

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA CAROLINA FARIA BERGQVIST DA COSTA
LUDMILA OHANA ARAÚJO GOLÇALVES

COMPLICAÇÕES FETAIS E NEONATAIS DA DIABETES MELLITUS
GESTACIONAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA CAROLINA FARIA BERGQVIST DA COSTA

LUDMILA OHANA ARAÚJO GOLÇALVES

COMPLICAÇÕES FETAIS E NEONATAIS DA DIABETES MELLITUS
GESTACIONAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Dra. Giovana Medeiros Lucena de Sousa

Duque de Caxias

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE

UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

C837c Costa, Ana Carolina Faria Bergqvist da.

Complicações fetais e neonatais da diabetes mellitus gestacional: revisão bibliográfica / Ana Carolina Faria Bergqvist da Costa, Ludmila Ohana Araújo Gonçalves. – Duque de Caxias, 2021.

33 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2021.

“Orientadora: Prof.^a Giovana Medeiros Lucena de Sousa”.

Referências: f. 31.

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

ANA CAROLINA FARIA BERGQVIST DA COSTA

LUDMILA OHANA ARAÚJO GOLÇALVES

COMPLICAÇÕES FETAIS E NEONATAIS DA DIABETES MELLITUS
GESTACIONAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho as nossas famílias e amigos que sempre nos apoiaram durante todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, visto que sem ele não estaríamos aqui.

A nossa família e amigos pelo amor e cuidado durante todo esse tempo, principalmente a Vó Claire por toda paciência e disposição.

Um agradecimento especial à nossa orientadora incrível, Dra. Giovana Medeiros, que nos ajudou em cada processo.

EPÍGRAFE

Preciso lutar com todas as minhas forças para que as pequenas coisas positivas que minha saúde me permite fazer sejam direcionadas para ajudar a revolução. A única razão real para viver.

Frida Kahlo

RESUMO

Introdução: As complicações da diabetes mellitus gestacional ao feto e o neonato são desfechos evitáveis que precisam ser elucidados. **Objetivos:** Apresentar as mais novas atualizações de quais efeitos a diabetes mellitus gestacional pode gerar ao feto e ao neonato, elucidando e compreendendo seus mecanismos e repercussões futuras. **Métodos:** Revisão bibliográfica de artigos dos últimos vinte anos sobre as complicações do binômio gestante-feto em relação a DMG e os subtipos de DM prevalentes entre gestantes. **Resultados:** As complicações encontradas foram macrossomia, hipoglicemia neonatal, deficiência de ferro, alterações da função cardiorrespiratória, hiperbilirrubinemia, anormalidades neurológicas, hipocalcemia, hipomagnesemia, polidramnia, CIUR, malformações congênitas e policitemia. O mecanismo fisiopatológico da DMG e suas complicações foram provocadas principalmente pela hiperglicemia. **Conclusões:** A DMG é a comorbidade com maior crescimento entre as gestantes na atualidade e tem ocasionado uma série de complicações em curto e longo prazos, tanto para mãe quanto para o feto. A necessidade de melhor planejamento familiar, implementação de tratamentos indicados, homogeneização e preconização do diagnóstico, seriam medidas efetivas que trariam melhores resultados para o público estudado.

Palavras-chave: *complicações fetais da diabetes mellitus gestacional; complicações neonatais da diabetes mellitus gestacional; macrossomia fetal; hipoglicemia neonatal; diabetes mellitus gestacional.*

ABSTRACT

Introduction: Complications of gestational diabetes mellitus to the fetus and neonate are preventable outcomes that need to be elucidated. **Objectives:** To present the latest updates on what effects gestational diabetes mellitus can have on the fetus and neonate, elucidating and understanding its mechanisms and future repercussions. **Methods:** Literature review of articles from the last twenty years on complications of the pregnancy-fetus binomial in relation to GDM and the prevalent DM subtypes among pregnant women. **Results:** The complications found were macrosomia, neonatal hypoglycemia, iron deficiency, changes in cardiorespiratory function, hyperbilirubinemia, neurological abnormalities, hypocalcemia, hypomagnesemia, polyhydramnios, IUGR, congenital malformations and polycythemia. The pathophysiological mechanism of GDM and its complications were mainly caused by hyperglycemia. **Conclusions:** GDM is currently the fastest growing comorbidity among pregnant women and has caused a series of short- and long-term complications, both for the mother and the fetus. The need for better family planning, implementation of indicated treatments, homogenization and diagnosis recommendation would be effective measures that would bring better results for the studied public.

