

# Ginecologia e Obstetrícia

Edição 12

## Capítulo 16

### MANEJO CLÍNICO DA DIABETES GESTACIONAL: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E CONDUTA

ISABELA ASSIS ROMANHOLO<sup>1</sup>  
JÚLIA SILVA SOUZA<sup>1</sup>  
LETÍCIA JEBER MARRA<sup>1</sup>  
LUIZA IANNOTTA GUERRA<sup>1</sup>

1. Discente – Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

**Palavras Chave:** Diabetes Mellitus; Gestacional; Complicações na Gravidez.

## INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma das principais comorbidades relacionadas ao período gestacional, sendo a doença metabólica mais comum, podendo afetar até 25% das mulheres, e se refere à intolerância à glicose de início durante a gravidez (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2017).

A DMG é uma doença crônica muito prevalente na gravidez, que prejudica a saúde de muitas mulheres a níveis mundiais e se dá devido a um quadro de hiperglicemia detectado pela primeira vez durante a gravidez. Com a grande incidência da obesidade mundialmente, o número de mulheres grávidas diagnosticadas como tendo diabetes mellitus gestacional está cada vez maior e estas têm maior risco de desenvolverem uma série de complicações na gravidez. A quantificação do risco ou probabilidade de possíveis resultados maléficos na gravidez é necessária para prevenção, avaliação dos riscos e educação/orientação da paciente (YE *et al.*, 2022).

Quanto a sua fisiopatologia, a DMG relaciona-se ao estado de resistência insulínica que acontece naturalmente durante a gestação, entretanto mudanças nos mecanismos de controle da glicemia e no consumo de glicose do feto podem levar ao adoecimento da mãe. Atualmente, sabe-se que há fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento dessa patologia, como idade mais avançada, sobrepeso, histórico familiar positivo para DM em parentes de primeiro grau, antecedentes pessoais de alterações metabólicas como hipertensão e síndrome dos ovários policísticos, além de antecedentes obstétricos como DMG em uma gravidez anterior (PLOWS *et al.*, 2018).

No que se refere à epidemiologia, o Brasil representa o quarto país com maior prevalência de DM na população adulta, sendo a incidência de DMG de 18%, tornando esse um grave problema de saúde pública e que impacta significativamente a vida dessas mães e seus filhos. Já no âmbito internacional, a prevalência da doença está aumentando devido a diferentes fatores, incluindo o aumento da obesidade em mulheres em idade reprodutiva e o aumento da idade materna (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2017).

O manejo da DMG consiste no controle das glicemias da mãe, cujos valores devem ter como meta glicemias pré-prandiais entre 65-95 mg/dL, 1h pós-prandial < 140 mg/dL e 2h pós-prandial < 120 mg/dL. Vale destacar ainda que, por estar sujeita às alterações hematológicas próprias da gestação, não estão estabelecidos valores de referência para HbA1c de acordo com cada trimestre gestacional (ZAJDENVERG *et al.*, 2021).

Vale destacar ainda que, por estar sujeita às alterações hematológicas próprias da gestação, não estão estabelecidos valores de referência para HbA1c de acordo com cada trimestre gestacional (ZAJDENVERG *et al.*, 2021).

Assim, o tratamento da DMG envolve intervenções farmacológicas e comportamentais. Nesse sentido, há indicação de dieta equilibrada, com redução de alimentos de alto índice glicêmico, além da prática de atividades físicas leves a moderadas durante o período gestacional. Quando as metas glicêmicas não são alcançadas mediante tais intervenções, o tratamento farmacológico de primeira linha é feito através da aplicação de insulina, enquanto o uso de antidiabéticos orais, como a metformina, é controverso, pois faltam dados sobre os resultados em longo prazo (GRIFFITH *et al.*, 2020).

## Fatores de risco

A DMG é uma doença de interesse público por diversos fatores, que incluem, primariamente, a gravidade do seu impacto na vida da mãe e do bebê, tanto durante a gravidez quanto posteriormente, e também sua ampla incidência. Nesse contexto, é muito valioso que se invista na prevenção, ao invés da remediação, e isso demanda um conhecimento adequado dos diversos fatores de risco relacionados a essa patologia (FEBRASGO, 2019).

