

Atualidades no Diabetes gestacional

Updates on gestational Diabetes

DOI:10.34119/bjhrv5n6-029

Recebimento dos originais: 06/10/2022

Aceitação para publicação: 08/11/2022

Laura Fernanda Sollitto Machado

Acadêmica em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos

Instituição: Centro Universitário Serra dos Órgãos

Endereço: Sebastião Lacerda 953, Bloco 1, Bairro Alto

E-mail: laurasollitto_@hotmail.com

Marcus José do Amaral Vasconcellos

Pós-Doutorado pela Universidade Nova de Lisboa

Instituição: Centro Universitário Serra dos Órgãos

Endereço: Estrada Diógenes Pedro da Costa 333, Casa 48, Vargem Grande, Teresópolis

E-mail: marcusav240916@gmail.com

RESUMO

Introdução - diabetes mellitus gestacional refere-se à hiperglicemia diagnosticada durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez. Sua prevalência varia de <1% a 28% dependendo do país e dos critérios de diagnóstico. Objetivos - revisão na literatura atualizando conceitos, diagnóstico e novas possibilidades terapêuticas no diabetes gestacional. Metodologia - revisão bibliográfica, com descritores: diabetes e gestação, gestação de risco, pré-natal, hipoglicemiantes orais e cuidados no puerpério. Resultados - aumento no consumo de açúcar é paralelo ao aumento do excesso de peso, diabetes gestacional e diabetes mellitus tipo 2 nas últimas quatro décadas. A triagem universal associada a mudanças de estilo de vida (dieta e exercício) é a principal abordagem durante gestação. A metformina ganhou espaço definitivo, precedendo à introdução da insulina. O telemonitoramento deve ser incentivado. Fundamental o controle pós-parto, muito negligenciado, na triagem do diabetes tipo 2. Conclusões – Alguns pontos muito bem definidos: O rastreamento universal é obrigatório, existindo ainda algumas divergências na metodologia empregada (jejum ou teste com carga), as mudanças nos hábitos de vida e o exercício físico são fundamentais no controle. Entretanto são de difícil aderência. A metformina é uma realidade que deve estar em todos os protocolos, fundamental o acompanhamento no pós-parto, devendo ser considerado a longo prazo, devido à relação com o diabetes tipo 2 no futuro das pacientes. Considerar adequado o monitoramento à distância com resultados promissores.

Palavras-chave: “Diabetes e gestação”, “gestação de risco”, “pré-natal”, “hipoglicemiantes orais”, “puerpério”.

ABSTRACT

Introduction - Gestational diabetes mellitus refers to hyperglycemia diagnosed during the second or third trimester of pregnancy. Its prevalence ranges from <1% to 28% depending on the country and diagnostic criteria. Objectives - literature review updating concepts, diagnosis and new therapeutic possibilities in gestational diabetes. Methodology - bibliographic review, with descriptors: diabetes and pregnancy, high risk pregnancy, prenatal care, oral hypoglycemic

agents and postpartum care. Results - The increase in sugar consumption parallels the increase in overweight, gestational diabetes and type 2 diabetes mellitus in the last four decades. Universal screening associated with lifestyle changes (diet and exercise) is the main approach during pregnancy. Metformin gained definitive space, preceding the introduction of insulin. Telemonitoring should be encouraged. Postpartum control, which is much neglected, is fundamental in the screening of type 2 diabetes. Conclusions - Some very well defined points: Universal screening is mandatory, there are still some divergences in the methodology used (fasting or load test), changes in habits of life and physical exercise are fundamental in the control. However, they are difficult to adhere to. Metformin is a reality that should be in all protocols, postpartum follow-up is essential, and should be considered in the long term, due to the relationship with type 2 diabetes in the future of patients. Consider remote monitoring adequate with promising results.

Keywords: “diabetes and pregnancy”, “high-risk pregnancy”, “prenatal care”, “oral hypoglycemic agents”, “puerperium”.

1 INTRODUÇÃO

Alterações fisiológicas na gravidez podem levar a uma predisposição a distúrbios metabólicos graves. A sensibilidade à insulina aumenta inicialmente no primeiro trimestre, mas depois diminui para um patamar de aproximadamente 56% até o final do terceiro trimestre. Isso é parcialmente impulsionado por hormônios derivados da placenta, como cortisol, glucagon e, principalmente, lactogênio placentário humano.¹

As mulheres, regra geral, também têm uma capacidade de tamponamento renal diminuída, pois sua ventilação aumentada, causa um alcalose respiratória e perda renal de bicarbonato, tornando-as propensas à acidose. Distúrbios metabólicos significativos ocorrem em grávidas e, geralmente, o tratamento é o mesmo da população não grávida, e resultam em rápida resolução sem comprometimento fetal. O local de atendimento é fundamental, dependendo da idade gestacional, requisitos médicos e obstétricos no momento da apresentação. Uma equipe multidisciplinar com experiência em lidar com mulheres grávidas de risco, incluindo endocrinologistas, médicos obstetras, intensivistas e anestesiologistas obstétricos, deve estar presente.¹

O diabetes mellitus gestacional (DMG) refere-se à hiperglicemia diagnosticada durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez. A prevalência de DMG em 173 países varia de <1% a 28% dependendo do país e dos critérios de diagnóstico.² Estima-se que mais de 5% de todas as gestações na Europa sejam complicadas pelo DMG. Mulheres que tiveram DMG durante a gravidez correm um risco muito alto de desenvolver diabetes tipo 2 (DT2) no decorrer de sua vida. Seu risco é quase 10 vezes maior que nas mulheres que não tiveram DMG.^{3,4}

Entretanto o risco foi reduzido do DT2 após DMG, em mulheres que fizeram atuações

na dieta e atividade física pré e pós-parto, ambas eficazes nos cuidados de saúde para evitar estas perigosas e dispendiosas complicações causadas pela complicação metabólica.

