

Parâmetros a serem considerados no tratamento e controle do Diabetes Gestacional

Parameters to be considered in the treatment and control of Gestational Diabetes

Jean Carl Silva¹
Juliana Barros do Valle²
Bruna S. Ferreira³
Mariana Ribeiro e Silva³
Lisiane Martins³
Amanda Lewandowski da Silva³

Palavras-chave

Diabetes gestacional
Terapêutica
Insulina
Circunferência abdominal
Obesidade

Keywords

Diabetes, gestational
Therapeutics
Insulin
Abdominal Circumference
Obesity

Resumo

O diabetes gestacional é uma doença metabólica crônica, cuja principal característica é a resistência insulínica, que repercute na morbidade materna e nos desfechos perinatais. Sua prevalência no Brasil está em torno de 7 a 10%. Quando utilizados valores glicêmicos mais baixos do que aqueles anteriormente propostos, um grupo maior de gestantes é enquadrado no diagnóstico desta doença, contribuindo para aumento de sua incidência. Diante deste fato e dos diversos efeitos adversos do diabetes, como hiperinsulinemia fetal e macrossomia, é necessário instituir uma terapêutica rápida e eficaz. A decisão em iniciar esta terapêutica baseia-se em conceitos sabidamente conhecidos, tais como valores glicêmicos de controle, estudo ecográfico fetal (medida da circunferência abdominal), idade gestacional e obesidade materna. Neste trabalho, esses conceitos foram discutidos após uma revisão dos artigos atuais e de maior relevância científica.

Abstract

The gestational diabetes is a metabolic chronic disorder which main feature is the insulin resistance and its consequences as maternal morbidity and perinatal outcomes. The prevalence in Brazil is from 7 to 10%. When we use lower targets of glycemic control than those previously used, a greater group of pregnant fits into the diagnosis of diabetes, and thereby increasing the incidence of the disease. Towards this and the several adverse outcomes, as fetal hyperinsulinemia and macrossomia, an early and effective treatment has to be established. The decision in begin the therapy is based on elements already known, as the glycemic targets, fetal ultrasound (abdominal circumference measure), gestational age and maternal obesity. These elements are discussed in this paper after a literature review of the latest and more scientific important articles.

Estudo realizado na Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) – Jaraguá do Sul (SC), Brasil.

¹Doutor em Medicina. Professor Adjunto da UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil.

²Médica Ginecologista e Obstetra. Mestranda em Saúde e Meio Ambiente na UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil.

³Acadêmica da UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil.

Endereço para correspondência: Juliana Barros do Valle – Rua Expedicionário Cabo Harry Hadlich, 474, apto. 605 – Centro – CEP: 89251-380 – Jaraguá do Sul (SC), Brasil – E-mail: julianabvalle@gmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O diabetes gestacional é uma doença metabólica crônica, definida como qualquer grau de redução da tolerância à glicose, com início durante a gravidez. Se diagnosticada previamente, é classificada como diabetes pré-gestacional, sendo comumente do tipo 2 e representando, aproximadamente, 10% das gestantes diabéticas. Os critérios para o diagnóstico foram estabelecidos há mais de quarenta anos e, desde então, diversos meios de interpretar os valores têm sido discutidos^{1,2} (A,B). Sua prevalência, no Brasil, está em torno de 7 a 10%, sendo que uma parcela significativa das gestantes serão diagnosticadas apenas após a trigésima sexta semana, comprometendo dessa forma o sucesso no tratamento precoce³ (D).

Alguns estudos observaram um aumento na incidência da doença entre os anos de 1990 e 2000, relacionando-o ao crescimento proporcional dos fatores sabidamente de risco para diabetes *mellitus*, tais como obesidade e idade materna avançada. Além disso, com a popularização do rastreamento da doença para todas as gestantes, somada aos critérios diagnósticos utilizados atualmente, pode-se observar um aumento próximo a 18% no total de diagnósticos. Neste contexto, se considerarmos os resultados encontrados pelo grupo de estudo HAPO, que relacionou diferentes valores de hiperglicemia materna com desfechos perinatais, essa incidência aumenta, uma vez que os valores de corte para diagnóstico seriam menores do que os atualmente utilizados⁴⁻⁶ (D,A,D).