Keywords: *fetal complications of gestational diabetes mellitus; neonatal complications of gestational diabetes mellitus; fetal macrosomia; neonatal hypoglycemia; gestational diabetes mellitus;*

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

DMG - Diabetes mellitus gestacional

DM1- diabetes mellitus tipo 1

DM2- diabetes mellitus tipo 2

DMPG - diabetes mellitus pré gestacional

MCs - malformações congênitas

RN- recém-nascido

IL-8 - interleucina

TNF- α - fator de necrose tumoral alfa

TLRs - receptores toll-like

CIUR - crescimento intrauterino restrito

GIG - bebês grandes para idade gestacional

PIG - bebês pequenos para idade gestacional

AIG - adequado para a idade gestacional

BDNF- fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

MEV - mudança de estilo de vida

DFTN - defeitos do Tubo Neural

VSD - defeitos do Septo Ventricular

SDRRN - síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	14
3 – OBJETIVOS	20
4 – MATERIAL E MÉTODOS	21
5 – DISCUSSÃO E RESULTADOS	22
6 – CONCLUSÃO.....	29
7- REFERÊNCIAL TEÓRICO	30

1- INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma síndrome clínica que está se tornando cada vez mais prevalente na sociedade atual. Junto a ela, diversas complicações fetais e neonatais que causam desfechos indesejáveis principalmente em gestantes sem tratamento preconizado, como adverte Barros *et al.* (2021).

O DMG é determinado como intolerância à glicose, tendo como consequência hiperglicemia de variável intensidade, com início ou primeiro diagnóstico durante a gravidez, podendo ou não persistir após o parto. O diagnóstico do DMG ocorre habitualmente a partir de testes provocativos com cargas de glicose.

O aumento da idade materna e o consumo excessivo de alimentos processados, dentre outros fatores, deu início à epidemia da obesidade e com ele o maior risco de mulheres desenvolverem tal patologia. “Os hábitos de vida preliminares das gestantes têm papel preponderante no desenvolvimento do DMG.” (BARROS *et al.*, 2021)

Compreende-se que a gestação consiste em um conjunto de transformações e adaptações fisiológicas que o corpo da mulher passa à medida em que o feto se desenvolve. O organismo da gestante se prepara adaptando-se para o novo aporte de nutrientes necessários para o sistema feto-placenta e, dentre as diversas transformações, tem-se como consequência a indução de hiperglicemia, caracterizando assim à gravidez um estado diabetogênico, prejudicando todo o processo de formação fetal e repercutindo na vida extra-uterina. Segundo Abi-Abib *et al.* (2014).

A resistência insulínica resulta da combinação entre o aumento da adiposidade materna e da produção placentária de hormônios diabetogênicos, incluindo hormônio do crescimento, cortisol, hormônio lactogênico placentário e progesterona.

Frisa-se que o papel do pré-natal para o diagnóstico da diabetes gestacional é de extrema importância, visto que a doença se perpetua até o fim da gravidez, principalmente quando o tratamento não é realizado de forma adequada. Como forma de redução de danos, o diagnóstico e tratamento deve ser realizado de forma precoce, pois uma

hiperglicemia materna não controlada faz o feto apresentar hiperinsulinismo, dentre outras complicações. (SILVA *et al.*, 2017).

Como citado por Faleiros *et al.* (2021)

Dentre as complicações fetais destacam-se a macrosomia fetal, traumatismos no parto, hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatal, síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido e hipocalcemia. Além disso, incrementa a prematuridade e óbito fetal intraútero. Para o futuro, na vida adulta, há maiores chances de síndrome metabólica (obesidade, hipertensão e diabetes), tendo como possível explicação a herança epigenética.