Assim como os outros tipos de Diabetes Mellitus, a DMG é uma doença de substrato metabólico, e, sendo assim, alguns de seus fatores de risco também estão relacionados a essas alterações (FEBRASGO, 2019), incluindo história pregressa de: hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 5,7\%$ , síndrome dos ovários policísticos (SOP), hipertrigliceridemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), acantose nigricans, sobrepeso/obesidade - índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , uso de medicamentos hiperglicemiantes (ex: corticosteroides, antipsicóticos atípicos, diuréticos tiazídicos em altas doses, entre outros) (FEBRASGO, 2019).

Além dos antecedentes metabólicos, dados da história obstétrica da paciente também são importantes e algumas condições pregressas também são consideradas fatores de risco, como: duas ou mais perdas gestacionais prévias, diabetes gestacional, polidrâmnio, macrosomia (recém-nascido anterior com peso  $\geq 4.000 \text{ g}$ ), óbito fetal/neonatal sem causa determinada, malformação fetal (FEBRASGO, 2019).

Outros fatores de risco incluem gestação em idade avançada, visto que a incidência de DMG aumenta progressivamente de acordo com a idade da paciente, e história familiar positiva (em parentes de primeiro grau) para diabetes mellitus, explicado pela alta carga genética intrínseca a essa (FEBRASGO, 2019).

No geral, observando-se os mais variados fatores de risco clínicos, pode-se afirmar que o DMG prévio e o histórico familiar de diabetes parecem ser os fatores de risco clínicos mais fortes para o DMG. A etnia, a idade materna mais elevada e o IMC também estão fortemente ligados ao desenvolvimento de DMG.

Cada um desses fatores de risco está direto ou indiretamente associado ao comprometimento da função das células  $\beta$  e/ou à sensibilidade à insulina. Por exemplo, o excesso de peso e a obesidade estão intrinsecamente ligados à ingestão prolongada e excessiva de calorias, o que sobrecarrega a produção de insulina pelas células  $\beta$  e as vias de sinalização da insulina (PLOWS *et al.*, 2018).

## Fisiopatologia

A DMG está intrinsecamente relacionada ao mecanismo de resistência insulínica. A resistência à insulina ocorre quando as células não respondem de forma apropriada à insulina. A nível molecular, a resistência à insulina é ligada a uma falha na sinalização da insulina, que acarreta na translocação inadequada do transportador de glicose 4 (GLUT4) na membrana plasmática – o transportador responsável por realizar o transporte transmembrana da glicose para dentro da célula, para que seja usada como energia. Assim, a taxa de captação de glicose estimulada pela insulina é diminuída em torno de 54% no DMG quando comparada com uma gravidez normal (PLOWS *et al.*, 2018).

A gravidez está, naturalmente, associada a alterações na fisiologia glicêmica. Ocorre um aumento progressivo na resistência à insulina, devido ao aumento dos hormônios placentários circulantes - hormônio do crescimento, hormônio liberador de corticotrofina, lactogênio placentário humano, prolactina, estrogênio e progesterona (SWEETING *et al.*, 2022).

Além disso, o aumento da adiposidade materna, principalmente no início da gravidez, também estimula a resistência à insulina. Há também um aumento nos níveis maternos de ácidos graxos livres, o que também interfere na resistência insulínica materna, inibindo a captação materna de glicose e aumentando a gliconeogênese hepática (SWEETING *et al.*, 2022).

A resistência insulínica é acompanhada por aumento da secreção de insulina, que ocorre na gravidez, entretanto a produção materna de insulina pelas células  $\beta$  não consegue compensar o aumento progressivo da resistência à insulina durante a gravidez (SWEETING *et al.*, 2022).

A glicose materna passa por via transplacentária para o feto, e a eficácia desse transporte depende do gradiente de concentração entre o feto e os níveis de glicose materna. Na parte final da gravidez, o feto necessita de quantidade crescente de glicose materna para o seu desenvolvimento, o que leva a uma diminuição dos níveis de glicose materna. Para manter o gradiente de concentração de glicose através da placenta entre a mãe e o feto, a resistência materna à insulina e a produção hepática de glicose aumentam, por sua vez, as células  $\beta$  aumentam a secreção de insulina para evitar a entrega excessiva de glicose ao feto (LENDE & RIJHSINGHANI, 2020).

Descobriu-se também que a obesidade, o DM tipo 2 e a DMG estão associados a um número aumentado de macrófagos residentes do tecido adiposo, que são responsáveis por secretar citocinas pró-inflamatórias, quais sejam TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . A importância de um estado inflamatório de baixo grau na patogênese da resistência à insulina tornou-se recentemente aparente. As citocinas pró-inflamatórias prejudicam a sinalização da insulina e inibem a liberação de insulina das células  $\beta$ , contribuindo, assim, para o aumento da resistência insulínica (PLOWS *et al.*, 2018).

