

GESTAÇÃO DIABETOGÊNICA E SUAS COMORBIDADES MATERNO-FETAL

DIABETOGENIC MANAGEMENT AND ITS MATERNAL-FETAL COMORBIDITIES

João Lucas Morais Olimpio*, Marcella Tavares Leite**, Odenir Bessa de Almeida***

(Fone da instituição)

RESUMO

Embora todo avanço nos conhecimentos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos do Diabetes, a gestação da mulher portadora dessa enfermidade ainda requer atenção especial devido as graves complicações, tanto para a mãe quanto para o feto, relacionadas diretamente com a elevação dos níveis glicêmicos além dos normais - hiperglicemia. O presente estudo teve como objetivo fazer um levantamento bibliográfico de artigos e trabalhos acadêmicos a cerca da gestação da mãe portadora de Diabetes Mellitus, seja Tipo 1, Tipo 2 ou Gestacional, relatando as comorbidades materno fetal decorrentes dessa patologia que acomete de 1 a 3% de todas as gestantes. No Brasil, a DMG ocorre em cerca de 7,6 (SUS) das gestações e no mundo compreendem de 1 a 14% de todas as gestações, dependendo da população estudada. Ao término da pesquisa ficou clara a importância do severo e adequado controle glicêmico e metabólico dessas gestantes, desde a concepção e durante todo o período pré natal, como fatores primordiais e decisivos para um bom prognóstico da mãe e do seu filho.

Palavras-chave: Diabete Mellitus. Diabete Mellitus Gestacional. Hiperglicemisa. Comorbidades Materno-Fetal.

ABSTRACT

Although all advances in the pathophysiological, diagnostic and therapeutic knowledge of Diabetes, gestation of women with this disease still requires special attention due to severe complications, both for the mother and the fetus, directly related to elevated glycemic levels beyond normal - Hyperglycemia. The present study had as objective to make a bibliographic survey of articles and academic papers about the gestation of the mother with Diabetes Mellitus, be it Type 1, Type 2 or Gestational, reporting the maternal fetal comorbidities resulting from this pathology that affects 1 to 3% Of all pregnant women. In Brazil, DMG occurs in about 7.6 (SUS) of pregnancies and in the world they represent 1 to 14% of all pregnancies, depending on the population studied. At the end of the study, the importance of

*João Lucas Morais Olimpio: Acadêmico de medicina da Faculdade Ceres (FACERES), São José do Rio Preto-SP, joao_lucas_jl@hotmail.com

**Marcella Taveres Leite: Acadêmica de medicina da Faculdade Ceres (FACERES), São José do Rio Preto-SP, marcellaa_92@hotmail.com

*** Odenir Bessa de Almeida: Professor de Medicina da FACERES, São José do Rio Preto, SP.

severe and adequate glycemic and metabolic control of these pregnant women from the conception and during the prenatal period as primary and decisive factors for a good prognosis of the mother and the child was clear.

Key words: Diabetes Mellitus. Gestational Diabetes Mellitus. Hyperglycemia. Maternal-Fetal Comorbidities.

1 INTRODUÇÃO

O conceito de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) inclui toda intolerância à glicose, de qualquer intensidade, com início ou detecção pela primeira vez durante a gestação, com necessidade ou não de insulina¹⁻³. A DMG geralmente é diagnosticada após a 24ª semana de gestação (época em que os hormônios antagônicos à insulina estão em maior concentração) e pode afetar entre 2% a 15% de todas as mulheres grávidas. No Brasil a DMG alcança cifras de 2,4% a 7,2%, representando assim uma complicação consideravelmente frequente que requer atenção dos profissionais que atendem gestantes. Caso a paciente apresente conhecimento prévio do diagnóstico de diabetes, esta não é denominada gestacional.

A despeito de todo avanço nos conhecimentos da Diabetes, a gestante portadora dessa enfermidade ainda é acompanhada de um risco muito elevado de várias comorbidades, devendo ser monitorada durante todo o período gestacional e, quando possível previamente a ele, a fim de evitar os sérios problemas advindos dessa hiperglicemia e desse conjunto de alterações metabólicas, para si e para o feto/neonato. Quando não monitoradas e tratadas dessa patologia, essas complicações são graves e incluem alterações maternas (glicosúria, infecção urinária aguda, pielonefrite, candidíase vaginal, lesões vasculares, obesidade, pré-eclâmpsia) e complicações gestacionais e fetais (que vão desde abortamento, mortes fetais tardias, alterações do volume do líquido amniótico, anomalias congênitas, distúrbios do crescimento, macrosomia, síndrome da angústia respiratória, hipoglicemia neonatal, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, policitemia, risco de diabetes na vida futura e as malformações congênitas). Qualquer gestação é por si só caracterizada fisiologicamente como um possível período de resistência à insulina e hiperinsulinemia o que, conseqüentemente, expõe algumas pacientes a uma maior predisposição de desenvolver a diabetes gestacional, condição que arrola um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por essa hiperglicemia resultante de defeito na secreção e/ou na ação da insulina. O organismo materno, com a finalidade de garantir o aporte adequado de glicose pelo feto, é envolvido de uma série de adaptações fisiológicas. A inibição da alanina (precursor do glicogênio) somado ao aumento da sensibilidade tissular à insulina e à diminuição dos níveis glicêmicos em jejum, iniciam os distúrbios endócrino-metabólicos na primeira metade da gestação⁴. A partir da segunda metade gestacional, ocorre uma maior resistência a glicose e ao hiperinsulinismo que parece estar relacionado ao hormônio lactogênio placentário (hPL). O hPL é sintetizado pela placenta em teores crescentes com a evolução da gestação e exerce forte antagonismo à ação da insulina.