Os possíveis efeitos adversos para a gestante diabética incluem: hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2, síndrome plurimetabólica e doença cardiovascular. Para o conceito, observa-se uma maior frequência de abortos, hiperinsulinemia fetal, macrosomia, parto prematuro, distócia de ombro, cesariana, síndrome do desconforto respiratório, hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatal. Também foi demonstrada que a magnitude dos riscos fetais e maternos aumenta com a severidade da hiperglicemia materna^{5,6} (A,D).

Ainda de acordo com a literatura, existe uma correlação negativa entre o desenvolvimento comportamental e neurológico de filhos de mulheres com diabetes gestacional ou pré-gestacional que não receberam tratamento adequado. Alterações do metabolismo materno, que ocorrem em pacientes obesas, também elevam o risco de desenvolver síndrome metabólica entre os recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG)^{7,8} (B,D).

O tratamento tem como objetivo manter os níveis glicêmicos maternos próximos aos valores considerados normais. A terapia nutricional e o exercício físico são as primeiras opções para a maioria das gestantes. Caso as metas glicêmicas não sejam

alcançadas dentro de duas semanas, estima-se que, aproximadamente, de 10 a 20% das gestantes necessitarão de terapia medicamentosa^{9,10} (A,D).

Devido aos diversos estudos questionando a complexidade do uso da insulina, bem como seus riscos e benefícios para gestantes com diabetes moderada, outras medicações de uso oral, como a metformina, tornam-se alternativas para o tratamento^{11,12} (D). A recomendação do *National Institute for Health Excellence* (NICE), publicada em 2008, demonstrou não haver diferença nos desfechos clínicos entre mulheres tratadas com insulina e com metformina^{10,13} (D,A).

Com o objetivo de diminuir a morbidade no contexto geral da diabetes gestacional, faz-se necessário instituir rapidamente uma terapia eficaz e segura, baseada nos fatores que direta ou indiretamente estão associados a essa doença. Dessa forma, este trabalho visa discutir a importância desses fatores e seu impacto na terapêutica.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados do PubMed/MEDLINE, Cochrane, LILACS e SciELO, entre os anos de 2000 a 2013, em língua inglesa ou portuguesa, utilizando os termos Mesh: “gestação” (*pregnancy*), “diabetes gestacional” (*gestational diabetes*), “tratamento” (*treatment*), “insulina” (*insulin*), “circunferência abdominal” (*abdominal circumference*), “ultrassonografia” (*ultrasonography*), “índice de massa corporal” (*bodymass index*), “obesidade” (*obesity*) e “índice glicêmico” (*glycemic index*).

Foram encontrados 356 artigos, sendo que apenas 21 foram selecionados devido ao grau de recomendação e, preferencialmente, com grau de recomendação e força de evidência, segundo critérios da Associação Médica Brasileira, A ou B.

Na falta desses, foram selecionados artigos de nível C e D, com conteúdo de interesse do objetivo principal do trabalho. Os critérios para exclusão foram artigos que não abordassem a diabetes na gestação, que estivessem fora do período estabelecido e aqueles publicados em outras línguas, que não a portuguesa e inglesa. A seleção inicial preconizou publicações de acordo com seus títulos e resumos. Quando relacionados ao assunto, buscou-se o texto completo.

Valores glicêmicos

Diante do diagnóstico do diabetes gestacional, faz-se necessário um acompanhamento rigoroso da glicemia materna, visando definir quando deve ser instituída a terapêutica medicamentosa.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) sugerem que aferições diárias de monitorização da glicemia (tanto antes quanto após as refeições, antes de dormir e ocasionalmente entre 3 e 4 horas da manhã) fornecerão um resultado melhor da situação da doença na gestante. Os controles glicêmicos são considerados excelentes quando os níveis antes das refeições, na hora de dormir e pela madrugada estão entre 60/105 mg/dL, com um valor pós-prandial (medido 1 hora após o início da refeição) entre 100 e 140 mg/dL^{12,14} (D).