## Sinais e sintomas

Muitas vezes a DMG pode ser uma doença assintomática ou oligossintomática, o que justifica os protocolos de rastreio instituídos para todas as gestantes (ACOG, 2018).

Os possíveis sinais e sintomas são muito semelhantes aos que caracterizam a diabetes não estacional, relacionados à resistência insulínica ao estado hiperglicêmico, e incluem: hiperfagia, polidipsia, poliúria, cefaleia, fadiga, xerostomia, perda ponderal, aumento da incidência de ITUs, principalmente candidíase (ACOG, 2018).

## Complicações maternas e fetais

O diabetes gestacional tem um forte impacto para a mãe e para o bebê. Para as mulheres, o principal fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2 e da síndrome metabólica é o antecedente obstétrico de DMG. Assim, a hiperglicemia durante o ciclo gravídico-puerperal constitui um relevante problema da atualidade, não só pelo risco de desenvolvimento de complicações perinatais, como também de doenças futuras, e pelo aumento de sua prevalência, que segue o grande aumento de casos de obesidade, que tem sido observada mundialmente (FEBRASGO, 2019).

O DMG aumenta o risco do desenvolvimento de vários problemas na saúde materna a curto e longo prazo. O DMG está associado à depressão pré-natal e a complicações adicionais na gravidez - incluindo parto prematuro, pré-eclâmpsia e, em muitos casos, é necessária a realização de cesariana. Além disso, aproximadamente 60% das mulheres com histórico de DMG desenvolvem DM tipo 2 mais tardiamente e cada gravidez adicional também aumenta três vezes o risco de desenvolvimento tardio de DM tipo 2 em mulheres com histórico de DMG. Algumas evidências emergentes também sugerem

que a vasculatura de mulheres com caso prévio de DMG fica permanentemente alterada, o que pode levar ao aparecimento de doenças cardiovasculares (DCV) (PLOWS *et al.*, 2018).

O DMG também apresenta consequências de curto e longo prazo para a criança. O aumento no transporte placentário de glicose, aminoácidos e ácidos graxos estimula a produção endógena de insulina e IGF-1 pelo feto, o que pode acarretar em um crescimento intrauterino excessivo, muitas vezes resultando em macrosomia no nascimento, que pode ser fator de risco para a distócia de ombro. Ademais, a hiperinsulinemia no bebê pode gerar um estresse nas células  $\beta$  pancreáticas que estão em desenvolvimento na criança, contribuindo para a sua disfunção e aumento da resistência insulínica. Existem também evidências de que o DMG aumenta o risco de natimorto. Por fim, a longo prazo, os bebês nascidos de gravidezes com DMG correm maior risco de desenvolvimento futuro de obesidade, DM tipo 2, DCV e outras comorbidades. Crianças nascidas de mães com DMG têm quase o dobro do risco de desenvolver obesidade infantil quando comparadas com mães não diabéticas (PLOWS *et al.*, 2018).

### Propedêutica e rastreio

No Brasil, a pesquisa do DM pode ocorrer na primeira consulta de pré-natal, podendo reduzir o risco de anomalias congênitas, além de alertar para a necessidade de rastreamento e tratamento das complicações crônicas do DM em

mulheres que desconheciam o diagnóstico (ZAJDENVERG *et al.*, 2022).

Nesse período, pode haver a definição de DM diagnosticado na gestação (*overt diabetes*). O diagnóstico é constatado em mulheres que apresentem glicohemoglobina no primeiro trimestre com valores que atinjam critério para DM fora da gestação ( $\geq 6,5\%$ ) (ZAJDENVERG *et al.*, 2022).