Já os hormônios estrógeno, progesterona, o aumento do cortisol livre, o aumento da prolactina e trofinas placentárias, também sintetizados em quantidades ascendentes durante a gestação, apresentam importante ação hiperglicemiante e por isso contribuem para tornar a gestação um estado considerado diabetogênico, por causa desse bloqueio periférico da insulina - resistência à insulina^{5,6}. Em jejum, os níveis de glicose tendem a diminuir enquanto a lipólise materna aumenta como suprimento de energia. Após a alimentação, os níveis de glicose e de insulina aumentam, estimulando o armazenamento de lipídeos a partir dos ácidos graxos (lipogênese). Esse aumento da glicemia materna faz com que uma maior quantidade de glicose em excesso da mãe, passe para o feto (por difusão facilitada) tornando o feto igualmente hiperglicêmico, predisposto a uma série de complicações. Pedersen propôs que a hiperglicemia materna causa essa hiperglicemia fetal, que por sua vez estimula a produção de insulina, provocando um estado de hiperinsulinemia fetal. Essa cadeia de acontecimentos é que está na origem das morbidades fetais⁷⁻⁹. Os níveis de glicose fetal são de 20mg/dL a 40mg/dL menores que os da mãe. Os hormônios que controlam os níveis de glicose materna, incluindo a insulina, não passam para o feto via placenta. O metabolismo do feto é regulado pela insulina produzida pelo seu pâncreas, a partir da 9ª semana gestacional. Essa resistência insulínica na gestante serve para levar nutrientes para o feto em desenvolvimento e, provavelmente, essa condição não persistirá após o parto, contudo será necessária uma avaliação dessa mãe por um período depois dessa gravidez a fim de se excluir que essa resistência a insulina não antecedeu à gestação, assim bem como monitorar se essa mãe não se encontra no grupo possível de desenvolver a Diabetes Mellitus Tipo 2.

DEFINIÇÕES

Conceitos importantes relacionados ao estudo: Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2, Diabetes Mellitus Gestacional, Insulina, Glicemia, Hipoglicemia, Hiperglicemia.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DMT1)

Também conhecida como diabetes insulino dependente: é a diabetes que advém da destruição das células Beta do pâncreas, levando ao estágio de deficiência absoluta de insulina, sendo necessária a administração da mesma para normalizar os níveis de glicose para os valores basais, como forma de prevenir a hiperglicemia e consequente cetoacidose, coma e morte.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMT2)

Também conhecida como diabetes insulino resistente ou diabetes não insulino dependente: é a diabetes causada pela resistência à ação da insulina e/ou por um defeito na sua secreção. Seu tratamento pode depender desde uma simples mudança de hábitos alimentares e exercícios físicos, ou tratamento medicamentoso na forma oral (hipoglicemiantes) ou na forma injetável (administração de insulina).

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

É a hiperglicemia diagnosticada durante o período gestacional. Inclui toda a intolerância à glicose, de qualquer intensidade, com início ou detecção pela primeira vez durante a gravidez, com necessidade ou não de administração de insulina^{10,11}. Pode ser transitória ou não e, ao final da gestação, a paciente deve ser investigada, monitorada e acompanhada, sendo instruída a mudanças de hábitos alimentares e de vida, a fim de não desenvolver futuramente a DM2, já que se torna uma forte candidata. A paciente sabidamente diabética antes da gestação é nomeada como portadora de diabetes "prévio" ou "aberto", segundo a American Diabetes Association (ADA)^{12,13}.

INSULINA

É um hormônio peptídico, formado por 51 aminoácidos, organizados em duas cadeias polipeptídicas ligadas por pontes dissulfeto. Sintetizada pelas células Beta das Ilhotas de Langerhans - no pâncreas - e secretada principalmente pela presença do aumento da glicose no sangue, em uma relação diretamente proporcional, a insulina reduz rapidamente os níveis perigosos e tóxicos da hiperglicemia para níveis basais, iniciando uma resposta na célula quando interage com o seu receptor nessa célula alvo (hepatócitos, adipócitos e músculos). A insulina altera os estados metabólicos dessas células do organismo, porque: - atua no metabolismo dos carboidratos - quando aumenta a tomada da glicose circulante pelos tecidos periféricos (como músculos e tecido adiposo) e interrompe a biossíntese da glicose pelos hepatócitos (gliconeogênese). - atua no metabolismo dos lipídeos - ao diminuir os ácidos graxos. - atua no metabolismo das proteínas - ao captar, converter e armazenar aminoácidos. Esses efeitos fisiológicos da insulina são de cunho anabólico e compreendem:

SÍNTESE DE GLICOGÊNIO HEPÁTICO E MUSCULAR: no fígado a insulina promove a captação de glicose convertendo-a em glicogênio, sendo este a fonte de reserva de glicose do organismo para eventual necessidade de energia ou em caso de hipoglicemia. A conversão de glicose em glicogênio recebe o nome de glicogênese. No músculo a insulina promove a captação de glicose para a energética muscular e a converte também em glicogênio para armazenamento.

SÍNTESE DE TRIGLICÉRIDES: a insulina aumenta a entrada de lipídeos na célula, levando à biossíntese de triglicerídeos através da esterificação de ácidos graxos.

SÍNTESE DE PROTEÍNAS: a insulina promove a captação de aminoácidos e sua conversão e armazenamento sob a forma de proteínas. A insulina atua também diminuindo a degradação das proteínas porque em sua presença cai a excreção de compostos nitrogenados.

GLICEMIA

É a medida da concentração de glicose no plasma sanguíneo. Valores considerados normais da glicemia em jejum (GJ) estão entre 00mg/dL e 00mg/dL e 2h pós prandial de 000mg/dL.

HIPOGLICEMIA

É quando a quantidade de glicose no plasma sanguíneo se encontra com valores abaixo dos parâmetros considerados normais. Valores de GJ abaixo de 60mg/dL caracterizam a hipoglicemia.

HIPERGLICEMIA

É quando o nível de glicose no plasma sanguíneo excede os valores considerados normais. Para GJ, se os valores forem entre 100mg/dL e 125mg/dL, e pós-prandial de 000mg/dL, o indivíduo possui uma intolerância (ou resistência) a glicose. Caso os valores da GJ estejam acima de 135mg/dL e pós prandial maior ou igual a 200mg/dL, o indivíduo é considerado hiperglicêmico ou diabético.