Os valores da glicemia capilar preconizados pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) incluem: glicemia de jejum ≤ 95 mg/dL; primeira hora pós prandial ≤ 140 mg/dL e segunda hora pós prandial ≤ 120 mg/dL. Embora estes valores estejam abaixo da média encontrada por alguns estudos em gestantes não diabéticas, considerando a relação entre as várias faixas da glicemia materna e desfechos perinatais negativos (HAPO), discute-se o benefício em reduzir a meta glicêmica como forma de prevenir macrossomia fetal. Entretanto, há evidências de que ajustar excessivamente o controle metabólico (glicemia de jejum < 80 mg/dL) pode resultar em fetos pequenos para idade gestacional (PIG)^{6,11,15,16} (D,D,A,A).

Circunferência abdominal fetal

A medida da circunferência abdominal fetal (CAF) é utilizada como resposta ao controle da glicose materna, principalmente a partir de 28 semanas de gestação. Considera-se um indicador de crescimento fetal excessivo e marcador indireto do hiperinsulinismo fetal¹⁷ (D).

Esta análise pode ser melhor esclarecida com o trabalho de Kjos et al.¹⁸, no qual mulheres com diabetes gestacional e hiperglicemia de jejum obtiveram um controle satisfatório ao associar as medidas da glicemia e os valores da circunferência abdominal fetal menor ou igual ao percentil 70. Pode-se identificar gestações com baixo risco para macrossomia fetal e evitar uso de insulina em aproximadamente 38% de gestantes, sem aumentar a morbidade neonatal¹⁸ (A).

Esta associação entre valores é recomendada por autores cujos trabalhos observaram que medidas entre os percentis 70 a 75 permitem valores glicêmicos mais liberais. O estudo de Bonomo et al.¹⁹ mostrou ser possível a abordagem terapêutica baseada em alvos glicêmicos diferentes de acordo com a circunferência abdominal: 80/100 (glicemia de jejum e pós prandial, respectivamente) se CAF maior ou igual ao percentil 75, e 100/140 se CAF menor que percentil 70. As gestantes foram divididas em dois grupos para os quais o alvo glicêmico seria determinado ou pelo valor da glicemia capilar (grupo de manejo convencional) ou pela medida da circunferência abdominal (grupo de manejo modificado). Evidenciou-se, então, menor taxa de fetos macrossômicos e GIG¹⁹ (A).

A Tabela 1 foi adaptada da referência supracitada após dividir, retrospectivamente, as mulheres participantes do estudo em classes terapêuticas, baseado na decisão terapêutica final.

O estudo de Schaefer-Graf et al.⁹ problematizou o manejo das gestantes diabéticas baseando-se tanto no controle ecográfico, como exclusivamente nos valores glicêmicos. Ao ampliar os valores glicêmicos de controle (glicemia de jejum < 120 mg/dL e duas horas pós prandial < 200 mg/dL) e estabelecer uma medida de circunferência abdominal $\leq 75\%$, concluiu-se não haver diferença significativa nos desfechos perinatais, com exceção de uma menor incidência do uso de insulina e de fetos PIG⁹ (A).