A forma mais prevalente de hiperglicemia na gestação é o DMG, portanto, todas as gestantes devem ter acesso ao melhor método diagnóstico de acordo com a capacidade da região, que varia com a disponibilidade financeira e técnica. Diante desse contexto, há duas possibilidades de estratégia diagnóstica (FEBRASGO, 2019):

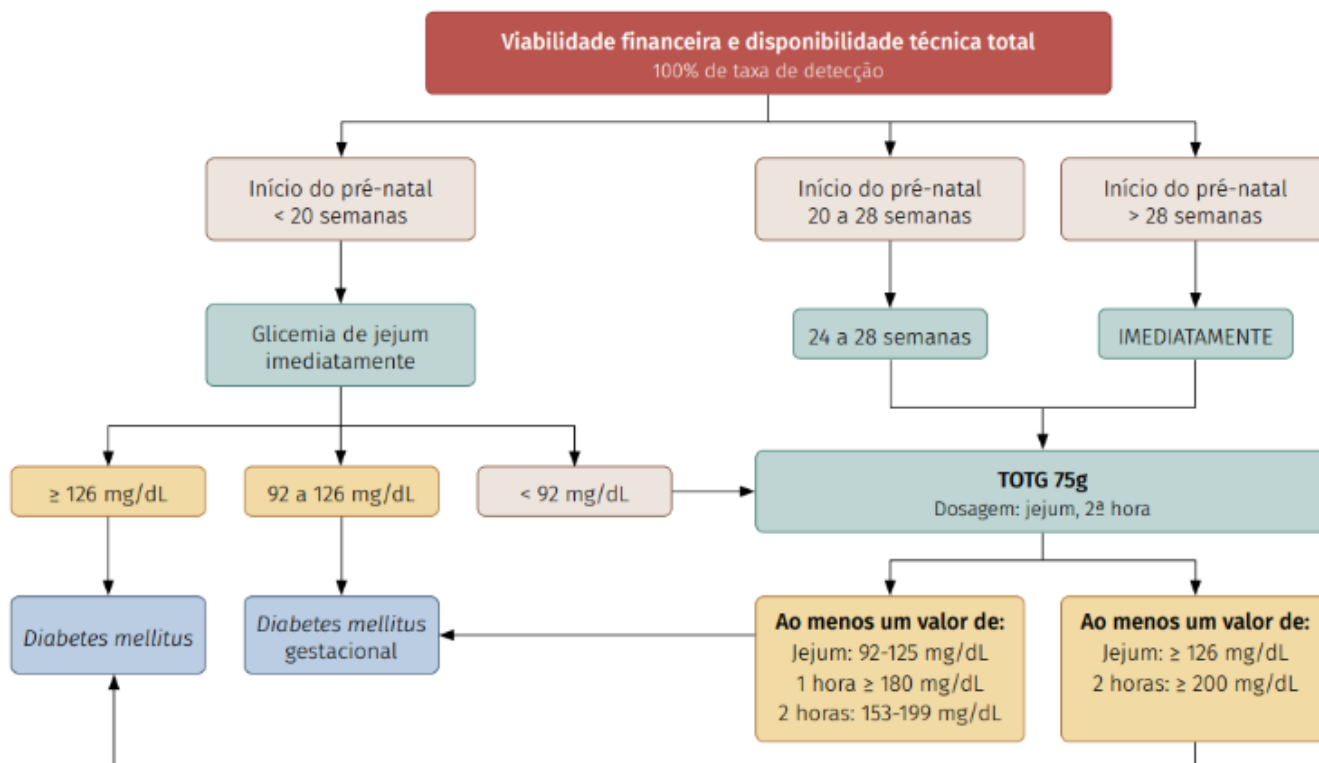
- Viabilidade financeira e disponibilidade técnica total

Realizar a glicemia de jejum até as 20 semanas de gestação. Se o resultado apresentar valores  $< 92$  mg/dL, realizar o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g de glicose de 24 a 28 semanas de gestação. Caso o pré-natal tenha início tardio, realizar apenas o TOTG (**Figura 16.1**) (FEBRASGO, 2019).