O DMG está associado ao aumento do risco de gravidez com pré-eclâmpsia, malformações congênitas, macrosomia, distocia de ombro e morte neonatal. Mulheres com DMG têm risco aumentado de eventos cardiovasculares, e seus filhos predispostos ao risco futuro de obesidade e DM2.^{2,4,5}

Evan et al.³ concluíram recentemente, em pesquisa qualitativa, que existem percepções em torno do DMG que, se não forem abordadas, provavelmente comprometerão o efeito das intervenções no estilo de vida. Por exemplo, embora muitas mulheres saibam que existe uma associação entre DMG e o DT2 em seu futuro, elas podem não entender este risco, pois o DMG tem impacto mínimo e transitório em suas vidas. Se é de curta duração e facilmente controláveis, muitas vezes não percebem as consequências potenciais. Os autores também responsabilizam os profissionais de saúde, aceitando como fato sem consequências, e criando o “abandono do pós-parto”³

Na gravidez normal, a placenta produz o hormônio lactogênio placentário humano (hPL), que aumenta a resistência à insulina. Além disso, a quantidade de insulina produzida pelo corpo da mãe também aumenta, mas se esta produção for insuficiente, pode ocorrer o DMG. As pacientes em que isso acontece recebem insulina até que seus níveis de glicose no sangue estejam suficientemente controlados. À medida que a resistência à insulina progressivamente aumenta antes do parto, a dosagem de insulina é aumentada de acordo com as necessidades. Em alguns pacientes, a dosagem de insulina é diminuída, mas nenhum estudo até o momento, relatou o prognóstico perinatal no contexto de necessidades reduzidas de insulina durante a gravidez.⁶

Algumas descobertas recentes permitem explicar melhor a fisiopatologia do DMG. A quemerina é um destes exemplos. Trata-se de adipocina secretada principalmente pelo tecido adiposo e inicialmente descoberta em estudos de psoríase, e que estimula a adesão de macrófagos à proteínas da matriz extracelular, com a promoção de quimiotaxia levando ao recrutamento destes macrófagos no local da inflamação. Além de um mediador inflamatório, a quemerina também demonstrou promover a patogênese da obesidade e doenças metabólicas como o DT2.⁷

No contexto do diabetes, a quemerina exacerba a intolerância a glicose, reduz os níveis séricos de insulina e causa resistência à secreção de insulina. No modelo de camundongos, uma redução significativa nos níveis de quemerina durante a gestação foi documentada.⁷ Em contrapartida, um estudo em gravidez de humanos de Garces et al.⁸ destacou um nível sérico

mais alto de quemerina em mulheres com quadro de DMG. Acredita-se que uma fração das grávidas mostra o fenótipo DMG devido à compensação inadequada das células β pancreáticas que leva ao desenvolvimento de resistência à insulina e aumenta a produção de glicose hepática.

Para corroborar esta observação Wang et al.⁷ em estudo na China, examinando mais de 700 gestantes com DMG e comparando com pacientes metabolicamente saudáveis, encontraram níveis de quemerina no plasma mais alto em indivíduos com DMG.

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIOS

Realizar uma revisão na literatura atualizando conceitos, diagnóstico e novas possibilidades terapêuticas no diabetes gestacional.

2.2 SECUNDÁRIOS

Propor uma atualização no protocolo do Hospital de Clínicas de Teresópolis no capítulo que aborda endocrinopatias na gestação.

3 MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa, usando os seguintes descritores: diabetes e gestação, gestação de risco, pré-natal, hipoglicemiantes orais e cuidados no puerpério.

Os critérios utilizados foram artigos dos últimos 10 anos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, com preferência por novos conceitos e estudos que apresentavam série de casos.

4 RESULTADOS

4.1 ATUALIDADE NOS FATORES DE RISCO DO DMG

Um aumento no consumo de açúcar é paralelo ao aumento da incidência de excesso de peso, DMG e diabetes mellitus tipo 2 nas últimas quatro décadas. Diretrizes para a prevenção da obesidade, doenças cardiovasculares e DT2 recomendam limitar a ingestão de açúcares adicionados. O Comitê Consultivo de Diretrizes Dietéticas de 2015 defende a limitação de açúcares adicionados, um subconjunto de açúcares livres, a 10% da ingestão total.⁹

Mussa et al.⁹ em recente revisão bibliográfica, não encontraram nenhum estudo, onde a finalidade foi examinar a associação entre açúcares livres de fontes sólidas e excesso de peso ou o aparecimento de diabetes durante a gravidez. Os autores desenharam estudo retrospectivo com participantes do sexo feminino (12–50 anos) do *Canadian Community Health Survey* de

2004–2005, com dados de 2017.

Os resultados em 6.305 participantes, 2.505 (40%) estavam acima do peso, definido como $IMC \geq$ percentil 85 abaixo de 18 anos e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ para adultos. Açúcares grátis de fontes sólidas foram associadas a menores chances de excesso de peso ($RR = 0,80$, IC 95% 0,70- 0,92); açúcares livres de fontes líquidas foram associados com maiores chances de excesso de peso ($RR = 1,20$, 95% CI 1,07–1,36). Houve 113 casos de DMG entre as 1.842 mulheres que deram à luz (6,1%). Os açúcares livres de fontes sólidas foram associados a menores chances de DMG ($RR = 0,56$, IC 95% 0,36–0,85). Os autores concluíram que a DMG está relacionada com de açúcares livres de fontes líquidas (sucos, refrigerantes), mas não com açúcares de fontes sólidas em qualquer um dos limites examinados.⁹