Portanto, o presente estudo tem como objetivo apresentar as mais recentes atualizações de quais efeitos a diabetes mellitus gestacional pode gerar ao feto e ao neonato, elucidando e compreendendo seus mecanismos e repercussões futuras. É válido frisar que o trabalho tem relevância ao beneficiar o processo de estudos acadêmicos e assim facilitar o conhecimento dos novos pesquisadores.

A pesquisa foi realizada baseando-se em dados extraídos a partir de uma revisão bibliográfica utilizando artigos científicos modernos que buscam comprovar as últimas atualizações sobre complicações fetais e neonatais em gestantes portadoras de diabetes mellitus gestacional.

A estrutura da discussão será baseada explicitando como a diabetes mellitus gestacional tem influência direta na organogênese do feto, esclarecendo a fisiopatologia e salientando como a gestação por si só já favorece o desenvolvimento dessa enfermidade. Importante será expor os tratamentos preconizados para um melhor desfecho, seguindo os fluxos dos artigos estudados. Dessa forma, atesta-se a importância do diagnóstico precoce em gestantes a partir do primeiro trimestre como forma de prevenção da mortalidade perinatal e outras complicações fetais.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico para essa pesquisa será instituído por autores que discutem questões pertinentes e com conceitos relevantes sobre as complicações fetais e neonatais, devido a diabetes mellitus gestacional.

2.1 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E SUAS DEFINIÇÕES

As complicações fetais e neonatais devido a DMG se tornaram um grande problema de saúde pública em diversos países. No geral, o modelo de vida da sociedade contemporânea composto por um crescimento populacional descontrolado e envelhecimento, junto ao aumento considerável de comorbidades como obesidade, hipertensão e sedentarismo, fez com que muitas mulheres tivessem mais chances de desenvolver a doença, salvo fatores genéticos.

Compreende-se que a prevalência do DMG varia de acordo com a população analisada, porém estima-se que no Brasil é de 2,4% a 7,2% de todas as gestações, sendo que a prevalência de obesidade em casos de DMG é de 10,6%, mostrando como ambas as patologias podem andar juntas, afirma Rios *et al.* (2019).

Do ponto de vista da obstetrícia, essa doença se torna um fator de risco alto e uma importante intercorrência clínica para qualquer gestante, principalmente as que já possuem outras comorbidades. Com o aumento do número de casos, a necessidade de se estudar as complicações materno-fetais e neonatais torna-se relevante no âmbito de compreender todos os seus mecanismos, visando reduzir a morbimortalidade tanto para mãe como para o feto, observa Chaves *et al.* (2010).

Dessa forma, a diabetes mellitus gestacional é definida clinicamente como uma diminuição da tolerância do corpo da gestante perante os carboidratos, de qualquer grau, com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez, afirmam Radünz, Silva e Ferreira (2015).

É importante frisar que após a gestação, o metabolismo materno tende a normalizar até um ano após o parto, entretanto dados demonstram que cerca de 34% das

mulheres com DMG acabam não conseguindo atingir níveis euglicêmicos e então sendo diagnosticadas com DM2 no mesmo período, observa Rios *et al.* (2019).

2.2 GESTAÇÃO E DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

O desenvolvimento da resistência insulínica na gravidez se deve ao processo de adaptação do corpo da mulher para receber as novas necessidades do sistema feto-placenta. A placenta é responsável por diversos processos tais como a circulação de nutrientes, produção de hormônios, crescimento fetal, manutenção do sistema imunológico materno e troca de substâncias entre mãe e feto. (RIOS *et al.*, 2019)

Desde já é importante frisar que existem diferentes tipos de diabetes mellitus e cada uma delas reverbera de diversas formas no feto, durante a gestação. A diabetes mellitus pré gestacional, seja do tipo 1 ou 2, acaba se tornando a mais nociva, pois está presente desde o momento da concepção fazendo com que a hiperglicemia materna afete a organogênese, gerando alterações no crescimento fetal, abortamentos e malformações, adverte Amaral *et al.* (2012).

Como citado por Costa *et al.* (2020) “O DM materno, incluindo tipo 1, tipo 2 e gestacional, também podem influenciar no crescimento fetal excessivo pelo aumento de secreção de insulina, levando ao aumento na deposição de gordura e organomegalia no feto.”