- Viabilidade financeira e disponibilidade técnica parcial

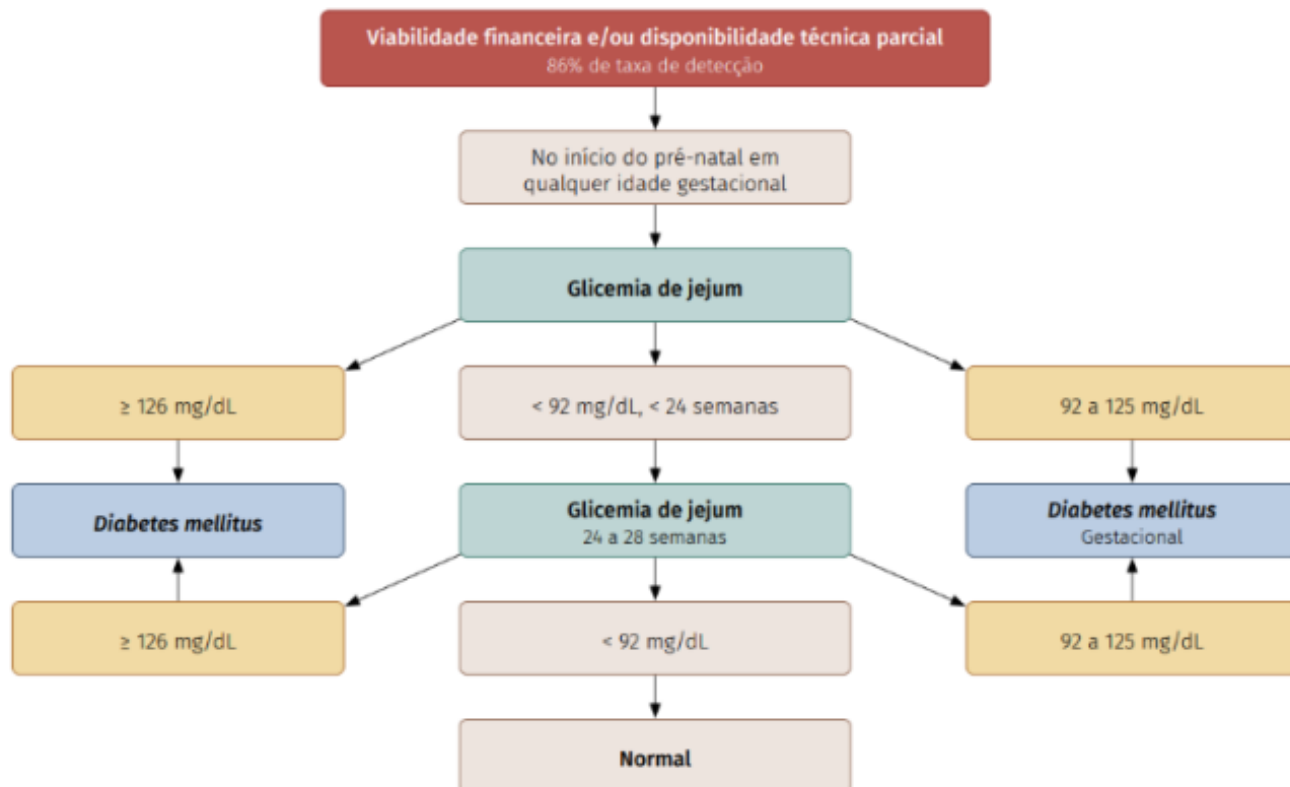
Realizar a glicemia de jejum no início do pré-natal. Se for realizado antes de 24 semanas de gestação e o valor for inferior a 92 mg/dL, repetir a glicemia de jejum de 24 a 28 semanas de gestação (**Figura 16.2**) (FEBRASGO, 2019).

Figura 16.1. Diagnóstico de DMG em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total



Fonte: FEBRASGO, 2019

Figura 16.2. Diagnóstico de DMG em situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial



Fonte: FEBRASGO, 2019.

A maior parte das mulheres que desenvolvem DMG tende a ter a tolerância à glicose normalizada. Idealmente, seis semanas após o parto deve ser realizado o TOTG com 75 g de glicose para o diagnóstico de diabetes após a gestação (padrão ouro) naquelas que apresentaram a DMG (FEMINA, 2019).

## Prevenção

O excesso de peso e obesidade entre a população adulta, à níveis mundiais, têm índices muito altos - aproximadamente 59,6% e 20,8%, respectivamente. Estima-se que a maioria dos casos de DM sejam atribuíveis à obesidade, cujas causas são multifatoriais e relacionadas à uma alimentação desbalanceada e ao sedentarismo. Pode-se observar nos últimos anos o aumento crescente do consumo de alimentos ultraprocessados, em especial bebidas açucaradas, cujo consumo tem se mostrado associado ao desenvolvimento do excesso de peso e DM. Sendo assim, os principais fatores relacionados à prevenção do DM gestacional, são a combinação de dieta e exercícios físicos, que podem ter impacto significativo na diminuição da glicemia e evitar o ganho de peso excessivo na gravidez (GRIFFITH *et al.*, 2020).