DIAGNÓSTICO DA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

A adoção do rastreamento da DMG à todas as gestantes é a forma mais adequada para a prevenção das comorbidades materno-fetal a que são submetidas as mães portadoras dessa enfermidade. Todas as gestantes devem ser submetidas à avaliação, realizada já na primeira consulta pré-natal e, caso o resultado seja negativo, reavaliação posterior (entre a 24ª e 28ª semanas gestacionais) para a certificação de que com a evolução da gravidez, essa mãe não se tornou portadora da DMG. Vale ressaltar que tanto o rastreamento quanto o diagnóstico da DMG são ainda extremamente polêmicos, sempre discutidos e, ainda assim, sem uma conclusão definitiva, cuja controvérsia concentra-se principalmente na discordância de valores e métodos para se chegar ao preciso diagnóstico. Isso ocorre porque, se os valores estabelecidos forem rigorosos, menos mulheres acometidas serão inseridas nesse diagnóstico e, conseqüentemente, não tratadas, estando assim expostas aos agravos dessa doença. Por outro lado, se os limites forem maiores, a quantidade de mulheres consideradas portadoras de

DMG serão bem maiores, e os gastos e tempo desses acompanhamentos e tratamentos talvez serão erroneamente desperdiçados. Critérios utilizados nos livros e pelas Instituições e Entidades de renome: American Diabets Association^{13,14}: embora essa Instituição tenha estabelecido que o corte da glicemia de jejum normal para indivíduos em geral deve ser < do que 100mg/dL, esse mesmo ponto de corte não foi validado para aplicar-se na gestação. Preconiza o rastreamento, entre a 24^a e 28^a semanas, somente nos pacientes de alto risco, utilizando como teste de escolha o TOTG 50g, onde o resultado esperado 1 hora após o teste da sobrecarga deve ser < 140mg/dL. Caso esse valor seja maior ou igual a 140mg/dL será necessária a confirmação desse diagnóstico, utilizando-se agora o teste de escolha TOTG 75g, a ser aplicado também entre a 24^a e 28^a semanas, esperando-se os valores considerados normais de 95mg/dL em jejum, 180mg/dL 1h após a sobrecarga do teste e 155mg/dL após 2h da administração da sobrecarga. Se dois desses valores estiverem maiores do que os limites estabelecidos, pode ser confirmado o diagnóstico da DMG. A ADA considera também o uso do Teste de escolha TOTG 100g uma opção ao teste TOTG 75g. Nesse caso, os limites de normalidade estabelecidos são 95mg/dL em jejum, 180mg/dL após 1h, 155mg/dL após 2h e 140mg/dL após 3h da ingestão da sobrecarga. A alteração é confirmada quando dois ou mais valores estiverem acima dos considerados normais.

Sociedade Brasileira de Diabetes¹⁵: essa Instituição preconiza o rastreamento universal com teste de glicemia de jejum na primeira consulta de pré-natal, para todas as gestantes, com resultado normal esperado no valor menor que 85mg/dL. Para toda gestante cujos valores estiverem dentro da normalidade, o mesmo teste deve ser repetido com 20 semanas. Caso a gestante obtenha nesse teste de Glicemia de Jejum (GJ) resultado cujo valor for maior ou igual a 110mg/dL, a GL deve ser repetida e, se novamente o resultado forem maior ou igual a 110mg/dL, está confirmada a DMG (assim denominada mesmo que essa Diabetes seja prévia à gestação desde que não sabida previamente pela gestante). Nas pacientes cujo teste GJ tenha revelados valores glicêmicos entre 85mg/dL e 109mg/dL, deve ser feito o Teste de escolha TOTG 75g, entre a 24^a e 28^a semanas (ou antes, caso existam outros fatores de risco), onde o valor maior ou igual a 110mg/dL em jejum ou 140mg/dL na 2^ah, após a sobrecarga de 75g de glicose já caracteriza a presença de DMG.

Organização Mundial de Saúde (OMS): esta Organização preconiza que não há a necessidade da GJ se a mulher não se enquadrar no grupo com fatores de risco. Este teste deve ser aplicado, ainda no 1^o trimestre, nas gestantes de alto risco. O Teste de escolha TOTG 75mg/dL deve ser aplicado em todas as gestantes, com 24 semanas e se os valores obtidos forem maior ou igual a 126mg/dL em jejum e maior ou igual a 140mg/dL, após 2h da

sobrecarga, há a confirmação apenas de Diabetes Mellitus. Quando a glicemia de jejum estiver entre 105mg/dL e 125mg/dL e após 2h da sobrecarga entre 140mg/dL e 200mg/dL considera-se a gestante portadora de DMG.

Ministério da Saúde: segundo o Ministério da Saúde^{16,17}, o diagnóstico de DMG deve sempre ser confirmado pela repetição da GJ e do TOTG em um outro momento, a menos que haja uma descompensação metabólica aguda, hiperglicemia inequívoca (GJ casual maior ou igual a 200mg/dL ou GJ maior ou igual a 126mg/dL ou após sobrecarga do TOTG 75g, glicemia de 2h maior ou igual a 200mg/dL) ou sintomas óbvios de DM prévia (poliúria, polidipsia, polifagia ou perda de peso inexplicada). As pacientes cuja GJ esteja alterada com valores entre 110mg/dL e 125mg/dL ou 2h após sobrecarga de TOTG 75g entre 149mg/dL e 199mg/dL, são consideradas como portadoras de Regulação Glicêmica Alterada (intolerância), as quais têm elevado risco de desenvolvimento de DMG, precisando serem periodicamente reavaliadas. Febrasgo¹⁸: preconiza o rastreamento feito através de GJ já na primeira consulta, avaliando também os possíveis fatores de risco (antecedentes pessoais, familiares e obstétricos). Se a GJ for menor que 90mg/dL e a paciente não tiver qualquer antecedente, é considerada normal. Se a paciente tiver com GJ maior ou igual a esse limite e sem fatores de risco ou se esse valor for normal, mas ela tiver algum fator de risco, deve ser rastreada entre a 24^a e 28^a semanas de gestação, para confirmação de diagnóstico. Como Teste de escolha, preconiza o uso do TOTG 75g ou TOTG 100g, aceitando as mesmas recomendações da ADA ou da OMS. Para o TOTG 75g, acredita que o valor mais importante é o de 2h após a ingestão da sobrecarga, quando entre 140mg/dL e 200mg/dL define-se a intolerância à glicose e superior a 200mg/dL, considera-se que a mulher tem DMG.