Tabela 1 - Subdivisão das pacientes estudadas em classe terapêutica

Subdivisão em classes terapêuticas										
Atribuições para as classes						Resultado Gestacional				
Grupo	GS inicial	CA	Alvo Glicêmico	GS	Tratamento	Classe	n	PIG %	GIG %	Macro
C	<90/120	<75	90/120	<alvo	Dieta	1	32	18,7	6,2	2,6
C	<90/120	≥ 75	90/120	<alvo	Dieta	2	33	6,1	30,3	18,2
C	$\geq 90/120$	<75	90/120	\geq alvo	Insulina	3	07	0	0,0	0,0
C	$\geq 90/120$	≥ 75	90/120	\geq alvo	Insulina	4	06	0	33,3	16,7
M	<90/120	<75	100/140	<alvo	Dieta	5	76	1,8	2,6	0,0
M	<90/120	≥ 75	80/100	<alvo	Dieta	6	25	0	4,0	0,0
M	<90/120	≥ 75	80/100	\geq alvo	Insulina	7	26	0	11,5	11,5
M	$\geq 90/120$	<75	100/140	<alvo	Dieta	8	04	0	25,0	25,0
M	$\geq 90/120$	<75	100/140	\geq alvo	Insulina	9	09	0	11,1	0,0
M	$\geq 90/120$	≥ 75	80/100	\geq alvo	Insulina	10	11	0	36,4	9,1

Grupo C: tratamento convencional; Grupo M: tratamento modificado; GS: Valor da glicemia capilar em jejum/pós-prandial (mg/dL) nas primeiras duas semanas após recrutamento das gestantes; CA: percentil da circunferência abdominal; GS: Valor da glicemia capilar jejum/pós-prandial (mg/dL) entre duas visitas subsequentes durante período de estudo; PIG: pequeno para idade gestacional; GIG: grande para idade gestacional; Macro: macrossômico (> 4.000 g).

Índice de Massa Corporal

A obesidade na gestação está associada a inúmeros riscos maternos e perinatais, sendo definida como um índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional ≥ 30 kg/m². Assim como a obesidade pré-gestacional, o ganho de peso excessivo durante a gestação está associado a um risco elevado de recém-nascidos GIG²⁰ (B).

A mulher obesa apresenta um valor aumentado do hormônio leptina e diminuído de adiponectina, contribuindo no desenvolvimento da resistência à insulina. Os desfechos adversos na gestação são frequentemente atribuídos a prevalência de diabetes em gestantes obesas e sua patogênese relacionada a uma irregularidade metabólica do tecido adiposo, alterações vasculares e inflamatórias. Resistência à insulina e anormalidades nas vias inflamatórias estão relacionadas, por exemplo, ao risco de desenvolver pré-eclâmpsia^{21,22} (B).

Sabe-se que a gestante obesa apresenta um risco até três vezes maior do que não obesas para desenvolver diabetes²³ (B). Além disso, o valor médio da glicemia, ao longo do dia, parece ser de 5 a 10 mg/dL maior em gestantes obesas não diabéticas do que não obesas²⁴ (B). No que se refere ao tratamento, obesas extremas geralmente necessitam o dobro da dose de insulina, visando superar a resistência insulínica resultante da combinação da gestação e da própria obesidade²⁵ (D).

Idade gestacional

O período gestacional do diagnóstico da diabetes e início do seu tratamento apresenta consequências diretas para o binômio materno-fetal. Na gestante saudável, a homeostase glicêmica é similar à condição de não gestante, embora a secreção de insulina se encontre 20% maior para manter a euglicemia. No decorrer do período gestacional, há um estado fisiológico de resistência insulínica, devido ao aumento da produção hepática de glicose e, concomitantemente, da secreção de insulina²⁶ (B).

Leituras suplementares

1. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):654.e1-6.
2. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol*. 1993;264(1 Pt 1):E60-E67.
3. Santos EMF, de Amorim LP, Costa OLN, Oliveira N, Guimarães AC. [Profile of gestational and metabolic risk in the prenatal care service of a public maternity in the Brazilian Northeast] [Article in Portuguese]. 2012;34(3):102-6.
4. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan T A, Catalano P A, Damm

Quando este estado é evidenciado já no primeiro trimestre de gestação, deve-se atentar para a possibilidade de diabetes tipo 2 sem diagnóstico anterior. Portanto, instituir precocemente o tratamento visa diminuir a morbidade maior desse grupo de gestantes²⁷ (D).