Durante a gravidez, hormônios produzidos por ela como estrogênio, progesterona e somatomamotrofina coriônica humana acabam interferindo na ação da insulina e agindo como antagonistas da mesma. No segundo e terceiro trimestre, há uma quantidade ainda maior, gerando assim mais resistência.

Portanto, a gravidez por si só, já se torna um sítio propício para a DMG se estabelecer e, assim, gerar diversas consequências fetais e neonatais, como afirmam Menicatti e Fregonesi (2006).

2.3 FISIOPATOLOGIA E ACHADOS DAS COMPLICAÇÕES FETAIS E NEONATAIS

Foram analisadas alterações macroscópicas na placenta de mulheres portadoras de DMG que continham lesões e quantidades maiores de hidroxipatita na superfície,

quando comparadas a gestantes sem tal patologia. Tais modificações são capazes de alterar o fluxo de diversas substâncias como o oxigênio, prejudicando o crescimento fetal e assim, a homeostase da gestação. (RIOS *et al.*, 2019)

Outras alterações também foram encontradas como calcificações, formações de depósitos de fibrina, aumento do peso placentário e alterações moleculares como o aumento das EROS e da caspase 3, que promovem a morte celular. (RIOS *et al.*, 2019)

De uma forma geral, a DMG é responsável por aumentar o risco de diversas malformações congênitas (MCs) no sistema nervoso, cardíaco e genitourinário, principalmente quando não há o tratamento adequado desde o início do diagnóstico. Além disso, há risco também de macrosomia, hipoglicemia ao nascer, convulsões neonatais e icterícia, dentre outros.

De acordo com Amaral *et al.* (2012) “As sequelas fetais e neonatais do diabetes mellitus gestacional ocorrem, em sua maioria, em função do mau controle glicêmico materno”

As diversas consequências fetais geradas receberam o nome de fetopatia diabética e entender seus mecanismos de ação são cruciais. A fisiopatologia, por trás da hiperglicemia materna durante toda a gestação, se deve ao fato desses níveis altos de glicose gerarem uma hiperinsulinemia fetal crônica. (Amaral *et al.*, 2012)

Em longo prazo, a grande quantidade de insulina altera diversas taxas metabólicas e o consumo de oxigênio, gerando hipoxemia ao feto e contribuindo para acidose metabólica. Além disso, também são vistas outras alterações como na distribuição de ferro, policitemia e aumento da eritropoiese, segundo Amaral *et al.* (2012).

À medida que o feto se desenvolve, as alterações cinéticas do ferro acabam gerando deficiência em vários órgãos ainda em formação, provocando assim cardiomiopatias e alterações no sistema neuropsicomotor. A policitemia é responsável por estimular a produção de catecolaminas gerando aumento da pressão arterial sistêmica e hipertrofia cardíaca.

As altas quantidades de insulina também prejudicam a maturação pulmonar do feto e promovem o armazenamento hepático de glicogênio, além de aumentar a atividade de enzimas hepáticas envolvidas na síntese de lipídios. (Amaral *et al.*, 2012).

Como demonstrado por Amaral *et al.* (2012) “A taxa de anomalias congênitas do cérebro, coração, rins, intestino e esqueleto em recém-nascidos de mães diabéticas é quatro vezes mais alta do que em mães não diabéticas”

No que se diz respeito às malformações fetais congênitas, compreende-se que a incidência depende do controle glicêmico no momento da concepção, visto que a euglicemia nas últimas semanas de gestação não tem efeito protetor ou preventivo para que as MCs não ocorram, como adverte Corrêa e Gomes (2004).

A relação da hiperglicemia e o desenvolvimento de malformações congênitas ocorre devido ao aumento da produção de radicais livres de oxigênio e inositol que acabam prejudicando o desenvolvimento da placenta e do saco vitelino. Além disso, ocorre também a diminuição de produção de ácido aracdônico que dificulta a comunicação placentária entre a mãe e o feto.