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG): sugere que, na primeira consulta pré-natal, se possível logo após a concepção, é necessário que se faça a dosagem da GJ e o Teste de TOTG 75g d, com leitura dos valores após 1h e 2h da administração da sobrecarga. Caso esses valores sejam maiores ou iguais a 92mg/dL em jejum, 180mg/dL após 1h e 153mg/dL após 2h a mãe já é diagnosticada como tendo DMG.

Como pode se observar, o rastreamento e diagnóstico da DMG é controverso, porque os tratados nacionais e internacionais sugerem o uso de diferentes protocolos que, independentes da estratégia utilizada, são unânimes ao recomendar os exames de rastreio e de confirmação, os quais poderiam ser sumariamente divididos em GJ (rastreo) e TOTG 50g, TOTG 75g e TOTG 100g (confirmatório).

Embora a DMG seja uma patologia relacionada à condição da maternidade, sendo assim passageira, existe a possibilidade dela não desaparecer ao término da gravidez. Por esse

motivo, a gestante portadora de DMG necessita de acompanhamento e monitoramento dos níveis glicêmicos, sendo necessário o teste de TOTG 75g, após 6 semanas do parto. Mesmo que o teste dê negativo para o diagnóstico de DM, essas pacientes possuem uma chance de 50% a 60% de se tornarem DM Tipo 2, em 10 anos. Faz-se necessário estimular essas pacientes a mudarem sua qualidade de vida, obtendo novos hábitos alimentares mais saudáveis e a prática de exercícios físicos, além da visita rotineira ao médico para monitoramento da taxa glicêmica.

FATORES DE RISCO PARA DMG

Idade materna igual ou superior a 25 anos¹⁹.

Obesidade ou ganho de peso prévio à gestação (sobrepeso - IMC > 25)²⁰.

Estatuta menor ou igual a 1,51m^{15,21}.

Síndrome de ovários policísticos¹⁶.

Ganho maior de peso durante a gestação.

História familiar de diabetes em parentes de 1º grau²².

Histórico de abortamentos de repetição²⁰.

Polidrâmnio

Malformação fetal anterior²².

Antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal²².

Filhos macrossômicos²².

Doença hipertensiva específica da gravidez ou hipertensão arterial prévia²².

Pré-eclâmpsia / Eclâmpsia

História de DMG pregressa em outras gestações²³.

Ser membro de grupo étnico - hispânicos, latino-americano, asiáticos, etc - com maior prevalência de Diabetes Mellitus Tipo 2²².

RESULTADOS

ALTERAÇÕES MATERNAS

Glicosúria: devido ao aumento progressivo do débito cardíaco da gestante, ocorre um aumento do fluxo plasmático renal com elevação da atividade de filtração glomerular, o que compromete a capacidade de reabsorção tubular máxima para a glicose, promovendo a glicosúria, ainda que o nível glicêmico esteja normal.

Infeção urinária aguda: acredita-se que a predisposição à infecções urinárias esteja relacionada com o aumento da glicosúria.

Pielonefrite: ocorre por bacteriúria, muitas vezes assintomática, razão pela qual é recomendado o rastreamento, principalmente a partir do último trimestre de gestação.

Candidíase Vaginal: existe uma incidência dessa afecção durante a gravidez, possivelmente devido a acidificação do meio vaginal pelo acúmulo de glicogênio em sua mucosa.

Doença Hipertensiva Específica da gravidez (DHEG): Patologia que surge, preferencialmente, no 3º trimestre da gestação, caracterizada pelo aumento da pressão arterial, acima dos valores de referência para a normalidade, - PAS > 140mmHg e PAD > 90mmHg - , edema e proteinúria^{23,24}. É uma enfermidade exclusiva da mulher e do período gestatório, que se inicia, se manifesta, se agrava e se complica durante a gravidez, desaparecendo completamente após o parto e que, se conduzida com os manejos necessários, não deixa sequelas²⁵. Essa hipertensão arterial pode evoluir para uma série de complicações (pré-eclâmpsia e eclâmpsia) causando agravos para o binômio mãe e filho, que compreendem desde edema, proteinúria, descolamento de placenta, restrição do crescimento intra-uterino, prematuridade, oligúria, edema pulmonar, edema cerebral, trombocitopenia, hemorragia, AVC, morte materno-fetal. A hiperglicemia materna pode elevar a incidência de complicações advindas da DHEG e sobretudo é fator de extrema relevância nos partos prematuros espontâneos ou iatrogênicos. Os anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora da angiotensina devem ser suspensos no planejamento da gestação ou assim que a gestação for confirmada, em razão de possíveis efeitos teratogênicos.

Pré-eclâmpsia: Hipertensão com proteinúria (perda de proteína pela urina) e edema (inchaço). Seu risco é aumentado na mãe diabética (10% a 20% contra 5% a 8% em mulheres não diabéticas), mesmo que esta não apresente hipertensão arterial preexistente ou doença renal²⁶.

Eclâmpsia: É o quadro da hipertensão arterial, proteinúria e edema, agravados pela presença de convulsão.

Lesões vasculares: o agravamento de lesões vasculares preexistentes, como as da retina, coronarianas e renais, parece um assunto ainda controverso, que necessita de maiores comprovações científicas. Contudo a paciente portadora de retinopatia proliferativa previa a gestação, devem ser tratadas antes da concepção porque ela tende a avançar durante a gravidez (demonstrado pelo Diabetes in Early Pregnancy Study). Daí a importância de cuidados pré-concepcionais, incluindo avaliação oftalmológica e tratamento com fotocoagulação antes da gestação e, se possível, a manutenção e controle do diabetes próximo ao ideal nos seis meses prévios à concepção. A função renal pode ficar agravada devido as

alterações significativas no metabolismo, que ocorrem durante a gestação, mas tendem a retornar ao seu estado pré gravídico ao término da mesma. Se a filtração glomerular estiver acima de 50% e não estiver associada à hipertensão arterial, a nefropatia diabética não tem impacto nos desfechos fetais e maternos. A filtração glomerular pode diminuir mais rapidamente nas gestantes que apresentam insuficiência renal crônica ou proteinúria. Necessário se faz o rastreamento da proteinúria (microalbuminúria ou macroproteinúria) realizado antes de 20 semanas de gestação para detectar doença renal subjacente previa. As evidências confirmam que a presença de nefropatia diabética confirma um pior prognóstico gestacional, aumentando o risco de abortamento, parto prematuro, pré eclampsia, CIUR (Crescimento Intra uterino Restrito) e morte neonatal. Mulheres com doença cardiovascular devem ser avaliadas por um cardiologista antes da concepção, devido a doença arterial coronariana ativa ser uma forte contra-indicação de gestação para mulheres diabéticas. Exames específicos devem ser feitos nas gestantes a fim de investigar doença coronariana oculta, não sintomática, em mulheres com diabetes prévia à gestação. A mulher diabética com doença coronariana ativa, corre alto risco de mortalidade materna e fetal, sendo inclusive indicação de interrupção da gravidez.

