

Diabetes Gestacional como Causa de Crescimento Intrauterino Restrito e seus Desfechos Tardios**Gestational Diabetes as a Cause of Restricted Intrauterine Growth and its Late Outcomes**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-361

Recebimento dos originais:08/07/2020

Aceitação para publicação:28/08/2020

Sophia de Araújo Libânio Costa

Discente do curso de Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC MINAS

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola – Betim, MG, CEP: 32604-115

E-mail: sophia.libanio@sga.pucminas.br

Sersie Lessa Antunes Costa Almeida

Médica formada pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC MINAS

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC MINAS

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola – Betim, MG, CEP: 32604-115

E-mail: sersie.almeida@sga.pucminas.br

Ana Carvalho Kilson

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)

Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685, Buritis – Belo Horizonte, MG, 30575-180

E-mail: anackilson@gmail.com

Ana Flávia de Souza Lino

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Av: General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas - Ponta Grossa, PR, 84030-900

E-mail: ana_flavia_sl@hotmail.com

Fernanda Guimarães Avelar

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Endereço: R. Dois - Campus Morro do Cruzeiro, Ouro Preto - MG, 35400-000

E-mail: fernandagavelar97@gmail.com

Geovanna Pereira Rodrigues

Graduanda em medicina pela Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Endereço: Av. Nenê Sabino, 1802, universitário – Uberaba, MG, 38055500

E-mail: geovannarodrigues@yahoo.com.br

Isabela Galantini Silveira

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)
Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)
Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685, Buritis – Belo Horizonte, MG, 30575-180
E-mail: galantiniisabela@gmail.com

Lara de Sousa Nunes Gonçalves

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO)
Instituição: Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO)
Endereço: R. João Patrício Araújo, 179 - Veneza, Ipatinga - MG, 35164-251
E-mail: lara.souzanunes@outlook.com

Maria Eduarda Melo Alves Freitas

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Lavras
Instituição: Universidade Federal de Lavras (UFLA)
Endereço: Campus Universitário, Aqueça Sol – Lavras, MG, 37200-900
E-mail: maria.freitas@estudante.ufla.br

Nathana Cristina Freitas Pereira

Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas
Instituição: Universidade Federal do Amazonas
Endereço: Av. General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200 - Coroado I, Manaus - AM,
69067-005
E-mail: nathanapereira@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Considera-se Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) a intolerância aos carboidratos iniciada na gestação. O DMG está associado a um risco aumentado de complicações fetais, como o Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR), alteração em que o feto apresenta crescimento inferior ao normal (dentro do previsto pelo seu potencial genético), com repercussões variáveis na sua saúde. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa de caráter descritivo e explicativo. A pesquisa bibliográfica foi feita nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS. Os descritores utilizados foram: diabetes mellitus gestacional, resistência insulínica materna e restrição do crescimento intrauterino. **RESULTADOS:** Foram avaliadas as sequelas de curto e longo prazos de crianças com CIUR ou filhos de mães com DMG, como a presença de macrossomia, pré eclâmpsia, entre outros. **DISCUSSÃO:** O CIUR, no contexto de DMG, tende a ocorrer em mulheres portadoras de doença vascular crônica e tem como fatores de risco o IMC elevado, hipertensão arterial e doença renal. **CONCLUSÃO:** Além do acompanhamento do pré-natal adequado, é de extrema importância a pediatria viabilizar estratégias preventivas e de tratamento em bebês CIUR, de modo a evitar suas consequências.

Palavras-chave: diabetes mellitus gestacional, resistência à insulina, restrição do crescimento intrauterino.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gestational diabetes mellitus (GDM) is the intolerance to carbohydrates initiated during pregnancy. GDM is associated with an increased risk of fetal complications, such as Delayed Intrauterine Growth (CIUR), which occurs when there is a change in fetal development, in which the baby does not reach the potential for adequate growth, presenting an estimate of fetal weight below the 10th percentile according to gestational age. **METHODOLOGY:** This is a narrative review of a descriptive and explanatory character. The bibliographic search was carried out in the PubMed, Scielo and LILACS databases. The descriptors used were: gestational diabetes mellitus, maternal insulin resistance and intrauterine growth restriction. **RESULTS:** Short and long-term sequelae of children with ICUR or children of mothers with GDM were evaluated, such as the presence of macrosomia, pre-eclampsia, among others. **DISCUSSION:** CIUR, in the context of DMG, tends to occur in women with chronic vascular disease and has high BMI, high blood pressure and kidney disease as risk factors. **CONCLUSION:** In addition to adequate prenatal care, it is extremely important for pediatrics to enable preventive and treatment strategies for CIUR babies, in order to avoid its consequences.