As MCs cardiovasculares mais prevalentes em gestantes portadoras de DMG foram a tetralogia de Fallot, cardiomiopatia hipertrófica, doença arterial coronariana e disfunções nas artérias e veias. (RIOS *et al.*, 2019)

Já no âmbito do sistema nervoso, as MCs ocorrem no tubo neural, onde a hiperglicemia materna altera expressões gênicas e gera eventos epigenéticos. Estudos em animais que estavam hiperglicêmicos durante o momento da formação, como camundongos e ratos, demonstraram que seus embriões estavam com o tubo neural aberto. Concluiu-se também que mães diabéticas têm cinco vezes mais chances de ter um feto com tal problema, afirma Rios *et al.* (2019)

No que tange sobre a macrosomia, é verossímil definir como peso ao nascimento maior que 4.000 g, independentemente de variáveis demográficas e idade gestacional. Ocorre em até 50% das pacientes portadoras de DMG e 40% em DM1, com frequência até 10 vezes maior à encontrada na população geral, segundo Montenegro Jr *et al.* (2001)

Compreende-se que a fisiopatologia por trás da macrosomia fetal se deve ao hiperinsulinismo do feto devido a diabetes materna, gerando assim um crescimento exagerado. Os neonatos de mães diabéticas acabam possuindo um acúmulo excessivo de gorduras na região abdominal e escapular, causando sequelas. Estudos apontam que, além dos traumas obstétricos, os neonatos podem sofrer repercussões como lesão do plexo braquial, asfixia perinatal, distocia de ombro e até fraturas no úmero e clavícula na hora do parto.

Além disso, a fetopatia diabética também se caracteriza como um aumento de gorduras, proteínas corporais totais e glicogênio que geram hipertrofias e hiperplasias em

diversos órgãos como coração, fígado, tecido das ilhotas pancreáticas e adiposo, causando assim uma desproporção significativa na anatomia e funcionalidade do corpo do feto, como afirma Titular e Cunha (2011).

Convém ressaltar que no nascimento, uma parte dos recém-nascidos desenvolve a síndrome da angústia respiratória devido aos altos níveis glicêmicos da mãe, que acabam atrasando a produção de surfactantes. O quadro se agrava devido ao fato de os neonatos geralmente serem prematuros, como observa Amaral *et al.* (2012).

Além da hiperglicemia materna, o peso fetal também sofre influência por outros fatores maternos como obesidade e concentração sérica de aminoácidos e lipídeos, adverte Abi-Abib *et al.* (2014).

No que se refere ao tamanho fetal, o crescimento intrauterino restrito (CIUR) foi uma consequência levantada em alguns estudos, visto que aumenta o risco de prematuridade e tem elevada morbimortalidade peri e neonatal.

De uma forma geral, o mau controle glicêmico materno incentiva um remodelamento defeituoso das artérias uterinas, prejudicando assim o transporte de substâncias e a perfusão placentária. Tardamente, o desenvolvimento e o crescimento fetal ficam prejudicados dando origem a bebês PIG. Portanto, o RCIU é definido quando há crescimento fetal inferior ao valor dentro previsto pelo seu potencial genético, afirma Costa *et al.* (2020).

Assimila-se também que o descontrole glicêmico materno aumenta a quantidade de líquido amniótico, causando a polidramnia. A fisiopatologia por trás ainda não está completamente elucidada, entretanto esse acúmulo excessivo pode gerar ruptura precoce das membranas e partos prematuros.

O diagnóstico é feito através da medição do perímetro abdominal materno que se encontra dramaticamente aumentado e pode ser acompanhado de dispneia, segundo Menicatti e Fregonesi (2006).

Acerca da hipoglicemia neonatal, sequele bastante citada em vários artigos, é definida como valores menores que 50 mg/dL e está presente em cerca de 25% a 50% dos recém-nascidos de mães diabéticas e em 15% a 25% dos recém-nascidos de mães portadoras de DMG. Compreende-se que ela é um efeito adverso do excesso de glicose pela DMG da mãe e consequente hiperinsulinismo do feto, observa Marinho *et al.* (2020).

No nascimento, o neonato se prepara para a transição extra útero, dessa forma o corte do cordão umbilical faz com que todo suprimento de diversos nutrientes como glicose cesse e assim os altos níveis de insulina geram a hipoglicemia fetal.

