem diferentes terapêuticas e seus efeitos de curto a longo prazo para mulheres com DMG (MARTIS et al., 2018).

## 11 CONCLUSÃO

O DMG é um distúrbio metabólico caracterizado por qualquer grau de hiperglicemia, sendo este detectado pela primeira vez durante a gestação, e que pode resultar de defeitos na ação e/ou na secreção do hormônio pancreático insulina e no funcionamento das células B do pâncreas. É observável que a sua prevalência tem aumentado de maneira progressiva no mundo. Assim, apesar de na maioria dos casos se apresentar de forma assintomática, essa patologia pode desencadear implicações, a curto e a longo prazo, tanto para as gestantes, quanto para o feto. Nesse sentido, para além dos diversos fatores de risco já conhecidos, o DMG mostrou-se potencialmente presente no contexto da pandemia da Covid-19, tendo sido provável fator agravante. Diante do que foi mencionado, identificar essa doença de forma precoce torna-se de extrema relevância para delinear um diagnóstico cada vez mais preciso, assim como um manejo terapêutico direcionado para cada paciente, contribuindo, desse modo, para definição de um prognóstico favorável.

## REFERÊNCIAS

ALEJANDRO, E. U. et al. **Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes.** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 14, p. 5003, 15 jul. 2020.

ALESI, S. et al. **Metabolomic Biomarkers in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of the Evidence.** International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 11, p. 5512, 24 maio 2021.

BHATTACHARYA, S. et al. **Early Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Strategies and Clinical Implications.** Medical Sciences, v. 9, n. 4, p. 59, 23 set. 2021.

CARREIRO, M.; NOGUEIRA, A.; RIBEIRO-OLIVEIRA, A. **Controversies and Advances in Gestational Diabetes—An Update in the Era of Continuous Glucose Monitoring.** Journal of Clinical Medicine, v. 7, n. 2, p. 11, 25 jan. 2018.

CHOUDHURY, A. A.; RAJESWARI, V. D. **Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder.** Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 143, p. 112183, nov. 2021.

DE MENDONÇA, E. L. S. S. et al. **Gestational Diabetes Mellitus: The Crosslink among Inflammation, Nitroxidative Stress, Intestinal Microbiota and Alternative Therapies.** Antioxidants, v. 11, n. 1, p. 129, 7 jan. 2022.

DIAS, S. et al. **Molecular Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus.** International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 10, p. 2926, 26 set. 2018.

EBERLE, C.; STICHLING, S. **Telemedical Approaches to Managing Gestational Diabetes Mellitus During COVID-19: Systematic Review.** JMIR Pediatrics and Parenting, v. 4, n. 3, p. e28630, 5 ago. 2021.

GIANNAKOU, K. et al. **Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies.** PLOS ONE, v. 14, n. 4, p. e0215372, 19 abr. 2019.

GUO, L. et al. **Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis.** Journal of Diabetes Research, v. 2019, p. 1–29, 4 nov. 2019.

HASAIN, Z. et al. **Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 10, 15 maio 2020.

LENDE, M.; RIJHSINGHANI, A. **Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n. 24, p. 9573, 21 dez. 2020.

MARTIS, R. et al. **Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews.** Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2018, n. 8, 14 ago. 2018.

MIJATOVIC-VUKAS, J. et al. **Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients*, v. 10, n. 6, p. 698, 30 maio 2018.

MORADI, F.; GHADIRI-ANARI, A.; ENJEZAB, B. **COVID-19 and self-care strategies for women with gestational diabetes mellitus.** *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 14, n. 5, p. 1535–1539, set. 2020.

NOUHJAH, S.; JAHANFAR, S.; SHAHBAZIAN, H. **Temporary changes in clinical guidelines of gestational diabetes screening and management during COVID-19 outbreak: A narrative review.** *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 14, n. 5, p. 939–942, set. 2020.

OLIVEIRA, L. M. DE et al. **Impact of Carbohydrate Counting Method during Pregnancy in Women with Pregestational Diabetes Mellitus: A Controlled Clinical Trial.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, v. 44, n. 03, p. 220–230, 9 fev. 2022.

OLIVEIRA, M. M. DE et al. **Metformin versus glyburide in treatment and control of gestational diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis.** *Einstein (São Paulo)*, v. 20, 2022.

OMAZIĆ, J. et al. **Early markers of gestational diabetes mellitus: what we know and which way forward?.** *Biochemia medica*, v. 31, n. 3, p. 416–430, 15 out. 2021.

PANAITESCU, A. M. et al. **Screening for Gestational Diabetes during the COVID-19 Pandemic—Current Recommendations and Their Consequences.** *Medicina*, v. 57, n. 4, p. 381, 15 abr. 2021.

PLOWS, J. et al. **The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 11, p. 3342, 26 out. 2018.

PONZO, V. et al. **Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus (GDM).** *Nutrients*, v. 11, n. 2, p. 330, 3 fev. 2019.

SZMUILOWICZ, E. D.; JOSEFSON, J. L.; METZGER, B. E. **Gestational Diabetes Mellitus.** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 48, n. 3, p. 479–493, set. 2019.

VIOLANTE-CUMPA, J. R. et al. **Gestational diabetes mellitus and COVID-19, clinical characteristics and review of the literature.** *Primary Care Diabetes*, v. 15, n. 5, p. 887–889, out. 2021.