Na Alemanha introduziu-se um programa de triagem de DMG para todas as grávidas, de forma universal. Um teste de rastreio com 50 g de carga glicídica ('pré-teste') deve ser realizado e se os valores forem $\geq 135 \text{ mg/dL}$ (7,5 mmol/L), estamos com diagnóstico de DT2. O DMG é diagnosticado se os níveis de glicose forem $\geq 92 \text{ mg/dL}$ (5,1 mmol/L) no jejum), $\geq 180 \text{ mg/dL}$ (10 mmol/L) após 1 hora ou $\geq 153 \text{ mg/dL}$ (8,5 mmol/L) após 2 horas.⁴

Mulheres com DMG diagnosticado são recomendados a fazer um teste de tolerância à glicose 6-12 semanas após o parto. As Diretrizes Nacionais de Saúde, no país alemão, indicam referência a centro de triagem e diagnóstico, tratamento e cuidados pós-parto. A paciente recebe a recomendação de verificar o metabolismo da glicose a cada 2 anos. Em caso de alterações nos níveis glicídicos, recomenda-se aconselhamento intensivo sobre medidas de estilo de vida para prevenir o diabetes manifesto, e os benefícios de lactação são especialmente enfatizados.⁴

4.2 EFICÁCIA DAS MODIFICAÇÕES NO ESTILO DE VIDA

Atualmente, uma recomendação de estilo de vida saudável (dieta e exercício) é a principal abordagem no DMG na gestação. Recomenda-se que mulheres com DMG consumam uma dieta com baixo índice glicêmico (menos de 55) e limitam a ingestão de carboidratos a 35-45% da ingestão total de energia. A ingestão de carboidratos deve ser dividida em três refeições médias e dois a quatro lanches. Além disso, a atividade física diária deve ser realizada por aproximadamente 30 minutos. Estudos relataram que 70-85% das mulheres com DMG mantiveram os níveis de glicose com estas modificações singelas no estilo de vida. No entanto, a eficácia da intervenção no estilo de vida no manejo do DMG pode ser desafiador, pois apenas 16-55% das grávidas são aderentes.²

Estudos relataram consistentemente que a obesidade geral prediz o DMG. No entanto, se outros fenótipos de obesidade, como obesidade central e adiposidade pode ter associações

diferenciais, pois os fatores de risco do DMG são menos conhecidos.

Alwash et al.¹⁰ realizaram uma revisão sistemática onde foram incluídos artigos de pesquisa de 1985 a fevereiro de 2020 com desenho de estudos de coorte e que relataram uma associação entre obesidade e DMG. Os resultados de vinte estudos preencheram os critérios de inclusão representando dados de aproximadamente 50 mil mulheres na idade reprodutiva com 7% de prevalência de DMG.

A metanálise de 14 conjuntos de dados revelou que os três tipos de obesidade foram significativamente associados a um risco aumentado de DMG. Além disso, adiposidade visceral foi um fator de risco mais forte para DMG do que outros fenótipos de obesidade (RR = 3,25, intervalo de confiança de 95% = 2,01-5,26) contra RR = 2,73, intervalo de confiança de 95% = 2,20-3,38 para obesidade geral e RR = 2,53, intervalo de confiança de 95% = 2,04-3,14 para obesidade central.

Os achados deste estudo sugerem que a obesidade geral, a obesidade central e a gordura corporal visceral foram associadas a um risco aumentado de DMG. Os autores ratificam que o controle pré-natal deve ser rigoroso nas mudanças nos hábitos alimentares e no processo de perda de calorias através exercícios físicos.¹⁰

4.3 ATUALIDADE E NOVAS PROPOSTAS DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Um consenso liderado por Dinicola et al.¹¹ e publicado recentemente, emitiu alguns novos conceitos sobre a utilização do inositol no controle do DGM. O mio-inositol (myo-Ins) e o D-chiro-inositol (D-chiro-Ins) são compostos naturais envolvidos em muitas vias biológicas. Desde a descoberta de seu envolvimento na transdução de sinal endócrino, a suplementação de mio-Ins e D-chiro-Ins tem contribuído para abordagens clínicas na melhoria de muitas doenças ginecológicas e endocrinológicas.

Atualmente, tanto mio-Ins quanto D-chiro-Ins são candidatos alternativos eficazes e bem tolerados para substituir a insulina clássica, e são tratamentos úteis em prevenção e tratamento de distúrbios metabólicos e reprodutivos, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), diabetes mellitus gestacional (DMG) e distúrbios da fertilidade masculina, como anormalidades do esperma.

Dada a complexidade de mecanismos de ação relacionados ao inositol, muitos de seus efeitos benéficos ainda estão sob escrutínio. Portanto, as pesquisas continuam a tentar descobrir novos papéis e mecanismos emergentes que podem permitir adaptar a terapia com inositol e usá-la em outras áreas médicas, até então inexploradas. Com base no papel fisiológico dos inositóis e as implicações patológicas de razões alteradas de mio-Ins para D-chiro-Ins, a terapia

com inositol pode ser projetada com dois objetivos diferentes: (1) restaurar a proporção fisiológica do inositol; (2) alterando a proporção com finalidade de obter efeitos específicos.¹¹

Embora a metformina esteja sendo cada vez mais usada em mulheres com diabetes tipo 2 durante gravidez, existem poucos dados sobre os benefícios e malefícios de seu uso sobre os resultados da gravidez destas mulheres.

Mas, como manda a pesquisa com medicamentos durante a gestação, vários foram os estudos em animais que foram publicados para referendar a utilização da metformina no controle do DMG. Citamos o trabalho de Schoonejans et al.¹², que aceitaram a premissa que a obesidade não está apenas associada a eventos metabólicos e cardiovasculares adversos na mulher adulta, mas, quando presentes durante gravidez, também tem consequências na prole exposta com risco de obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. Mulheres com obesidade têm quatro vezes mais chances de desenvolver DMG.