É importante salientar que todo recém-nascido passa por um momento de hipoglicemia transitória fisiológica, podendo chegar a 30 mg/dL nas primeiras 1-2 horas de vida 45 mg/dL nas primeiras 4-6 horas, entretanto, homeostaticamente, ela tende a se recuperar espontaneamente dentro desse tempo, principalmente depois de se alimentar com leite materno ou fórmula. A hipoglicemia por hiperinsulinismo da mãe diabética pode ser detectada pelo teste de estímulo do glucagon, de acordo com Marinho *et al.* (2020).

Outra implicação presente é a icterícia neonatal que tem sido descrita em níveis de até 38% em gestantes portadoras de DMG, afirma Montenegro Jr *et al.* (2001).

A fisiopatologia por trás da hiperbilirrubinemia que gera a icterícia neonatal ainda não é elucidada, entretanto estima-se que ocorre devido ao catabolismo das membranas dos eritrócitos pelos níveis altos de glicose materna, afirmam Menicatti e Fregonesi (2006).

A diabetes mellitus foi citada também como capaz de modular o sistema imunológico do recém-nascido, prejudicando assim o corpo a batalhar contra diversos patógenos prejudiciais.

Compreendeu-se que os RNs de mães diabéticas tinham mais mediadores da imunidade inata, como a interleucina (IL)-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e receptores toll-like (TLRs) 1, 2 e 3. Dessa forma, o aumento dessas substâncias exacerba os processos inflamatórios em doenças autoimunes e estimula a lesão tecidual, adverte Rios *et al.* (2019)

Portanto a DMG afeta, principalmente, o crescimento do feto, oxigenação e o metabolismo da glicose e do ferro.

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

3.1.1 Analisar as evidências científicas para compreender e averiguar as principais consequências fetais e neonatais na diabetes mellitus gestacional.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Verificar as novas atualizações das principais complicações fetais e neonatais em mulheres portadoras de diabetes mellitus gestacional.

3.2.2 Expor os tratamentos preconizados para um melhor desfecho seguindo os fluxos dos artigos estudados.

3.2.3 Atestar a importância do acompanhamento precoce das taxas glicêmicas em gestantes a partir do primeiro trimestre como forma de prevenção da mortalidade perinatal e outras complicações fetais.

3.2.4 Explicitar como ocorre a fisiopatologia da diabetes mellitus gestacional na formação embrionária do feto e suas consequências.

3.2.5 Comprovar brevemente quais complicações fetais e neonatais são mais comuns em gestações de mulheres portadoras de diferentes tipos de diabetes mellitus.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

O conteúdo incluído nessa pesquisa é baseado em dados extraídos a partir de uma revisão bibliográfica. Foram analisados 20 artigos científicos relevantes entre os anos de 2000 a 2021, com o intuito de buscar as últimas atualizações sobre as complicações fetais e neonatais de gestantes portadoras de diabetes mellitus gestacional, assim como sua fisiopatologia.

Foram utilizadas as seguintes palavras chaves para a pesquisa: *complicações fetais da diabetes mellitus gestacional; complicações neonatais da diabetes mellitus gestacional; macrossomia fetal; hipoglicemia neonatal; diabetes mellitus gestacional;*

5 – DISCUSSÃO E RESULTADOS

As complicações fetais e neonatais da diabetes mellitus gestacional foram pauta em muitos artigos devido a sua prevalência e necessidade de prevenção. Diversos estudos foram feitos para uma melhor compreensão de quais são as principais sequelas ainda na vida intraútero e no primeiro mês de vida pós-parto.

Além disso, foram analisadas, brevemente, quais complicações são mais comuns em gestações de mulheres portadoras de diferentes tipos de diabetes mellitus dando enfoque na DMG, seu tratamento, assim como sua fisiopatologia.

Um dos artigos mais recentes na literatura, realizado por Barros *et al.* (2021), aborda como a diabetes mellitus pode se desenvolver durante a gravidez e como essas mulheres são mais propensas a evoluir com a diabetes mellitus tipo 2, depois de ter DMG.