Keywords: gestational diabetes mellitus, insulin resistance, restriction of intrauterine growth.

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma condição que apresentou significativo aumento na incidência ao longo dos anos, principalmente considerando a concomitante elevação no número de indivíduos obesos na população (DUDE AM e YEE LM, 2017). Segundo Golic M, et al. (2018), é definida como a intolerância aos carboidratos iniciada durante a gestação. Atualmente, estima-se que a DMG ocorra em cerca de 14% das gestações no mundo (PLOWS, JF, et al. 2018). Os principais fatores de risco incluem sobrepeso ou obesidade, história familiar de DMG ou resistência insulínica, DMG em gestação anterior e idade materna avançada (PLOWS, JF, et al. 2018).

Em cursos gestacionais fisiológicos, principalmente durante o segundo trimestre, há aumento na resistência insulínica e na hiperglicemia pós-prandial, decorrente do aumento de hormônios que antagonizam a ação da insulina, como prolactina, hormônio lactogênio placentário, cortisol e glucagon (GOLIC M et al., 2018). No DMG, além destes mecanismos fisiológicos, acredita-se que ocorra disfunção das células beta pancreáticas em indivíduos susceptíveis, de forma que o organismo não compense o excesso de glicose vigente, caracterizando a patogênese da doença (GOLIC M et al., 2018; FLOWS JF et al., 2018). Segundo Plows JF et al. (2018), outros mecanismos envolvidos no estabelecimento do DMG

seriam: expansibilidade adiposa, inflamação crônica, gliconeogênese, estresse oxidativo, e fatores placentários.

O DMG está associado a um risco aumentado de complicações fetais, neonatais, na infância, na adolescência e na vida adulta. De acordo com Valsamakis et al. (2006), a doença está relacionada com o aumento da liberação de 8-isoprostano, um marcador do estresse oxidativo, em comparação com gestações normais. Além disso, o controle glicêmico inadequado pode resultar em um remodelamento defeituoso das artérias uterinas, e esses fatores podem induzir efeitos fisiopatológicos importantes e uma má perfusão placentária, com consequentes prejuízos no crescimento e desenvolvimento fetal (MORIKAWA, M. et al., 2020). Dentre esses danos, Ornoy A, (2011) destacou também as anomalias mais comuns são especialmente Defeitos do Tubo Neural (DFTN), Defeitos do Septo Ventricular (VSD), fendas orais e anomalias esqueléticas.

O Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) ocorre quando há crescimento fetal inferior ao normal (dentro do previsto pelo seu potencial genético), sendo uma condição frequente e sujeita a diversos fatores maternos e fetais, como o estado nutricional da mãe e alterações hormonais e placentárias, com consequências que vão desde o risco de prematuridade e elevada morbimortalidade peri e neonatal até o desenvolvimento de doenças crônicas e metabólicas no adulto (HOSPITAL SOFIA FELDMAN, 2008). Dessa forma, faz-se essencial o aconselhamento pré-concepcional e a abordagem do planejamento familiar, a fim de evitar desfechos congênitos graves por meio de um adequado controle glicêmico no pré-natal (BUCHANAN TA et.al., 2012).

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver uma revisão narrativa a respeito do DMG como causa de CIUR e seus principais desfechos, sobretudo os de manifestação tardia.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de caráter descritivo e explicativo, realizada a partir da síntese de artigos científicos publicados no período de 2009 a 2019. A pesquisa bibliográfica foi feita através de busca eletrônica nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS. Os descritores utilizados foram obtidos a partir da plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), a citar: diabetes mellitus gestacional, resistência à insulina e restrição do crescimento intrauterino, sendo combinados entre si pelo operador Booleano “AND”. Foram incluídos estudos de coorte, revisões de literatura e ensaios clínicos que

relataram o diabetes gestacional como causa de CIUR e os desfechos tardios observados nessa relação. Foram excluídos artigos que não apresentaram importância clínica sobre o tema abordado. Após a leitura crítica de títulos e resumos, vinte artigos foram selecionados.

3 RESULTADOS

Os artigos analisados nesta revisão narrativa foram publicados na língua inglesa entre os anos de 2009 e 2019. Os estudos foram publicados na base de dados PubMed, sendo que dez são revisão de literatura, um é estudo longitudinal, três são estudo de coorte retrospectivo e um é um caso controle. Na tabela 1 estão resumidos os principais resultados dos estudos selecionados.