A metformina é o tratamento farmacológico de primeira linha para DMG em muitos países, incluindo o Reino Unido, quando as intervenções no estilo de vida são ineficazes e seu uso vem aumentando em todo o mundo.¹³ Na gravidez, a metformina melhora a tolerância à glicose no DMG e o tratamento está associado a um menor ganho de peso gestacional em comparação com insulina ou placebo em mulheres com DMG ou obesas tolerantes à glicose, respectivamente.

A sua administração oral, a falta de exigência de armazenamento refrigerado e custo-benefício também a tornam mais apropriada do que a insulina para uso em situações sociais de poucos recursos. No entanto, a metformina atravessa facilmente a placenta, e o acompanhamento da prole em estudos controlados randomizados em humanos investigando o tratamento materno com metformina permanece escasso, com poucos estudos relatando resultados de descendentes além da infância.

No modelo do artigo acima citado, as fêmeas são alimentadas com uma dieta rica em gordura e açúcar antes do acasalamento e, conseqüentemente, são obesas, hiperleptinêmicas e hiperinsulinêmicas na concepção e desenvolvem intolerância à glicose na gravidez. Estes animais receberam metformina e esta intervenção aumentou hiperplasia de adipócitos na prole masculina, mas não nas fêmeas.¹²

Feig et al.¹⁴ investigaram os efeitos da adição de metformina a um regime padrão de insulina na morbimortalidade neonatal destas gestantes. Neste estudo prospectivo, multicêntrico, internacional, randomizado, paralelo, duplamente mascarado, controlados por placebo, os autores selecionaram, aleatoriamente, gestantes com diabetes tipo 2 em 25 centros no Canadá e quatro na Austrália para receber metformina 1000 mg duas vezes ao dia ou placebo,

adicionado à insulina. As mulheres eram elegíveis se tivessem DT2, tomassem insulina, com uma gestação única viável, entre 6 e 22 semanas mais 6 dias de gestação. Foram protocoladas a verificar a glicemia de jejum antes da primeira refeição do dia, antes da última refeição do dia e 2 h após cada refeição.

Nas visitas do estudo, a pressão arterial, o peso corporal, a tolerância ao medicamento, necessidade de hospitalização, alterações das doses de insulina e eventos graves de hipoglicemia foram controlados.

Entre 25 de maio de 2011 e 11 de outubro de 2018, 502 mulheres foram recrutadas, sendo 253 (50%) no grupo metformina e 249 (50%) no grupo placebo. Em comparação com as mulheres do grupo placebo, mulheres tratadas com metformina alcançaram melhor controle glicêmico, exigiram menos insulina, ganharam menos peso, e menos partos cesáreos foram realizados. Não encontraram diferença significativa entre os grupos nos distúrbios hipertensivos. Comparados com os do grupo placebo, os bebês expostos à metformina pesavam menos, com menor incidência de macrosomia, com medidas de adiposidade reduzidas.

O evento adverso mais comum relatado pelas gestantes foi gastrointestinal. Em resumo, encontramos vários benefícios glicêmicos maternos e adiposidade neonatal no grupo metformina. Juntamente com ganho de peso materno reduzido e dosagem de insulina estável com melhora do controle glicêmico.

O controle glicêmico inadequado em mulheres grávidas com DMG é justificado. Dados recentes apoiam fortemente sua ligação com a microbiota intestinal alterada. Por exemplo, a diminuição de *Sutterella*, *Bacteroides* e *Phascolarbacterium* estão positivamente correlacionados com a biossíntese de lipopolissacarídeos (LPS) em gestantes com DMG. A elevação das possibilidades patogênicas na queda da microbiota e LPS, bem como a redução de ácidos graxos de cadeia curta, podem prejudicar a integridade da barreira epitelial intestinal e induzir reações inflamatórias. Esses fatores regulam positivamente a expressão de marcadores pró-inflamatórios e suprimir a expressão de marcadores anti-inflamatórios.²

A *Sutterella* está positivamente correlacionada com níveis de proteína C-reativa. Além disso, a disbiose da microbiota intestinal está ligada à superprodução de espécies de estresse oxidativo (ROS), peroxidação lipídica elevada e marcadores de estresse oxidativo, além da redução dos marcadores antioxidantes. A inflamação, as reações de estresse oxidativo e vias metabólicas estão associadas à resistência à insulina, e pode explicar o metabolismo anormal de lipídios e glicose em grávidas.²

Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados adequadamente conferem benefício para a saúde do hospedeiro”. Certamente, os efeitos

probióticos podem ser influenciados por vários fatores, incluindo estilo de vida e ingestão alimentar.²

Hasain et al.² realizaram metanálise com objetivo resumir os efeitos dos probióticos no DMG, com foco na intervenção no estilo de vida além de resultados metabólicos, inflamatórios, do estresse oxidativo na gravidez. Envolveram 10 ensaios controlados randomizados, com 594 participantes. A metanálise indicou que a suplementação de probióticos reduziu a glicemia de jejum em 3,10 mg/dL. Os probióticos também reduziram o nível de marcadores inflamatórios (proteína C reativa de alta sensibilidade, interleucina-6, fator de necrose tumoral- α e malondialdeído), incidência de macrosomia e hospitalização do recém-nascido. Os autores admitiram a sugestão que os probióticos podem ter efeitos positivos no metabolismo, inflamação, estresse oxidativo e desfechos neonatais em mulheres com DMG. Estudos futuros são necessários em uma escala maior para determinar o significado clínico.

Como a utilização dos probióticos ainda deixa a literatura dividida na sua indicação no DMG, consultamos artigo de Okesene-Gafa et al.¹⁵ que pautaram seus estudos na avaliação da segurança e eficácia de probióticos no tratamento de mulheres com DMG nos resultados infantis.