O trabalho de Bartha et al.²⁸ comprovou a evidência de que a diabetes gestacional identificada precocemente está associada a maiores riscos gestacionais. A incidência de pré-eclâmpsia, necessidade de tratamento com insulina, hipoglicemia neonatal e óbito perinatal é significativamente maior em gestantes com descoberta recente²⁸ (B).

Neste contexto, a descoberta tardia da doença está associada a maior risco de desenvolver polidrâmnio, parto prematuro, recém-nascidos GIG, assim como a valores aumentados de hemoglobina glicosilada, quando comparados a períodos mais precoces^{28,29} (B,D).

Dessa forma, o período gestacional de descoberta do diabetes e suas particularidades clínico-obstétricas, refletirão no planejamento terapêutico.

Conclusão

Diante da crescente incidência de diabetes na gestação, é necessário estabelecer uma terapêutica rápida e eficaz visando diminuir a morbidade materna e os desfechos adversos perinatais.

Alguns fatores como os valores glicêmicos de controle, a medida da circunferência abdominal fetal e a avaliação do índice de massa corporal materna são variáveis que ajudam a nortear a terapêutica.

Valores glicêmicos mais altos podem ser tolerados, desde que o IMC estiver adequado, a CAF dentro dos parâmetros da normalidade e a idade gestacional for precoce.

Determinar o valor de cada item a ser avaliado pode ser difícil. Porém, propostas de escore de tratamento podem ser montadas, discutidas e avaliadas para proporcionar uma rápida decisão terapêutica.

P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.

5. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TRJ, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):574-80.
6. Vandersten JP1, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH Consensus Development Conference: Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. *NIH Consensus State Sci Statements*. 2013;29(1):1-31.
7. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:e290-6.

8. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;3(2):104-13.
9. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Buhling KJ, Siebert G, Buhner C, et al. A Randomized Trial Evaluating a Predominately Fetal Growth-Based Strategy to Guide Management of Gestational Diabetes in Caucasian Women. *Diabetes Care.* 2004;27(2):297-302.
10. Walker JD. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. London, March 2008. *Diabet Med.* 2008;25:1025-7.
11. Weinert LS, Silveiro SP, Oppermann ML, Salazar CC, Simionato BM, Siebeneichler A, et al. [Gestational diabetes management: A multidisciplinary treatment algorithm]. [Article in Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:435-45.
12. Negrato CA, Montenegro RM, Mattar R, Zajdenverg L, Francisco RP V, Pereira BG, et al. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:27.
13. Rowan J A, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-15.
14. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Recomendações da 2ª. Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(5):574-81.
15. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2008;(162):1-96.
16. Middleton P, Crowther CA, Simmonds L, Muller P. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD008540.
17. Metzger BE, Buchanan T A, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S251-60.
18. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2001;24(11):1904-10.
19. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab.* 2004;30(3):237-44.
20. Bowers K, Laughon SK, Kiely M, Brite J, Chen Z, Zhang C. Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy weight gain in relation to excess fetal growth: variations by race/ethnicity. *Diabetologia.* 2013;56(6):1263-71.
21. Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F. ATLANTIC DIP: The impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care.* 2010;33: 577-9.
22. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4231-7.
23. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1189-93.
24. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, Kealey EH, Hernandez TL, Reece MS, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2198-204.
25. Bertini AM, Taborda W, Silva JC. Diabetes mellitus: Aspectos clínicos e diagnósticos. *Rev Med Mat Fetal.* 2011;2(1):4-10.
26. Seghieri G, Moruzzo D, Fascetti S, Bambini C, Anichini R, De Bellis A, et al. Increase in serum uric acid is selectively associated with stroke in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(6):1095.
27. Ben-Haroush a, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21(2):103-13.
28. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109(1):41-4.
29. Correa PJ, Vargas JF, Sen S, Illanes SE. Prediction of Gestational Diabetes Early in Pregnancy: Targeting the Long-Term Complications. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(3):145-9.