Após análise, constatou-se que a fisiopatologia ocorre devido à resistência insulínica desenvolvida pelo novo padrão metabólico necessário durante a gravidez. Completando a pesquisa acima, Abi-Abib *et al.* (2014) frisa que nesse período, há produção de muitos hormônios como prolactina, cortisol, GH, progesterona, além dos placentários como hPL, colaborando assim para o desenvolvimento da doença.

Silva *et al.*, (2017) e Fontes *et al.* (2021) reafirmam a existência dos mesmos fatores exercendo influência sobre o desenvolvimento dessa patologia, destacando exatamente o papel de antagonista contrarregulador insulínico que esses hormônios apresentam.

Da mesma forma, destaca outros aspectos como o aumento de atividade das insulinas placentárias, estresse fisiológico imposto pela gravidez e elementos genéticos e ambientais. Abi-Abib *et al.*, (2014) adiciona que fatores externos como o aumento da adiposidade materna são também relevantes.

Ao trazer a discussão no quesito da epidemiologia da doença e o perfil das gestantes, Bolognani, Souza e Calderon, (2011) reforçam como obesidade e DMG andam juntas assim como a própria diabetes mellitus gestacional aumenta em até seis vezes o risco de desenvolvimento de DM2. Barros *et al.* (2021) corroboram que mulheres com 35 anos têm 2,3 vezes mais chance de desenvolver DMG.

Radünz, Silva e Ferreira, (2015) fortificam o padrão de pacientes com DMG através do estudo de coorte retrospectivo com 522 puérperas, sendo 255 pacientes com

diagnóstico de DMG. Dessa forma, a pesquisa demonstrou que as gestantes portadoras dessa doença apresentaram maior média de idade, maior número de filhos, maior prevalência de obesidade, maior frequência de ganho de peso excessivo durante a gestação e maior frequência de cesárias.

Zanrosso *et al.* (2015) justifica a necessidade de parto via cesárea, devido ao fato de os fetos de mães diabéticas terem mais chances de nascer macrossômicos.

No que se diz respeito sobre fetopatias diabéticas, Corrêa e Gomes, (2004) primeiramente definem esse tema como a “constelação” de morbidades fetais em gestações complicadas pela DMG.

Anos depois, Titular e Cunha, (2011) abordam essa questão fazendo referência principalmente à macrossomia fetal, que causa um aumento de proteínas e gorduras corporais totais e hipertrofia de diversos órgãos do feto. No ano seguinte, Amaral *et al.* (2012) aborda também a macrossomia e reforça como o mau controle glicêmico materno tem influência direta nessas sequelas.

Montenegro Jr *et al.* (2001) realizaram um estudo para avaliar a frequência de complicações materno-fetais em diferentes tipos de diabetes mellitus. As portadoras de DM1 tiveram a prematuridade, natimortalidade e síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (SDRRN) como complicação mais prevalente.

As sequelas mais incidentes nos três grupos estudados foram hipoglicemia, prematuridade, icterícia e macrossomia. Além disso, a macrossomia ocorre em até 50% das pacientes com DMG e 40% em DM1, frequência até 10 vezes maior à encontrada na população geral.

Nas atualizações sobre as principais complicações materno-fetais e neonatais em mulheres portadoras de diabetes gestacional, Barros *et al.* (2021) relata que as complicações maternas mais prevalentes foram o trabalho de parto por um período prolongado, dificuldade do feto se adaptar a pelve da mãe, laceração de partes moles, aumento de cesarianas, hemorragias após o parto e atonia uterina levando a uma retenção placentária e infecções.

Montenegro Jr *et al.* (2001) cita que as gestantes portadoras de DM1 estariam mais suscetíveis à contaminação, apresentando ao menos um episódio infeccioso, principalmente ITU.

De uma forma geral, Silva *et al.* (2017) fizeram um estudo coorte retrospectiva extremamente importante com base em prontuários de gestantes portadoras de DMG atendidas no ambulatório de gestação de alto risco de uma maternidade pública desde

julho de 2010 a agosto de 2014. O presente estudo mostrou os desfechos neonatais a partir dos diferentes tipos de tratamento da DMG através da análise de via de parto, idade gestacional do nascimento, peso, altura, escore de Apgar no 1º e 5º minuto, morfologia e admissão em UTI neonatal.