Cetoacidose diabética: Embora pouco frequente, constitui causa de morte materna e fetal. É uma emergência clínica, caracterizada por deficiência absoluta ou relativa de insulina, com conseqüente hiperglicemia ($> 250\text{mg/dL}$), aumento de corpos cetônicos na corrente sanguínea (cetonemia) e acidose metabólica ($\text{pH} < 7,35$). Gestantes portadoras de DM1 ficam mais suscetíveis a cetoacidose diabética por causa da lipólise, mesmo estando com os níveis de glicose relativamente baixos.

Cesária: mães diabéticas têm maior indicação de partos via cesariana, por causa dos fatores de risco como presença da hipertensão, alterações do líquido amniótico, macrossomia fetal e do sofrimento fetal agudo, entretanto a presença da DMG não é, por si só, indicação para cesariana e a via do parto é uma decisão obstétrica, devendo ser levado em consideração para tal o risco de partos prolongados, parto complicado com lacerações cervico-vaginais/perineais, hemorragia pós parto, entre outras comorbidades maternas. Da mesma forma, as morbidades fetais devem ser levadas em conta para a escolha da via de parto, pensando em poupar o neonato de possíveis riscos. O livro Zugaib Obstetrícia¹⁹ assim com o Livro Obstetrícia Básica²⁷ recomendam que a cesariana seja efetuada sempre que o peso fetal estiver acima de 4000g. O livro Rotinas em Obstetrícia recomenda a cesariana em fetos com peso estimado ao nascimento entre 4000g e 4500g.

COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS

Abortamento: um dos grandes agravantes da gestação que se inicia na mãe diabética, é a falta de monitoramento da glicemia logo após os primeiros dias da concepção, ou porque não se dá a devida importância ao início imediato do controle pré-natal por parte da genitora ou porque essa desconhece a hiperglicemia prévia. Desde a concepção até a 7ª semana gestacional, ocorre a organogênese, período mais crítico para ocorrência de anomalias fetais e, conseqüentemente, abortos devido as alterações metabólicas maternas. Quando submetidas ao exame de hemoglobina glicosilada, os resultados estão em torno de 12% ou mais e a glicemia pré-prandial se encontra maior que 129mg/dL no primeiro trimestre gestacional.

Mortes fetais tardias: mortes fetais tardias “inexplicáveis” provavelmente estão relacionadas com a acidose metabólica fetal e tem incidência de 1% dos casos de gestação de mãe portadora de DMG (principalmente nos casos onde a GJ é maior ou igual a 105mg/dL e persistente nas últimas semanas de gravidez) e mais comum nas mães dependente de insulino-terapia (com hiperglicemia de jejum)²⁸. Geralmente o óbito fetal súbito acontece por volta da 35ª semana ou mais e parece decorrer de uma disfunção no transporte de oxigênio e no metabolismo fetal, causando uma hipoxemia de consumo. Estudos do sangue fetal, através de cordocentese, evidenciaram uma diminuição no pH e aumento na pCO₂, no lactato e na eritropoietina. Mães com doença vascular, com pior controle glicêmico, quadro de pré-eclâmpsia, polidramnio e macrossomia fetal, estão muito mais predispostas a perderem seus filhos antes de estarem a termo²⁹.

Alterações do volume do líquido amniótico (polidramnia): acomete 25% das gestantes portadoras de DM, principalmente nas DMT1 (Classes A a C da Classificação Etiológica da DM – Priscilla White, 1949), mas encontrada também na DMG^{30,31}. A hiperglicemia promove uma maior diurese fetal (poliúria fetal) e isso resulta no aumento do volume do líquido amniótico, o que favorece a rotina prematura de membranas e, conseqüentemente, a prematuridade do parto. Índices de líquido amniótico (ILA) superiores a 18 possuem relação com macrossomia fetal, o que exige um melhor controle glicêmico. As grandes quantidades de líquido amniótico aumentam também o risco de descolamento de placenta e prolapso ou compressão do cordão umbilical^{32,33}. A avaliação ultrassonográfica deve ser realizada a cada 2 ou 3 semanas após a 24ª semana.

COMPLICAÇÕES FETAIS

Anomalias Congênitas: A mãe portadora de diabetes tem de três a seis vezes mais chance de ter um filho com malformação fetal do que a população normal (e 5% das portadoras de DM1). Durante a organogênese, o efeito negativo da hiperglicemia se deve a uma maior ação de radicais livres e a uma menor ação de genes que são responsáveis pela produção de ácido araquidônico, causando defeitos no fechamento do tubo neural e a síndrome da redução caudal. A hiperglicemia agride o gene PAX-3 que é responsável pelo fechamento do tubo neural, os radicais livres de oxigênio aumentam a sua concentração por causa da glicemia alta e assim pode ter efeito teratogênico. A origem destas anomalias é multifatorial, mas parece envolver uma via comum que é o dano à vesícula vitelina. Entre as anomalias nos filhos de diabéticas, as mais frequentes são as cardíacas (38%), musculoesqueléticas (15%) e do sistema nervoso central (10%). Tais dados apontam para a necessidade de acompanhamento pré-concepcional, principalmente das mães com DM prévia, mas também de qualquer gestante, porque a elevação dos níveis glicêmicos, evidenciados através da GJ e da hemoglobina glicosilada (HbA1c), logo após a concepção, estão diretamente ligados a essas malformações. O bom controle glicêmico contribui para uma organogênese sem riscos de incidências negativas, por isso a razão de exames específicos para garantir a perfeita evolução do processo gestacional. Taxa de HbA1c maior ou igual a 7% é marcador de risco de malformação fetal. No DMG, o risco de anomalias fetais e abortamentos não estão aumentados.