Tabela 1: Resultados dos estudos selecionados

AUTOR	OBJETIVOS	RESULTADOS	METODOLOGIA	PERIÓDICO
Martino, J <i>et al.</i> (2015)	Avaliar se o aumento IMC materno e/ou DMG contribuiu para a redefinição da expressão de genes na placenta envolvidos na detecção de energia, estresse oxidativo, inflamação e vias metabólicas.	O aumento do IMC materno e a DMG estão associados a adaptações metabólicas adversas na mãe, o que causa riscos aumentados de aborto e natimorto, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino e macrosomia.	Estudo longitudinal	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
Kanaka-Gantenbein, C <i>et al.</i> (2009)	Analisar as causas de RCIU e suas possíveis consequências na vida adulta.	RCIU pode causar síndrome metabólica, disfunção de personalidade e disfunção reprodutiva na vida adulta.	Revisão de literatura	The New York Academy of Sciences
Varvarigou, AA (2010)	Avaliar a desregulação metabólica e o risco de doenças do adulto quando relacionados à RCIU.	Indivíduos nascidos PIG parecem ter maior risco de desregulação do metabolismo lipídico e glicêmico, precipitando obesidade, doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2.	Revisão de literatura	Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism
Mayer, C; Joseph, KS <i>et al.</i> (2012)	Revisar fatores que influenciam no crescimento fetal	Fetos de mães diabéticas possuem um excesso de deposição de gordura e mais crescimento muscular nas áreas interescapulares e abdômen. Com esse aumento acarreta em dificuldade da passagem do ombro da criança pela sínfise púbica entre fetos macrossômicos de gestações diabéticas.	Revisão de literatura	Ultrasound in Obstetrics & Gynecology

Dude, AM <i>et al.</i> (2017)	Avaliar a capacidade do ultrassom do terceiro trimestre para diagnosticar distúrbios do crescimento fetal entre mulheres com Diabetes Mellitus.	Na análise do ultrassom de gestantes no terceiro trimestre houve valor positivo em relação ao crescimento.	Coorte retrospectivo	<u>Journal of Ultrasound in Medicine</u>
Valsamakis, G <i>et al.</i> (2007)	Relacionar as causas da restrição do crescimento intrauterino com RCIU e síndrome metabólica.	Os dados do estudo demonstram que a RCIU está associada não só a prevalência tardia de síndrome metabólica, mas também a uma condição que associa obesidade com hipertensão e DM2.	Revisão de literatura	Annals of the New York Academy of Sciences
Longo, S <i>et al.</i> (2012)	Abordar sequelas de curto e longo prazo em bebês com CIUR	Estudos prospectivos futuros precisam investigar fatores de risco para bebês que são FIG. A previsão confiável de fetos pequenos para a idade gestacional pode ser alcançada no futuro combinando fatores de risco clínicos com medições de anormalidades em doppler individuais, crescimento fetal e biomarcadores. Se uma predição confiável puder ser alcançada, haverá potencial para reduzir a morbidade e mortalidade perinatal futuras e as consequências de longo prazo entre bebês FIG.	Revisão de literatura	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
Von Beckerath, A-K <i>et al.</i> (2013)	Avaliar as complicações perinatais e de longo prazo de fetos com restrição de crescimento intrauterino (CIUR) em comparação com aqueles constitucionalmente pequenos para a idade gestacional (FIG).	Bebês com CIUR estão sujeitos a um risco aumentado de resultados adversos de curto e longo prazo em comparação com crianças FIG.	Coorte retrospectiva	American Journal of Obstetrics & Gynecology
Kesavan, K; Devaskar, SU (2019)	Abordar questões pós-natais imediatas e o monitoramento de bebês afetados por CIUR, bem como o rastreamento de resultados adversos de longo prazo, para ajudar a orientar os médicos	Em bebês CIUR, no período pós-natal imediato e na infância, deve-se encontrar um equilíbrio entre alcançar o crescimento de recuperação necessário para promover o desenvolvimento normal	Revisão de literatura	Pediatric Clinics of North America