## Tratamento

O tratamento é composto por alguns pilares importantes, como a aferição dos níveis de glicemia diariamente, a terapia nutricional médica adequada, a prática de exercícios físicos e a terapia farmacológica. A terapia nutricional médica deve ser adotada para todas as mulheres com DMG e é importante salientar que de 80% a 90% das mulheres conseguem atingir os alvos terapêuticos modificando os hábitos alimentares. Existem inúmeros benefícios com relação às alterações e intervenções no estilo de vida, como, por exemplo, a diminuição do risco de

macrossomia, a diminuição da adiposidade neonatal e o aumento da probabilidade de atingir metas de peso pós-parto. Neste cenário, as mulheres portadoras de diabetes gestacional, são aconselhadas, na maioria das vezes, a fazerem 3 refeições pequenas a moderadas e de 2 a 3 lanches equilibrados em carboidratos integrais, proteínas e gorduras insaturadas (SZMUILOWICZ *et al.*, 2019).

A atividade física moderada também compõe um dos pilares do tratamento. As mulheres com DMG devem fazer 30 minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada por pelo menos 5 dias por semana ou um mínimo de 150 minutos durante a semana (SZMUILOWICZ *et al.*, 2019).

A insulina tem sido tradicionalmente o tratamento de primeira escolha para o DMG se os níveis de glicose materna se mantiverem inalterados durante e após a terapia nutricional médica. Dependendo dos alvos, aproximadamente 50% das mulheres com DMG recebem terapia com insulina para manter a glicemia dentro dos padrões adequados, com uma combinação de insulina de ação intermediária à noite - se os níveis de glicemia em jejum estiverem aumentados - e insulina de ação rápida durante as refeições. Pode ser necessária também a aplicação de insulina diurna de ação intermediária para melhor controle da hiperglicemia antes pré e pós prandial (SWEETING *et al.*, 2022).

Pode ser adotada também a farmacoterapia oral, com glibenclamida ou metformina. A farmacoterapia oral está associada a uma melhor relação custo-eficácia e melhor adesão e aceitabilidade da paciente. Entretanto, existem controvérsias relacionadas à eficácia e à segurança, principalmente no longo prazo, e, portanto, a insulina é geralmente escolhida como farmacoterapia de primeira linha após mudanças no estilo de vida (SWEETING *et al.*, 2022).

### Avaliação pós-parto

Ainda que os níveis glicêmicos se normalizem rapidamente após o parto na maioria das gestantes que desenvolveram DMG, o risco de desenvolvimento de DM tipo 2 ou intolerância à glicose é alto. A incidência de diabetes entre mulheres com história prévia de DMG é significativa e varia de 3% a 65%. A reavaliação deve

ser feita, idealmente, seis semanas após o parto para todas as mulheres que tiveram DMG, utilizando-se os critérios adotados para mulheres não gestantes. A realização do TOTG com 75 g de glicose é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de diabetes após a gestação. O diagnóstico de DM, fora da gestação, é realizado, se a glicemia em jejum for  $\geq 126$  mg/dL ou 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose  $\geq 200$  mg/dL

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 190. Obstetrics & Gynecology, v. 131, n. 2, p. e49–e64, fev. 2018.

FEBRASGO - FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Femina. Diabetes gestacional. V. 47. n 11. 2019.

GRIFFITH, R. J. *et al.* Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews, 11 jun. 2020. Doi: 10.1002/14651858.CD012394.pub3

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. Doi: 10.3390/ijerph17249573.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Ministério da Saúde. Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, 2017.

PLOWS, J. *et al.* The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 11, 2018. Doi: 10.3390/ijms19113342

SWEETING, A. *et al.* A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. Endocrine Reviews, v. 43, n. 5, 18 jan. 2022. Doi: 10.1210/endrev/bnac003.

SZMUILOWICZ, E.D. *et al.* Gestational Diabetes Mellitus. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, v. 48, n. 3, p. 479–493, set. 2019. Doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.001.

YE, W. *et al.* Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ, v. 377, n. 377, p. e067946, 25 maio 2022. Doi: 10.1136/bmj-2021-067946.

ZAJDENVERG, L. *et al.* Planejamento, metas e monitorização do diabetes durante a gestação. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/planejamento-metas-e-monitorizacao-do-tratamento-do-diabetes-durante-a-gestacao/#:~:text=R8%20%2D%20%C3%89%20RECOMENDADO%20que%20gestantes>>. 2021. Acesso em: 22 abr 2024.

ZAJDENVERG, L. *et al.* Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-e-diagnostico-da-hiperglicemia-na-gestacao/>>. 2021. Acesso em: 22 abr 2024.