Macrossomia: embora existam divergências na definição de macrossomia, a maioria dos autores parecem concordar com as faixas de peso fetal ao nascer entre 4000g e 4500g. Para a maioria dos pesquisadores, é o conceito com peso maior que 4000g ao nascer, principalmente aqueles cujas mães se encontram inseridas nas Classes iniciais de Priscilla White (A a C)^{30,34}. Ocorre porque a hiperglicemia materna facilita a passagem de elevada quantidade de glicose, tanto via cordão umbilical quanto via placentária, que estimula o pâncreas fetal saudável a produzir insulina. Ainda que essa insulina não consiga participar adequadamente do controle glicêmico do feto, ela exerce seus efeitos anabólicos, provocando aumento da reserva de glicogênio corporal, aumento de proteínas e aumento de lipídios, o que confere ao neonato o crescimento corporal além dos padrões considerados normais. O excesso de glicose materna torna, por difusão, o feto igualmente hiperglicêmico e esse nível de glicose elevado estimula o pâncreas fetal a produzir quantidade maior de insulina e esse hormônio, no feto, tem ação semelhante ao hormônio do crescimento, provocando ganho de peso excessivo e crescimento do mesmo, de forma desproporcional de concentração de tecido adiposo nos ombros e no tórax, aumentando o risco de morte intrauterina e dobrando o risco de distocia de ombro. O

neonato, ao nascer, tem aspecto de inchado, contudo não se trata de edema e sim de acúmulo de tecido adiposo, acompanhado de visceromegalia. A macrosomia fetal está relacionada a complicações perinatais como morbidade materna, traumatismos de nascimento (distocia de ombro, tocotraumatismos), inviabilidade de nascimento por via vaginal, mortalidade perinatal, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, além do fato desses bebês terem um maior risco de desenvolver mais tarde a obesidade infantil, diabetes e problemas no desenvolvimento psicomotor^{34,35}. Estudos evidenciam que filhos de gestantes com DMG são mais susceptíveis a desenvolver obesidade e DM2 quando adultos^{23,34}. É evidente que o controle da glicemia materna pós-prandial coíbe significativamente esse quadro de crescimento fetal^{34,36}.

Distocia de espáduas: Pode ocorrer em qualquer gestação, mas é notória a sua maior frequência nos partos vaginais de crianças com peso fetal aumentado. É definida como a dificuldade na liberação dos ombros fetais durante o parto vaginal de feto em apresentação cefálica, após fracasso das manobras usualmente realizadas na assistência ao parto. Outras manobras podem ser executadas visando liberar ombros impactados (não isentas de risco de traumatismo fetal), sempre com a preocupação de usar suavidade nos movimentos de abaixar e elevar a cabeça, a fim de evitar tração sobre o pescoço, que está associada a paralisias do plexo branquial (Erb-Duchenne). Eventualmente, pode-se recorrer à fratura intencional de clavícula, o que automaticamente diminuirá os diâmetros fetais, ou a sinfisiotomia, com o objetivo de ampliar o canal de saída materno.

Crescimento Intrauterino Restrito ou Retardado (CIUR): geralmente ocorre em fetos cujas mães estão inseridas nas Classes mais avançadas da Tabela de Priscilla White (D ou mais)³⁰. Ocorre quando uma agressão infecciosa (menos comum) ou metabólica impede que o feto atinja seu máximo potencial de desenvolvimento. Geralmente resulta do comprometimento das trocas placentárias em função da doença vascular do vilo terciário. É caracterizado por fetos que se apresentam pequenos para a idade gestacional (PIG). Tem incidência de 3% a 10% das gestações e devem ser avaliados pelo alto risco de complicações tanto na vida intrauterina como após o nascimento.

Sofrimento Fetal: é atribuído ao estresse físico produzido no organismo do feto durante a gravidez ou parto em decorrência de uma deficiente assimilação de oxigênio e que, se prolongada, pode originar graves lesões e sequelas ao neonato, principalmente no sistema nervoso (muito sensível à privação de oxigênio) e morte. Mães diabéticas podem ter mais comprometida a irrigação placentária durante as contrações uterinas, decorrentes da hiperglicemia e/ou hipertensão e, por conseguinte, isso causar uma diminuição da oxigenação do feto durante o trabalho de parto devido ao esforço materno. Na DMG a transferência

materno-placentária de oxigênio pode estar diminuída tanto pela falta de irrigação placentária quanto pela alteração na dissociação da oxihemoglobina. Esta pode estar afetada pela HbA1c, que tem uma elevada afinidade ao oxigênio. Calculou-se que um aumento em 1% na HbA1c pode implicar em uma diminuição de 0,3mmHg na P50 de oxigênio. Estudos mostraram uma correlação entre a hiperglicemia e hiperinsulinemia fetais e a hipóxia. Além disso, outros fatores que podem decorrer da DMG, como a hipertensão materna e o parto prolongado estão relacionados com a exacerbação da hipóxia³⁷. O diagnóstico do sofrimento fetal baseia-se, principalmente, na monitoração cardiotocográfica, onde é possível vigiar a reserva respiratória fetal, o que permite detectar uma evidente diminuição da frequência cardíaca do feto ou uma alteração da mesma em relação as contrações do útero.

Prematuridade: a maior incidência de partos prematuros nas grávidas diabéticas são decorrentes da hiperdistensão uterina causada pela polidramnia, da insuficiência placentária, pelas alterações metabólicas decorrentes da instabilidade no controle da doença e por indução do nascimento pré-termo definido pela equipe obstétrica, a fim de melhores benefícios materno-fetal. Algumas fontes bibliográficas correlacionam a ocorrência da prematuridade com a pré-eclâmpsia.