	que acompanham esses bebês até a idade adulta.	do cérebro e dos ossos e o desenvolvimento subsequente de distúrbios cardiovasculares e metabólicos se o crescimento de recuperação for excessivo. Um cuidado com a moderação na dieta é necessário ao mesmo tempo em que atende às necessidades do neurodesenvolvimento. É importante observar que o GH é uma das poucas terapias que podem ser administradas a crianças PIG com deficiência persistente de crescimento após avaliação de um endocrinologista pediátrico. Esta terapia, embora tenha como objetivo melhorar a estatura, afeta favoravelmente a composição corporal, a pressão arterial e o metabolismo lipídico.		
Briana, DD <i>et al.</i> (2017)	Determinar se o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator de crescimento do nervo (NGF) e a neurotrofina-4 (NT-4) são diferencialmente expressos em amostras de sangue do cordão umbilical de bebês grandes para a idade gestacional (GIG), com crescimento intrauterino restrito (CIUR) e adequados para a idade gestacional (AIG) de mães diabéticas, em comparação com bebês AIG de mães não diabéticas.	O BDNF é regulado negativamente em fetos de mães com DMG, independentemente do padrão de crescimento fetal, provavelmente representando um mecanismo de associação entre diabetes materno e psicopatologia posterior. Os fetos com CIUR nascidos de mães diabéticas apresentam deficiência de NGF, o que pode contribuir para sequelas de neurodesenvolvimento a longo prazo. Diferenças dependentes de gênero no BDNF fetal podem explicar parcialmente a maior prevalência de resultados adversos no desenvolvimento neurológico após insultos cerebrais em bebês do sexo masculino.	Caso controle	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
Miller, SL <i>et al.</i> (2016)	Descrever as consequências neuropatológicas que	Tanto em humanos quanto em animais, os resultados do neurodesenvolvimento	Revisão de literatura	The Journal of Physiology

	<p>são observadas no CIUE humano, e examinar a literatura de animais experimentais na tentativa de revelar as respostas celulares complexas e os mecanismos de lesão cerebral secundária à insuficiência placentária e hipóxia crônica.</p>	<p>são influenciados pelo momento do início do CIUR, a gravidade da patologia e a idade gestacional no parto. O CIUR está amplamente associado ao volume cerebral total reduzido e volume e estrutura cortical alterados, número total de células diminuído e déficits de mielinização. A conectividade do cérebro também é prejudicada, sendo evidenciada por déficits de migração neuronal, processos dendríticos reduzidos e redes menos eficientes com conexões de longo alcance diminuídas. Após essas alterações estruturais, consequências funcionais de curto e longo prazo foram descritas em crianças em idade escolar com histórico de CIUR, mais comumente incluindo problemas nas habilidades motoras, cognição, memória e disfunções neuropsicológicas.</p>		
<p>Leite, DFB; Cecatti, JG (2019)</p>	<p>Discutir a importância do rastreio de fetos PIG (pequenos para a idade gestacional) na gravidez e quais as melhores abordagens e momentos para realizá-lo.</p>	<p>Fatores clínicos maternos têm acurácia preditiva modesta para fetos CIUR. A adição de parâmetros de ultrassom melhora os modelos de previsão, especialmente usando estimativa de peso fetal e circunferência abdominal no terceiro trimestre de gravidez. Os níveis de fator de crescimento da placenta estão diminuídos em gestações PIG e é o biomarcador mais promissor na diferenciação de PIG relacionada à angiogênese de outras causas. Infelizmente, no entanto, apenas algumas sociedades recomendam a triagem universal. A avaliação da PIG é a primeira etapa de uma</p>	<p>Revisão de literatura</p>	<p>The Scientific World Journal</p>

		abordagem multidimensional, que inclui manejo adequado e acompanhamento em longo prazo desses recém-nascidos. Além de apenas melhorar os resultados perinatais, hipotetiza-se que a triagem de fetos com restrição de crescimento seja a chave para o progresso socioeconômico.		
Ornoy, A (2011)	Abordar a obesidade materna e o diabetes gestacionais e seus efeitos no feto e na infância.	Distúrbios do crescimento intrauterino, obesidade materna durante a gravidez ou DMG estão associados a efeitos de longo prazo na prole, como alterações metabólicas, endócrinas, hipotalâmicas e epigenéticas. O controle alimentar rigoroso e a prática de atividades físicas em crianças com tendência a desenvolver as complicações dos distúrbios do crescimento pré-natal parecem ser medidas preventivas eficazes.	Revisão de literatura	Reproductive Toxicology
Vollmer, B; Edmonds, CJ (2018)	Revisar a literatura publicada nos últimos 15 anos que demonstram desfechos neurocognitivos em crianças em idade escolar nascidas a termo e pré-termo.	O desenvolvimento cognitivo em crianças nascidas a termo não é muito afetado pelo fato de elas nascerem PIG ou CIUR. Há algumas evidências limitadas de que crianças com crescimento restrito podem ter problemas de atenção, e tais dificuldades podem ter mais impacto na aprendizagem e no comportamento das crianças à medida que progredem na escola, sugerindo que esta seria uma área útil para trabalhos futuros. O risco de desenvolver PC é maior em crianças com CIUR. Em relação às crianças PIG nascidas pré-termo, o risco de PC	Revisão de literatura	Frontiers in Endocrinology

		parece não ser aumentado em comparação com os nascidos pré-termo AIG. Em contraste com as crianças nascidas a termo, as crianças prematuras PIG e/ou FGR apresentam maior risco de dificuldades cognitivas e comportamentais e, em comum com as crianças nascidas a termo, apresentam maior risco do que as crianças AIG de dificuldades de controle atencional.		
--	--	--	--	--

Fonte: Tabela construída pelos autores de acordo com a base de dados supracitada e os periódicos listados.