Os autores propuseram uma metanálise com apoio de ensaios controlados randomizados (ECRs) comparando o uso de probióticos versus placebo/tratamento padrão para o tratamento do DMG. Os principais resultados em ECRs (695 gestantes com DMG) quando comparados com probióticos versus placebo foram identificados.

O ensaio não mostrou certeza se os probióticos têm algum efeito em comparação com placebo em distúrbios hipertensivos de gravidez, (RR = 1,50, intervalo de confiança de 95% 0,64 a 3,53) e cesarianas (RR = 0,64, IC 95% 0,30 a 1,35). Não houve conclusão se os probióticos têm algum efeito, quando comparados ao placebo, na indução do trabalho de parto (RR = 1,33, IC 95% 0,74 a 2,37). Para outros desfechos maternos secundários, não existem diferenças entre os probióticos e placebo, com hemorragia pós-parto; ganho de peso a gravidez e total ganho de peso gestacional; glicemia de jejum ou necessidade de farmacoterapia extra (insulina). Os probióticos parecem estar associados a uma ligeira redução nos triglicerídeos e no colesterol total.

No entanto, o grupo com probióticos, em comparação com o placebo, houve evidência de redução nos marcadores de resistência à insulina e secreção de insulina. Os probióticos foram associados a pequenos benefícios nos biomarcadores inflamatórios relevantes como a proteína C reativa , a interleucina 6 (IL-6) e o marcador de malondialdeído de estresse oxidativo.¹⁵

Em relação a prole destas pacientes, não aconteceram diferenças significativas entre

probióticos e placebo, no risco de macrossomia (RR = 0,73, IC 95% 0,35 a 1,52) ou hipoglicemia infantil (RR = 0,85, IC 95% 0,39 a 1,84). Nenhum estudo relatou diferenças nos desfechos primários como mortalidade perinatal (fetal/neonatal) ou deficiência neurossensorial. Houve evidência de uma redução na hiperbilirrubinemia infantil com probióticos em comparação com placebo.

Mesmo não havendo nenhum evento adverso relatado por qualquer um dos ensaios, os autores concluem que ainda faltam evidências robustas que indiquem o uso, como rotina, dos probióticos no DMG.¹⁵

4.4 AVANÇOS NO ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL

Uma das principais formas de acompanhamento da gestante com DMG, em tempos de pandemia pelo SARS COVID 19, foi a utilização da telemedicina utilizando o modelo digital DiabCare Tirol. Moazen et al.¹⁶ acompanharam 27 pacientes com que aderiram ao programa em ambulatório de diabetes no Tirol, Áustria durante o ano de 2020.

A análise dos resultados das pacientes foi usada para examinar os efeitos do cuidado integrado que envolvia o suporte de telemonitoramento, e comparou-os com os resultados com alguns ensaios clínicos controlados com consultas presenciais. A viabilidade do modelo de tratamento digital foi confirmada na prática, pois a tendência a análise dos 27 pacientes com DMG envolvidos mostrou um controle glicêmico significativamente melhorado. Os benefícios do telemonitoramento com cuidados integrados de apoio à terapia convencional não podem ser dispensados, principalmente em tempos de pandemia. Os autores incentivaram a continuidade desta estratégia em período pós-pandêmico, necessitando ainda de um número maior de pacientes para que a eficácia seja atingida.

Os resultados mostram uma melhor monitorização dos níveis glicêmicos no grupo acompanhado pelo telefone. A incidência de baixo peso, macrossomia, prematuridade, rotura prematura de membranas, hemorragia pós cesariana, asfixia perinatal, malformações e admissão em unidade terciária perinatal, não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. A conclusão deste ensaio permite valorizar o monitoramento à distância das pacientes com DGM, apesar de se mostrar tão eficiente quanto ao modelo tradicional, necessita de uma amostra mais encorpada para reforçar esta observação.

Embora os especialistas recomendem a triagem universal para diabetes gestacional, não há consenso sobre qual das duas abordagens de triagem recomendadas deve ser usada. O método mais aceito na atualidade é a valorização da glicemia de jejum, em qualquer momento da gestação, onde o valor maior ou igual a 92mg% é considerado positivo para o prognóstico

do DMG.

Hillier et al.¹⁸, entretanto, realizaram um estudo randomizado comparando a triagem em uma etapa (ou seja, um teste de tolerância à glicose no qual o nível de glicose no sangue foi obtido após a administração oral de 75 g carga de glicose no estado de jejum) com triagem em duas etapas (um teste de desafio de glicose no qual o sangue o nível de glicose foi obtido após a administração oral de uma carga de glicose de 50 g sem jejum, seguido, se positivo, por um teste oral de tolerância à glicose com uma carga de glicose de 100 g em jejum em todas as gestantes atendidas.

Os resultados do estudo comparativo envolveram 23.792 mulheres de forma randomizada. Um total de 66% das mulheres no grupo de uma etapa e 92% das do grupo de duas etapas aderiram à triagem. O diabetes gestacional foi diagnosticado em 16,5% das mulheres designadas para o tratamento de uma etapa e em 8,5% dos atribuídos à abordagem em duas etapas (risco relativo não ajustado, 1,94; intervalo de confiança de 97,5% [IC], 1,79 a 2,11). As respectivas incidências dos desfechos primários foram os seguintes: bebês grandes para a idade gestacional, 8,9% e 9,2% (RR = 0,95; 97,5% CI, 0,87 a 1,05); resultado composto perinatal, 3,1% e 3,0% (RR = 1,04; 97,5% CI, 0,88 a 1,23); hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, 13,6% e 13,5% (RR = 1,00; 97,5% CI, 0,93 a 1,08); e cesariana primária, 24,0% e 24,6% (RR = 0,98; IC 97,5%, 0,93 a 1,02). Apesar de mais diagnósticos de diabetes gestacional com a abordagem em uma etapa do que com a abordagem de duas etapas, não houve diferenças significativas entre os grupos nos riscos dos desfechos primários relacionados a complicações perinatais e maternas.¹⁸