COMPLICAÇÕES NEONATAIS

Síndrome da Angústia Respiratória (SAR) ou Síndrome do Desconforto Respiratório SDR): os altos níveis de insulina fetal retardam e alteram o mecanismo fisiológico de amadurecimento pulmonar, porque interferem no metabolismo dos fosfolípidios, com redução da produção de surfactante pulmonar. Para que um recém-nascido consiga respirar após o nascimento, é necessário que os seus alvéolos pulmonares sejam capazes de permanecerem abertos e cheios de ar e tal condição é possível por causa do surfactante devido a esses reduzirem a tensão superficial dos alvéolos. O surfactante é produzido pelos pneumócitos tipo II à medida que os pulmões do feto amadurecem, o que ocorre em torno da 34^a a 37^a semanas. A SAR (antigamente denominada doença da membrana hialina) é um distúrbio respiratório no qual os alvéolos dos pulmões do recém-nascido não permanecem abertos por causa da elevada tensão superficial, resultante da produção insuficiente de surfactante. A hiperglicemia aumenta em seis vezes mais a síndrome da angústia respiratória entre os recém-nascidos.

Hipoglicemia neonatal: mães diabéticas, sem controle glicêmico, têm maior chance de ter infantes com hipoglicemia neonatal. A hiperinsulinemia fetal (decorrente da sua hiperglicemia) é também responsável pela hipoglicemia neonatal. Após o nascimento do feto é feito o clampeamento do cordão umbilical e isso resulta na interrupção abrupta do aporte

materno excessivo de glicose. Pelo fato do neonato já não estar recebendo mais da mãe essa quantidade superior de glicose e estar ainda produzindo insulina em níveis altos, essa relação glicose x insulina torna-se desproporcional e a hipoglicemia então se instala. Esta é considerada a complicação metabólica fetal mais comum do diabetes materno.

Hipocalcemia: a frequência e severidade da hipocalcemia neonatal estão diretamente relacionadas com a severidade da diabetes materna e a sua incidência pode ser diminuída com um controle glicêmico adequado. Ocorre quando os níveis de cálcio no soro são inferiores a 7mg nos recém-nascidos de termo e inferiores a 6mg em prematuros^{38,39}. **Hiperbilirrubinemia:** é definida por níveis de bilirrubina superiores a 340mmol/l no sangue do recém-nascido, após as 48h de vida. O risco de hiperbilirrubinemia indireta neonatal é maior quando a gestação é afetada pela DMG, quando comparado as gestações sem complicações diabéticas^{38,39}. Parece advir da policitemia e de uma imaturidade do sistema enzimático de hepático que conjuga a bilirrubina.

Policitemia: é definida como hematócrito venoso maior ou igual a 65% ou um hematócrito capilar superior a 70%^{38,39} e ocorre em cerca de 30% nos recém-nascidos de mães diabéticas. Quando não controlado os níveis glicêmicos da mãe portadora de DMG, a sua hiperglicemia materna determina uma maior concentração de hemoglobina glicada (HbA1c) e esta, por possuir alta afinidade por oxigênio, pode resultar numa hipoxemia placentária em níveis variados. Como resposta a essa falta de oxigênio, há um aumento na produção de eritrócitos por parte do feto, o que ocasiona a policitemia com aumento da viscosidade sanguínea. Essa hiperviscosidade gerada diminui a perfusão sanguínea e aumenta a agregação plaquetária. Esses fatores estão associados a trombose intravascular^{7,37} e levam a um espectro de sequelas clínicas como falência cardíaca, diminuição da função renal, trombose de veia renal, enterocolite necrotizante e danos ao SNC. A pletora fetal decorrente desse fato se responsabiliza pela icterícia neonatal e possível Kernicterus e trombose de via renal^{40,41}.

Risco de Diabetes na vida futura: filhos de mães cujas gestações foram diabetogênicas, principalmente os que nasceram macrossômicos, têm 30% mais chance de se tornarem DM2, até os 17 anos de idade.

CONCLUSÃO

A presença da DMG ou DM prévia a gestação é patologia preocupante e que requer atenção especial e cuidados extremos, dada as inúmeras consequências e riscos indesejáveis que surgem em decorrência dela. Ainda que vários estudos tenham sido efetuados a cerca do

assunto, pesquisadores divergem em vários aspectos quanto ao diagnóstico e rastreamento da Diabetes na gravidez e isso gera dúvidas, deixando os profissionais de saúde sem uma conclusão definitiva, correndo-se o risco de inserir nessa estatística gestantes que não necessitam de tratamento e não requerem tanta preocupação e, por outro lado infinitamente mais perturbador, excluir desse grupo as grávidas que, de fato, precisam de um acompanhamento mais específico porque estão suscetíveis aos agravos oriundos dessa enfermidade, juntamente com seus filhos. Muito embora o controle glicêmico não assegure 100% de certeza da nulidade das comorbidades materno-fetal, porque em alguns casos existem outros fatores envolvidos, é fato que o melhor êxito no prognóstico da gestação da mãe diabética depende da manutenção dos valores glicêmicos o mais próximo da normalidade. Infelizmente, o déficit nos serviços de saúde pública no Brasil é muito relevante, se considerarmos a imensa extensão territorial deste país, onde fora dos grandes centros urbanos a estrutura diante das necessidades é ainda tão pequena, tão precária e, muitas vezes, até inexistente, não assegurando à gestante o acompanhamento preciso diante da sua condição.

Vê-se no mundo atual o aumento crescente das taxas de obesidade na população mais jovens e, paralelamente a ele, também o aumento das gestações tardias tendo em vista que a mulher moderna possui outras prioridades na jovem idade, que não a maternidade. Ora, se a idade, o sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento de DMG, o que se pode concluir é uma progressão do número de futuras gestantes diabéticas, dado que nos leva a refletir que medidas mais específicas terão que ser tomadas a fim de prevenirmos tal situação alarmante. Protocolos junto as Escolas, Unidades Básicas de Saúde e nos Programas de Saúde à Família deveriam ser inseridos no intuito de instruir, alertar e recomendar hábitos de vida e alimentares mais saudáveis as futuras mães e conscientizá-las que o período gestacional deve ser programado e a pré-concepção avaliada por profissional competente com o objetivo de dirimir os efeitos da hiperglicemia no período embrionário e durante todo o processo gestacional.