4 DISCUSSÃO

Os quatorze artigos selecionados descritos conforme exposto na tabela 1, expõem as relações entre DMG e CIUR, bem como as consequências a curto e longo prazo. Mayer C e Joseph KS et al. (2012) mostraram que condições maternas como diabetes mellitus (DM), distúrbios hipertensivos, infecções e doenças autoimunes e crônicas aumentam o risco de restrição no crescimento fetal. O DM materno, incluindo tipo 1, tipo 2 e gestacional, também podem influenciar no crescimento fetal excessivo pelo aumento de secreção de insulina, levando ao aumento na deposição de gordura e organomegalia no feto. Estes autores também relatam que o CIUR está associado à alta morbidade e mortalidade perinatal e predispõe prejuízos a curto prazo para o bebê, como policitemia, hiperbilirrubinemia e hipoglicemia, em consequência de hipóxia crônica e pela depleção dos estoques de glicogênio hepático. Além disso, os recém-nascidos com peso ao nascer inferior ao percentil 10 para a idade gestacional, apresentam taxas de paralisia cerebral cerca de quatro a seis vezes maior em comparação com neonatos com percentis entre 25 e 75.

Leite, D. F. B.; Cecatti, J. G.(2019) discutiram a importância do rastreamento de fetos Pequenos para a Idade Gestacional (PIG), que se relaciona a melhores resultados perinatais ao possibilitar um manejo adequado e acompanhamento a longo prazo. A identificação de alterações pode ser sugerida por fatores clínicos maternos os quais apresentam acurácia preditiva modesta para CIUR, parâmetros ultrassonográficos, como a estimativa de peso fetal, a medida da circunferência abdominal no terceiro trimestre de gravidez, além de níveis placentários de fatores de crescimento.

Martino J et al. (2016) evidenciaram em seus estudos a ocorrência de alterações placentárias adaptativas em mães obesas e diabéticas, o que protegeria os conceptos contra

excessivo estresse oxidativo e inflamação. Apesar do estado metabólico materno não refletir, a princípio, em dano fetal direto, o aumento de transporte plasmático de glicose e lipídios na DMG mostrou relacionar-se a anormalidades na invasão trofoblástica e no desenvolvimento vascular placentário, o que predispõe à ocorrência de desfechos gestacionais negativos.

Briana DD et al. (2017) hipotetizaram em seus estudos que anormalidades nos fatores neurotróficos no desenvolvimento fetal podem estar relacionadas com o DMG e o possível desenvolvimento de distúrbios de neurodesenvolvimento no bebê. As neurotrofinas são importantes para crescimento e diferenciação neuronal, neuroproteção, redução de apoptose, maturidade de desenvolvimento do córtex, plasticidade sináptica e expressão de neurotransmissores. Em seu estudo, foi achado que o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é regulado negativamente no feto de mães com DMG, independentemente de seu crescimento fetal. Isso sugere que os filhos de mães com DMG podem apresentar anormalidades de desenvolvimento neurológico, dificuldade cognitiva e motora. Ademais, o DMG é relacionado com o neurodesenvolvimento fetal pela hiperglicemia, que provoca hipóxia, estresse oxidativo e inflamação, comprometendo a integridade neuronal. Além disso, no estudo os fetos com RCIU de mães diabéticas apresentaram deficiência de Fator de Crescimento do Nervo (NGF), propondo a possibilidade de distúrbios de neurodesenvolvimento a longo prazo.

Miller SL et al. (2016) também destacaram alterações das funções do cérebro dos fetos com restrição de crescimento. Esses estudos incluíram a observação de déficits estruturais como: perímetro cefálico menor em crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional, mielinização retardada, redução do número total de células, redução do volume total de matéria cinzenta e também sobre alguns possíveis déficits funcionais, como: alterações neurocomportamentais neonatais, QI mais baixo, hiperatividade, ansiedade, irritabilidade, paralisia cerebral.

Outro aspecto descrito foi a sensibilidade do diagnóstico de CIUR em mães diabéticas. Segundo Dude AM e Yee LM (2017), existe um subdiagnóstico significativo da condição nessa população, já que, nestes casos, teoricamente o mais esperado seria a macrossomia. A possibilidade de CIUR no contexto da DMG tende a acontecer principalmente em diabéticas com doença vascular crônica e tem probabilidade aumentada se coexistirem outros fatores de risco para restrição do crescimento fetal, como obesidade materna, hipertensão arterial e doença renal (DUDE AM e YEE LM, 2017). Dessa forma,

essas mulheres deixariam de ser acompanhadas da maneira mais adequada, levando a prejuízos na vida pós natal e aumento na mortalidade perinatal.