4.5 ATUAÇÃO APÓS O PARTO

Na Escócia, a maioria das mulheres recebe cuidados de saúde do Serviço Nacional de Saúde (NHS), que é financiado pelo governo.³ Mulheres que são diagnosticadas com DMG são encaminhadas, após o parto, ao médico de família para uma dosagem da hemoglobina glicada com 13 semanas, embora inicialmente nem todas as mulheres compareçam. Em seguida são agendadas 11 visitas domiciliares (*Universal Health Visiting Pathway*), sendo oito no primeiro ano de vida e três entre 13 meses e 3 a 5 anos.³

Evans et al.³ com a finalidade de avaliar este modelo de acompanhamento pós-parto, realizaram estudo, na Escócia, através entrevistas com dois visitantes de saúde, três enfermeiras, dois médicos generalistas, dois consultores de diabetes e dois obstetras. Os resultados mostraram amplo apoio de todos participantes e consenso geral de que estes visitantes seriam fundamentais. Em relação ao tempo, visitas posteriores cerca de 6 a 8 meses após o parto foram

consideradas mais adequadas.

Outra proposta para o período pós-parto vem da revisão de Whelan et al.¹⁹ que partiram do dado que até 70% dos pacientes diagnosticados com DMG irão desenvolver diabetes tipo 2 ao longo de suas vidas. Mitigar essa progressão no pós-parto, quando as pacientes já estão conectadas aos cuidados médicos rotineiros, é essencial para otimizar a saúde ao longo da vida das pacientes. Tanto a modificação do estilo de vida quanto a metformina foram investigados como opções para reduzir o risco de diabetes tipo 2 em pacientes com história de DMG.

O modelo atual para testes pós-parto e cuidados de pacientes com DMG mostrou ter baixas taxas de aceitação. Da mesma forma, intervir com a modificação do estilo de vida no pós-parto não resultou em redução significativa do risco de diabetes em estudos prospectivos. Os autores, após esta revisão, e baseados em grandes estudos prospectivos indicaram que a metformina pode ser uma adição útil às modificações do estilo de vida para prevenir a progressão para diabetes. Concordam que estudos adicionais são necessários para determinar quais indivíduos com DMG são mais prováveis de se beneficiar deste medicamento.¹⁹

Greiner et al.⁴ afirmaram que na região densamente povoada do Reno do Norte (Alemanha), aproximadamente 40% das mulheres com DMG atendidas em consultórios especializados, compareça à consulta pós-parto. A percentagem de participação na triagem de diabetes 6-12 semanas após o parto difere amplamente (6%–100%, mediana de 48%), presumivelmente devido a diferentes estratégias de agendamento, por exemplo, marcação digital ou no momento da alta.

Um estudo multicêntrico de três clínicas alemãs com serviços especializados em diabetes e gravidez mostram 51% de participação no pós-tratamento do DMG em geral. No entanto, os autores relatam grandes diferenças entre os centros, que pode ser devido à composição da população, bem como às diferenças no ambiente de cuidado. Embora os autores não saibam a proporção de mulheres na Alemanha que fazem exames entre 6–12 semanas após o parto com outros profissionais de saúde, os autores assumem que taxa de participação no teste de glicose pós-parto é menor em todo o país em comparação com as taxas de registro durante o pré-natal.

Mas a principal preocupação que devemos ter no futuro das pacientes que cursaram com um DMG, do período pós-parto em diante, são as taxas de progressão para diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Com esta finalidade Vounzoulaki et al.²⁰ publicaram importante revisão sistemática e meta-análise com artigos selecionados de janeiro de 2000 e dezembro de 2019. O critério de inclusão foi acompanhamento pós-parto por pelo menos 12 meses, com 20 estudos que

envolveram 1.332.373 sujeitos (67.956 mulheres com GDM e 1 264 417 controles). O risco relativo geral para DM2 foi quase 10 vezes maior em mulheres com DMG anterior do que em controles saudáveis (RR = 9,51, IC de 95% 7,14 a 12,67, P <0,001).

Dentro populações de mulheres com DMG anterior, a incidência cumulativa de DM2 foi de 16,46% (IC 95% - 16,16% a 16,77%) em mulheres de etnia mista, 15,58% em uma população predominantemente não branca e 9,91% na população branca. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas entre os subgrupos (populações brancas versus mistas P=0,26; populações brancas versus não brancas P=0,54). As análises mostraram que o tamanho do efeito do estudo não foi significativamente associado à idade média do estudo, índice de massa corporal, ano de publicação e duração de acompanhamento.

Mulheres com história de DMG parecem ter um risco quase 10 vezes maior de desenvolver DM2 do que aquelas com gravidez normoglicêmica. A magnitude desse risco destaca a importância de intervir para prevenir o aparecimento de DM2, principalmente nos primeiros anos após gravidez.²⁰

5 DISCUSSÃO

Como citado anteriormente, o efeito anti-insulina do hormônio lactogênico placentário (hPL) aumenta os níveis de glicose no sangue materno, permitindo que o feto use a glicose como nutriente. Como o hPL é produzida pela placenta até o parto, as necessidades de insulina em pacientes com DMG geralmente aumenta, mas em situações de excessão, alguns casos podem cursar com uma diminuição desta necessidade insulínica. Kawarai et al.⁶ examinaram, retrospectivamente, dados de pacientes com DMG que receberam insulina e deram à luz entre abril de 2019 a março de 2020.

Em duas pacientes, cuja dosagem de insulina foi significativamente reduzida, desenvolveu-se uma síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas ou fígado gorduroso agudo da gravidez, com cesariana de emergência. Os autores sugerem que uma diminuição na necessidade de insulina em grávidas com DMG pode prever anormalidades maternas devido à disfunção placentária, como por exemplo uma pré-eclâmpsia grave.