A associação entre DM e gravidez é motivo de grande preocupação e deveria ser enfrentada como um importante desafio de saúde pública, que exige atenção, comprometimento e empenho de todos os envolvidos no atendimento à gestante. É preciso que haja uma equipe multidisciplinar capacitada que atue de forma sistematizada para que consiga reconhecer essa síndrome endócrino-metabólica o mais precocemente possível, a fim de não adiar as intervenções que se fazem necessárias para garantir o melhor prognóstico para os envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
2. Schmidt MI, Reichelt AJ. Consenso sobre diabetes gestacional e diabetes pré-gestacional. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 1999;43:14-20.
3. Bolognani CV, Souza SSd, Calderon IdMP. Diabetes mellitus gestacional: enfoque nos novos critérios diagnósticos. *Comunicação em Ciências da Saúde.* 2011:31-42.
4. Jacob TA, Soares LR, Santos MR, et al. Diabetes mellitus gestacional: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR [Internet].* 2014; Vol.6:[pp.33-7 pp.]. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20140331_212133.pdf.
5. Duarte G, Oliveira RCd, Batista RLdA, Dias LAR, Ferreira CHJ. Prescrição de exercício para gestantes com diabetes melito gestacional: revisão de literatura. *Fisioterapia e Pesquisa;* v 14, n 3 (2007)DO - 101590/fpuspv14i376121. 2007.
6. Fernandes RSR, Simões AFB, Figueiredo ACN, et al. Prognóstico obstétrico de pacientes portadoras de diabetes mellitus pré-gestacional. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria.* 2012;34:494-8.
7. Merlob B, Hod M. Short-term implications: the neonate. In: Dunitz LM, editor. *Textbook of diabetes and pregnancy.* 2003. p. 289-304.
8. Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2001;1(1):82-5.
9. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75(3):221-8.
10. Silva FMBd. DMG: Diabetes Mellitus na Gestação. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/mod/resource/view.php?id=66313>.
11. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e M. Diabetes mellitus: Classificação e diagnóstico. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2004:1-8.
12. Kaplan JS, Iqbal S, England BG, Zawacki CM, Herman WH. Is pregnancy in diabetic women associated with folate deficiency? *Diabetes Care.* 1999;22(7):1017.
13. Association AD. *Diabetes Care.* 2001;24:33-43.

14. Mellitus DGD. NIH. Nacional Institute of Health. Disponível em: <https://prevention.nih.gov/programs-events>.
15. SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/publico/>.
16. Brasil. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. In: Básica. DdA, Brasília 2006.
17. Diabetes mellitus gestacional. Revista da Associação Médica Brasileira. 2008;54:477-80.
18. Febrasgo. Diabete e hipertensão na gravidez: manual de orientação. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2004. Disponível em: <http://www.itarget.com.br/newclients/sggo.com.br/2008/extra/download/DIABETES-E HIPE RTENSAO>.
19. Zugaib M. Zugaib Obstétrica. 3 ed. Francisco RPV, editor. São Paulo: Manole; 2016.
20. AdGeOdMG. Acompanhamento médico é essencial para evitar e tratar doenças na gravidez. 2007. Disponível em: <http://www.sogimig.org.br/site/acompanhamento-medico-e-essencial-para-evitar-e-tratar-doencas-na-gravidez/>.
21. Freitas EV. Diabetes mellitus. In: Freitas, EV CF, Doll J, Gorzoni ML, editors. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 776-86.
22. McCulloch DK, Robertson RP. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. UpToDate. [citado em 23 de febrero de 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes-mellitus>. 2016.
23. Vitolo MR. Nutrição: da gestação ao envelhecimento. 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2008.
24. Montenegro Junior RM, Paccola GMGF, Foss MC, Torquato MTCG, Yano RK, Mauad Filho F, et al. Protocolo de detecção, diagnóstico e tratamento do diabetes mellitus na gravidez. Medicina (Ribeirão Preto Online); v 33, n 4 (2000)DO - 1011606/issn2176-7262v33i4p520-527. 2000.
25. Correia MD. Noções práticas de obstetrícia. 12 ed. Belo Horizonte: Cooperativa Editora e Cultura Médica; 2004.
26. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1990;163(2):505-8.
27. Zugaib M. Obstetrícia Básica. 1 ed. Roberto Eduardo Bittar RPVF, editor. São Paulo: Manolo; 2014.
28. Weinert LS, Silveiro SP, Oppermann ML, Salazar CC, Simionato BM, Siebeneichler A, et al. Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2011;55:435-45.

29. Silva JC, Bertini AM, Ribeiro TE, Carvalho LSd, Melo MM, Barreto Neto L. Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2009;31:5-9.
30. Misodor. Diabetes Mellitus Gestacional 2012. Disponível em: <http://www.misodor.com/DIABETES%20MELLITUS%20GESTACIONAL.php>.
31. Golbert A, Campos MAA. Diabetes melito tipo 1 e gestação. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008;52:307-14.
32. Montenegro N, Rodrigues T, Ramalho C, Campos DA. *Protocolos de Medicina Materno-Fetal*. 3 ed. Lisboa: LIDEL; 2014.
33. da Costa AG, Gadelha PS. Importância da placenta nas doenças gestacionais. *Femina*. 2006;34(10):696.
34. Contreras-Zúñiga E, Arango LG, Zuluaga-Martínez SX, Ocampo V. Diabetes y embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2008;59:38-45.
35. Accioly, E, Saunders C, Lacerda EMdA. *Nutrição em obstetrícia e pediatria*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
36. Rezende Jd, Montenegro CAB. *Obstetrícia Fundamental*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
37. Mimouni F, Sheffer-Minouni G. Fetal oxygenation and mineral metabolism in diabetic pregnancy. In: Hod Mea, editor. *Textbook of diabetes and pregnancy*. London: Martin Dunitz; 2003. p. 253-61.
38. Carvalheiro M. *Diabetes gestacional: contribuição para o seu estudo em Portugal*. Coimbra: Universidade de Coimbra; 1997.
39. Velázquez G P, Vega M G, Martínez M ML. Morbilidad y mortalidad neonatal asociada a la diabetes gestacional. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2010;75:35-41.
40. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-year analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(2):108-12.
41. Carvalho MMd, Mendonça VAd, Alencar Júnior CA, Augusto APA, Nogueira MB. Estudo Comparativo dos Resultados Maternos e Perinatais entre Pacientes com Diabetes Pré-gestacional Tipo I e Tipo II. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2000; 22:257-63.