A curto prazo, o CIUR é uma causa importante de aumento na mortalidade e morbidade no período neonatal (LONGO S, et al. 2012). Na maioria dos casos, as crianças com crescimento abaixo do esperado têm maior risco de complicações pós-natais imediatas, como hipotermia e hipoglicemia, devidas ao déficit das reservas de glicogênio, policitemia pela hipóxia intrauterina crônica, icterícia, dificuldades de alimentação, enterocolite necrosante e sepse de início tardio (KESAVAN K, 2019 e DEVASKAR SU, 2019), bem como distúrbios respiratórios e retinopatia da prematuridade (LONGO S et al., 2012).

Além disso, mudanças no ambiente nutricional fetal, programação pré-natal e recuperação pós-natal em bebês com CIUR levam a consequências adversas de longo prazo, como comprometimento do neurodesenvolvimento, aumento do risco de doença cardiovascular e síndrome metabólica que se estende ao longo da vida (KESAVAN K e DEVASKAR SU, 2019).

O estudo conduzido por Von Beckerath AK, et al. (2013) avaliou complicações perinatais e a curto prazo de fetos com CIUR de etiologia placentária, como nos casos de DMG, em relação a fetos constitucionalmente pequenos para a idade gestacional. Seus resultados evidenciaram que aqueles que tiveram crescimento intra-uterino restrito se associaram a partos mais precoces (35 x 38 semanas), a maior taxa de mortalidade (8% *versus* 1%) e, mais intensamente, a maiores complicações perinatais, como convulsões e íleo meconial (24,4% *versus* 1%).

Da mesma forma, esse grupo também mostrou maiores consequências a longo prazo, como déficit neurológico (24,7% *versus* 5,6%) e atraso de crescimento (21,2% *versus* 7,4%). Concluiu-se, então a maior sujeição dos fetos com crescimento restrito a efeitos adversos em relação àqueles geneticamente predispostos a menor crescimento intra-uterino (VON BECKERATH AK, et al. 2013).

A longo prazo, é conhecido que indivíduos com CIUR apresentam maior risco de desenvolver síndrome metabólica, cursando com elevação no surgimento precoce de doenças cardiovasculares (LONGO S, et al. 2012). No estudo de Kanaka-Gantenbein et al. (2009), os autores avaliaram as relações das causas da restrição do crescimento fetal, entre eles as infecções intra-uterinas, fatores genéticos, insuficiência uteroplacentária e doenças da mãe, como infecções crônicas, eclâmpsia e abuso de substâncias e suas consequências no futuro. De forma geral, esses diversos fatores foram englobados de origem endócrina,

por ocorrer a reprogramação do meio endócrino-metabólico do feto para possibilitar a sobrevivência a curto prazo, com isso, essa readaptação facilita o desenvolvimento da resistência à insulina, e conseqüentemente de outros componentes da síndrome metabólica.

Assim como Kanaka-Gantenbein et al. (2009) evidenciaram, Kesavan K e Devaskar SU (2019) analisaram que para o feto se desenvolver e sobreviver, ocorre a redistribuição do fluxo sanguíneo e de nutrientes aos órgãos vitais, além da alteração da produção de hormônios placentários e fetais, que afetarão no desenvolvimento fetal, como insulina, Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGFs) e hormônios no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). E, junto a esses fatores, cursam também alterações epigenéticas durante um período crítico de crescimento e maturação do indivíduo, resultando em efeitos permanentes.

Em concordância com o citado acima, Varvarigou AA (2010) discorreu sobre as alterações no metabolismo e na sinalização de insulina, explorando a predisposição para doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, que podem estar relacionados a alterações permanentes no colesterol e lipídios metabolismo durante o pré-natal e pós-natal inicial vida. Essas modificações no desenvolvimento podem ser programadas por meio de mecanismos epigenéticos, como alterações na metilação do DNA e acetilação das histonas e/ou fosforilação, como consequência na alteração do ambiente fetal, que programam vias metabólicas e predisõem às doenças.

O aumento na prevalência de resistência a insulina na vida adulta também pode ser explicado pela maior sensibilidade a este hormônio que indivíduos com CIUR possuem no período neonatal, já que neste momento ocorre crescimento acelerado. Posteriormente, isso provocaria o surgimento de resistência à insulina ao longo dos anos (LONGO S, et al. 2012). Além disso, estariam relacionadas ao CIUR outras sequelas endócrinas, como a baixa estatura na vida adulta, adrenarca precoce e síndrome dos ovários policísticos (LONGO S, et al. 2012).