Não podemos deixar de lado os aspectos emocionais que o DMG causa, não só na gestante, como no grupo familiar envolvido com estas pacientes. Parsons et al.²¹ publicaram uma metanálise de 16 estudos qualitativos, e encontraram dados significativos relacionados com mulheres com DMG, e que experimentaram sentimentos de choque, aborrecimento, negação, medo e culpa no diagnóstico, bem como uma perda de normalidade e controle pessoal.

Dos três estudos anteriores realizados no Reino Unido, dois incluíram participantes com etnia principalmente branca.²² Embora esses estudos fossem localmente representativos, não refletem a população geral de DMG, que tem predominância de mulheres de origem asiática, negra e africana e caribenha.²¹

Há falta de informação sobre os desfechos materno-fetais em pacientes com DMG e concomitante COVID-19. Porém, Violante-Cumpa et al.⁵ apresentaram o caso de uma primigesta com 20 anos com DMG e COVID-19.

A paciente foi avaliada em uma unidade básica de saúde com queixa de tosse de 6 dias de evolução. Ela foi por causa de uma hiperglicemia. A paciente tinha histórico médico de obesidade (IMC de 31,6 kg/m na concepção), com 30 semanas de gestação, trazendo já o diagnóstico do DMG na 27ª semana de gestação com IMC de 34,8 kg/m no momento da avaliação. A paciente foi tratada com insulina NPH 20 UI duas vezes ao dia com baixa adesão e sem automonitoramento da glicemia por razões econômicas. Seus sinais vitais foram normais e ela não precisou de oxigênio suplementar; no entanto, o que foi notável foi acantose no dorso e nas faces laterais do pescoço e na virilha. Havia dados clínicos de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo etc). Neste momento a glicemia foi de 203 mg% e glicosúria de 500 mg/dL. Tendo em vista seus sintomas respiratórios, um teste de PCR SARS-CoV-2 foi positivo. Iniciou-se jejum e esquema basal plus com dose de 20 UI de insulina NPH e betametasona para maturação pulmonar fetal (12 mg por via intramuscular).

O feto foi monitorado com cardiocotografia (CTG). Após 10 h, o feto apresentou sinais de sofrimento fetal no CTG, sendo realizada uma cesariana. O recém-nascido pesou 2.630 g (P > 97%) com Apgar de 1/3. O recém-nascido foi então transferido para o UTI neonatal, onde foi testado para SARS-CoV2 com resultado negativo. O recém-nascido persistiu hipotenso e acidótico e faleceu três dias após o parto. O esquema de insulina foi alterado para NPH 10 UI, mas dois dias após o parto, ela teve dois episódios de hipoglicemia assintomática (65 mg/dl e 62 mg/dl). Decidiu-se suspender o esquema basal de insulina e continuar o monitoramento da glicose sem terapia adicional de insulina. A paciente ficou isolado por cinco dias no hospital sem suplementação oxigênio e nenhum sinal de desconforto respiratório. Ela recebeu alta com a indicação de continuar em casa isolamento e foi agendado para um teste oral de tolerância à glicose e acompanhamento em 8 semanas.

À medida que a pandemia evoluiu, esses casos podem estar associados a resultados negativos em certos grupos de alto risco. A prevalência de COVID-19 em gestantes varia com a série, com taxa global de 10% (7–14%). Como a prevalência de DMG varia entre 7,5 e 11,6% nas grandes séries de casos, a literatura ainda se resume a relatos de casos ou pequenas séries

de casos.⁵

Mesmo assim podemos observar um risco aumentado de hospitalização (5,4 vezes), ventilação (1,7 vezes) e internação na UTI (1,5 vezes), mas não houve diferença em relação à mortalidade. A presença de idade mais avançada (>35 anos) e comorbidades (obesidade, hipertensão crônica e pré-eclâmpsia) são fatores de risco associados a uma apresentação clínica mais grave de COVID-19 em gravidez com pior prognóstico materno-fetal, como parto prematuro, sofrimento fetal e parto cesáreo. No caso relatado acima não houve transmissão vertical e o recém-nascido faleceu por anomalia cardíaca.⁵

Mas uma grande polêmica foi causada pelo artigo de Pillay et al.²³ sobre a validade de rastreamento universal para DMG. O objetivo da comunicação foi atualizar a revisão de 2012 sobre rastreamento do DMG nos Estados Unidos da América.

Um total de 76 estudos foram incluídos: 18 ensaios clínicos randomizados (RCTs) com 31 241 pacientes, 2 estudos de intervenção não randomizados com 190 pacientes, 56 estudos observacionais com 261.678 pacientes. Em 5 RCTs (n = 25.772), com triagem em uma etapa versus triagem de 2 etapas foi significativamente associada com aumento da probabilidade de DMG (11,5% vs 4,9%), mas sem melhores resultados de saúde. Testes de glicemia de jejum com pontos de corte de 85 e 92 mg/dL tiveram sensibilidades de 88% e 81% e especificidades de 73% e 82%, respectivamente.

Em relação a decisão de tratar ou não, não houve nenhuma divergência com tudo que se aceita na atualidade. O tratamento foi significativamente associado à diminuição do risco de partos cesáreos (RR = 0,70 [IC 95%, 0,54-0,91]); distocia do ombro (RR = 0,42 [IC 95%, 0,23-0,77]); macrossomia (RR, 0,53 [IC 95%, 0,41-0,68]); grande para idade gestacional (RR, 0,56 [IC 95%, 0,47-0,66]); lesões no nascimento (RR = 0,33 [IC 95%, 0,11- 0,99]); e internações na unidade de terapia intensiva neonatal (RR = 0,73 [IC 95%, 0,53-0,99]).