De acordo com Valsamakis G et al. (2007), também está em investigação a relação de citocinas pró-inflamatórias e do processo oxidativo na CIUR, entre os principais marcadores é o 8-iso-PGF₂ α (8-isoprostano). Este é uns dos responsáveis por efeitos adversos durante a gravidez, como disfunção vascular na placenta, comprometendo o crescimento e desenvolvimento fetal. Ademais, o autor fez a correlação de que além da insulina regular as concentrações de IGFBP-1, sendo que este é inversamente proporcional às concentrações de insulina, sugerindo então a causa da hipoinsulinemia no feto. Por fim,

também evidenciou que o CIUR está associado a um estado de resistência ao hormônio do crescimento (GH), em que níveis mais baixos de TSH, IGF-1, insulina, colesterol e albumina, há concomitantemente níveis mais altos de GH.

Além disso, o aumento de substratos transplacentários também se mostrou associado a maior concentração de leptina, o que, por sua vez, contribuiria para maior deposição de tecido adiposo fetal, proliferação celular e possível indução de resistência precoce à leptina por estímulo crônico de receptores fetais. Contudo, a atividade hipotalâmica fetal ainda deve ser estudada para avaliar se o cenário de hiperleptinemia se relacionaria a futuras consequências na vida do indivíduo (MARTINO J, et al., 2016). Entre as complicações da hiperleptinemia fetal, pode ter influências significativas no hipotálamo fetal e na futura homeostase energética (ORNOY A, 2011).

Outro ponto citado por Longo S, et al. (2012) é o risco aumentado de sequelas neurológicas e atrasos motores e cognitivos em indivíduos com história de CIUR. Isso está relacionado principalmente ao crescimento da cabeça no período fetal, e gera prejuízos no desenvolvimento motor, no desempenho perceptivo, na cognição e na memória. Existem também evidências de que estes indivíduos têm maior chance de desenvolvimento de distúrbios da atenção e paralisia cerebral (VOLLMER B e EDMONDS CJ, 2019). Estes fatores possuem extrema importância, pois podem trazer prejuízos na aprendizagem e no desempenho escolar da criança e refletir nos âmbitos pessoais e profissionais na vida adulta (LONGO S, et al., 2012).

Por isso, além do acompanhamento do pré-natal adequado, é de extrema importância a pediatria viabilizar estratégias preventivas e de tratamento em bebês CIUR, como medidas antropométricas a cada três meses durante o primeiro ano e, a seguir, a cada seis meses, além de medições anuais de pressão arterial, observação dos padrões de crescimento para a previsão da síndrome metabólica e de doença cardiovascular, monitoramento rigoroso do índice de massa corporal, glicose de jejum e lipídios, além da introdução precoce de modificações no estilo de vida, de modo que os prejuízos sejam reduzidos ao longo da vida do indivíduo (KESAVAN K e DEVASKAR SU, 2019).

5 CONCLUSÃO

Diante do presente estudo, salienta-se que a Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é extremamente relevante no contexto de saúde pública, sendo uma complicação médica comum da gravidez, com potencial de gerar complicações fetais, perinatais e a longo prazo.

O Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR), no contexto de DMG, tende a ocorrer em mulheres portadoras de doença vascular crônica e tem como fatores de risco o IMC elevado, hipertensão arterial e doença renal. O CIUR está associado à alta morbidade perinatal e predispõe prejuízos a curto prazo para o bebê, como policitemia, hiperbilirrubinemia e hipoglicemia, em consequência de hipóxia crônica, e pela depleção dos estoques de glicogênio hepático. Além disso, mudanças no ambiente nutricional fetal, programação pré-natal e recuperação pós-natal em bebês com CIUR podem levar a consequências a longo prazo, como comprometimento do neurodesenvolvimento, aumento do risco de doença cardiovascular e síndrome metabólica, baixa estatura, adrenarca precoce e síndrome dos ovários policísticos. Dessa forma, é importante realizar o diagnóstico de CIUR com maior sensibilidade em mães diabéticas, haja vista a existência de um número expressivo de sub diagnósticos da condição nessa população. Além disso, deve-se realizar acompanhamento pré-natal adequado, promovendo monitorização metabólica e do crescimento fetal, evitando desfechos gestacionais negativos. Adicionalmente, é importante o acompanhamento pediátrico regular em bebês CIUR, por meio de estratégias preventivas e terapêuticas, para que os prejuízos sejam reduzidos ao longo da vida do indivíduo.

REFERÊNCIAS

BRIANA, D. D., et al. Differential expression of cord blood neurotrophins in gestational diabetes: the impact of fetal growth abnormalities. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 278-283, 02 fev. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28081639/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

BUCHANAN, T. A.; XIANG, A. H.; PAGE, K. A. Gestational Diabetes Mellitus: Risks and Management during and after Pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, USA, v. 8, n. 11, p. 1-25, nov./2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404707/pdf/nihms438633.pdf>. Acesso em: 1 ago. 2020.

DUDE, A. M.; YEE, L. M. Identifying fetal growth disorders using ultrasound in women with diabetes. *J Ultrasound Med.* 2018 May; 37(5): 1103–1108. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5906134/>. Acesso em: 08 ago. 2020.

FELDMANN, Hospital Sofia. Crescimento intra-uterino restrito (CIUR). Hospital Sofia Feldman , rio, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2008. Disponível em: <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/informacoes-gerais-documentos/redes-de-atencao-a-saude-2/rede-aten-a-saude-materna-e-infantil-rede-cegonha/acervo-e-e-books/12366-hsf-crescimento-intrauterino-restrito/file>. Acesso em: 2 ago. 2020.

GOLIC, M., et al. Diabetes Mellitus in Pregnancy Leads to Growth Restriction and Epigenetic Modification of the Srebf2 Gene in Rat Fetuses. *Hypertension*. 2018 May;71(5):911-920. Epub 2018 Apr 2. Disponível em <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10782>. Acesso em: 08 ago. 2020.

KANAKA-GANTENBEIN, C.; MASTORAKOS, G.; CHROUSOS, G. P. Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *The New York Academy of Sciences*, 997:150-7, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644821/>. Acesso em: 06 ago. 2020.

KESAVAN, K.; DEVASKAR, S. U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatric Clinics of North America*, [S. l.], v. 66, n. 2, p. 403-423, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819345/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

LEITE, D. F. B.; CECATTI, J. G. Fetal Growth Restriction Prediction: How to Move beyond. *The Scientific World Journal*, [S. l.], 2019. Disponível em: [S. l.], v. 66, n. 2, p. 403-423, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819345/>. Acesso em: 18 ago. 2020.

LONGO, S., et al. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 222-225, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23030765/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

MARTINO, J.; SEBERT, S.; SEGURA, M.T.; GARCÍA-VALDÉS, L.; FLORIDO, J.; PADILLA, M. C.; MARCOS, A.; RUEDA, R.; MCARDLE, H. J., BUDGE, H.; SYMONDS, M. E. Maternal Body Weight and Gestational Diabetes Differentially Influence Placental and Pregnancy Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(1): 59–68, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4701853/>. Acesso em: 06 ago. 2020.

MAYER C.; JOSEPH K. S. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):136-145. doi:10.1002/uog.11204. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648955/> Acesso em 10 ago. 2020.

MORIKAWA, M., et al. Glycemic control and fetal growth of women with diabetes mellitus and subsequent hypertensive disorders of pregnancy. *PLoS ONE*, [S. l.], v.15, n. 3, 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0230488>. Acesso em: 5 ago. 2020.

MILLER, S. D., et al. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of Physiology*, [S. l.], v.594, n.4, p. 807-823, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753264/pdf/TJP-594-0807.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2020.

NETO, A. R. M.; CORDOBA, J. C. M.; PERAÇOLI, J. C. Etiologia da restrição de crescimento intrauterino (RCIU). *Comunicação em Ciências da saúde*, [S. l.], v.22, n.1, p. S21-S30, 2012. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/artigos/etiologia_restricao_crescimento.pdf. Acesso em: 5 ago. 2020.

ORNOY, A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reproductive Toxicology*, 32(2):205-12, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21620955/>. Acesso em: 18 ago. 2020.

PLOWS, J.F., et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Science*. 2018 Oct 26;19(11):3342. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30373146/>. Acesso em 05 ago. 2020.

VALSAMAKIS G.; KANAKA-GANTENBEIN C.; MALAMITSI-PUCHNER A.; MASTORAKOS G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1092:138-147. Disponível em <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1365.012>. Acesso em 06 ago. 2020.

VARVARIGOU, A. A. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 23(3):215-24, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20480719/>. Acesso em: 06 ago. 2020.

VOLLMER, B.; EDMONDS, C. J. School Age Neurological and Cognitive Outcomes of Fetal Growth Retardation or Small for Gestational Age Birth Weight. *Frontiers in Endocrinology*, [S. l.], v.10, 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447606/pdf/fendo-10-00186.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2020.

VON BECKERATH, A.-K. et al. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, [S. l.], v. 208, n. 2, p. 130.e1-130.e5, 2013. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(12\)02069-8/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(12)02069-8/abstract). Acesso em: 10 ago. 2020.