Os autores contestam a certeza da necessidade de rastreamento universal, afirmando que evidências diretas sobre rastreamento versus ausência de rastreamento permanecem ainda limitadas. No entanto foram incisivos em afirmar que após 24 semanas de gestação, o tratamento do diabetes gestacional foi significativamente associado à melhora dos resultados em saúde materna e perinatal.

6 CONCLUSÕES

Essa revisão de literatura permite evidenciar que incidência universal do diabetes gestacional vem crescendo com o passar das décadas, porém, apesar dessa crescente, é possível perceber que novos medicamentos estão ganhando espaço com bons resultados, como é o caso

da metformina e do inositol. As mudanças de vida e o exercício físico são fundamentais no controle do quadro, ainda que sejam de difícil adesão.

Se faz fundamental o acompanhamento no pós-parto, devendo ser considerado o acompanhamento a longo prazo, devido à relação do DMG com o diabetes tipo 2 no futuro das pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Mohan N, Banerjee A. Metabolic emergencies in pregnancy. *ClinMed*.2021;21(5):e438–e440.
2. Hasain Z, Aishah N, Roos C, Rahmat F, Mustapa M, Affendi R et al. Diet and Pre-Intervention Washout Modifies the Effects of Probiotics on Gestational Diabetes Mellitus: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*.202;13(9):3045
3. Evans JMM, Ireland AV, Cameron DM, Clarck KM, Eades CE. Postpartum opportunistic advice in primary care for women who have had gestational diabetes: a qualitative study of health care professionals' views. *BMC Fam Pract*.2021;22:209.
4. Greiner GG, Viehmann A, Linnenkamp U, Wilm S, Leve V, Neuenschwander : et al. Study protocol for a mixed methods exploratory investigation of aftercare services for gestational diabetes in women to develop a new patient-centred model in Germany: the GestDiNa_basic study. *BMJ Open*.2021;11(8):e046048.
5. Violante-Cumpa JR, Lavalle-Gonzalez FJ, Mancillas-Adame LG, Avila-Hipólito ED, Violante-Kumpa KA. Gestational diabetes mellitus and COVID-19, clinical characteristics and review of the literature. *Prim Care Diabetes*.2021;15(5):887–889.
6. Kawarai Y, Kaneko S, Kagimoto M, Ichii N, Kanimura, Saito K et al. Gestational Diabetes Mellitus Complicated by Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count After Decreased Need for Insulin: 2 Cases. *Am J Case Rep*. 2021; 22: e933460-1–e933460-
7. Wang D, Wang H, Li M, Zhao R, Chemerin levels and its genetic variants are associated with Gestational diabetes mellitus: A hospital-based study in a Chinese cohort. *Gene*.2022;807:Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145888>
8. Garces MF, Ariel ES, Ruiz-Parra I, Rubio-Romero JA, Angel-Muller E, Suarez MA et al. Serum chemerin levels during normal human pregnancy. *Peptides*.2013;42:138-43
9. Mussa J, Brazeau AS, Peters T, Dahhou M, Sanmartin C, Ross N et al. Associations of overweight and gestational diabetes mellitus with free sugars from solid and liquid sources: cross-sectional and nested case-control analyses. *BMC Public Health*.2021;21: Disponível em <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12000-3>
10. Alwash SM, McIntyre HD, Mamun A. The association of general obesity, central obesity and visceral body fat with the risk of gestational diabetes mellitus: Evidence from a system review and meta-analysis. *Obesity Res Clin Practice*.2021;15(5):425-430.
11. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzari M et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19):Disponível em doi: 10.3390/ijms221910575.
12. Schoonejans JM, Blackmore HL, Ashmore TJ, Aiken CE, Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE et al. Maternal Metformin Intervention during Obese Glucose-Intolerant Pregnancy Affects Adiposity in Young Adult Mouse Offspring in a Sex Specific Manner. *Int J Mol*

Sci.2021;22(15):8104.

13. Cesta CE, Cohen JM, Pazzagli L, Bateman BT, Bröms G, Einarsdóttir K et al. Antidiabetic medication use during pregnancy: An international utilization study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7:e000759.
14. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*.2020;8(10):834-844.
15. Okesene-Gafa KAM, Moore AE, Jordan V, McCowan L, Crowter CA. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being Monitoring Editor: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. *Cochrane Database Syst Rev*.2020;2020(6): Disponível em doi: 10.1002/14651858.CD012970.pub2
16. Moazen G, Pfeifer B, Loid A, Kastner P, Ciardi C.. The Effectiveness of Telemedical Monitoring Program DiabCare Tirol for Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Stud Health Technol Inform*.2021;285:205-210.
17. Huan F, Hu H, Zhang S, Li L, Zhang L, Chen X et al. Effect of mobile health for standardized management on women with gestational diabetes mellitus. *Acta Acad Me Sin*.2021;43(4):551-7.
18. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KH, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *N Engl J Med*. 2021;384(10):895-904.
19. Whelan AR, Ayala NK, Werner EF. Postpartum Use of Weight Loss and Metformin for the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: a Review of the Evidence. *Curr Diab Rep*.2021 ;21(10):37.
20. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*.2020;369: Disponível em doi: 10.1136/bmj.m136
21. Parsons J, Sparrow K, Ismail K, Hunt K, Rogers H, Forbes A. Experiences of gestational diabetes and gestational diabetes care: a focus group and interview study. *BMC Pregnancy Childb*.2018;18: Disponível em DOI 10.1186/s12884-018-1657-9.
22. Lie M, Hayes L, Lewis-Barned N, May C, White M, Bell R. Preventing type 2 diabetes after gestational diabetes: women's experiences and implications for diabetes prevention interventions. *Diabet Med*. 2013;30(8):986–93..
23. Pillay J, Donovan L, Guitard S, Zakher B, Gates M, Gates A et al. Screening for Gestational Diabetes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*.2021;326(6):539-562.