Dessa forma, o ensaio mostrou que os diferentes tipos de tratamento não interferiram na via de parto, valores de Apgar do primeiro e quinto minuto e necessidade de internação em UTI. Entretanto, as pacientes tratadas apenas com metformina junto à insulina apresentaram mais chances de desenvolverem bebês grandes para idade gestacional (GIGs), já as tratadas apenas com metformina possuem melhor chance de gestarem com tamanho adequado para idade gestacional.

É necessário frisar que ao ser classificado como GIG, o feto corre risco de traumatismo na hora do parto, além de hipóxia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia. Portanto, o manejo correto da diabetes gestacional é de suma importância para o desfecho neonatal.

Em 2015, Radünz, Silva e Ferreira, constataram que mulheres diabéticas possuem um aumento de aproximadamente 60% no risco de recém-nascidos grandes para idade gestacional, além de quatro vezes mais risco de hipoglicemia neonatal. Barros *et al.* (2021) salienta a existência de maior chance de fratura de clavícula e paralisias do feto devido a esse crescimento desproporcional.

As malformações congênitas comprovam o poder teratogênico que a glicose pode gerar durante a organogênese embrionária, compatível com o que é citado em diversos artigos.

No que tange artigos mais antigos Corrêa e Gomes (2004) referem que mulheres portadoras de diabetes mellitus têm duas a três vezes mais risco de malformações congênitas. Silva *et al.* (2019) defende que as MCs são correlacionadas com maiores índices de cesariana e menor idade gestacional.

Rios *et al.* (2019) descreve como a DMG afeta a organogênese do feto, sendo necessário atentar-se ao caráter multissistêmico dessa doença que afeta todo o desenvolvimento embrionário, desde o início ao fim da gestação.

O presente estudo constatou que mulheres com diabetes mellitus pré gestacional assim como gestantes portadoras de diabetes mellitus gestacional apresentaram mais fetos com malformações cardíacas em comparação com mulheres não diabéticas.

Essa tese é reforçada ao constatar a mudança na expressão de genes como WNT, FZD e β -catenina que são vitais na organogênese e são influenciados pelos níveis altos

de glicemia materna. Dentre as sequelas, destacam-se defeitos septais e o acidente vascular cerebral isquêmico perinatal, causa mais comum da paralisia cerebral hemiplégica em crianças que está fortemente relacionado a DMG.

Além disso, a cardiomiopatia hipertrófica foi a malformação mais comum (40% dos fetos) e foi mais prevalente em gestantes portadoras de DMPG do que naquelas com DMG.

O artigo feito por Amaral *et al.*, (2012) reforça o risco aumentado de desenvolver MCs cardiovasculares abordando um estudo realizado em ratos expostos a altos níveis de glicose, cujo resultado foi um aumento do espessamento do septo cardíaco e a proliferação miocárdica.

Outras repercussões foram citadas pelo autor que correlacionou a hiperinsulinemia crônica fetal, principal mecanismo da fetopatia diabética, ao aumento da eritropoiese e policitemia, que acarretam a produção de catecolamina, podendo gerar HÁS e a hipertrofia cardíaca.

Portanto as sequelas do sistema cardiovascular são prevalentes em portadoras de diabetes, principalmente o espessamento do septo interventricular e hipertrofia ventricular.

Já em relação às MCs do sistema nervoso, Costa *et al.* (2020) relataram defeitos do tubo neural em conceitos de mães portadoras de DMG, principalmente nos fetos que sofreram com crescimento intrauterino restrito (CIUR). Sua pesquisa defende, que há deficiência do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) em fetos de mulheres portadoras de DMG, assim como deficiência do Fator de Crescimento do Nervo (NGF) em fetos com CIUR gerando assim anormalidades no desenvolvimento neurológico, dificuldade cognitiva e motora.

Rios *et al.* (2019) agregam explicando que a fisiopatologia também se deve pela presença de radicais livres de oxigênio, inositol e deficiência de ácido aracdônico que promovem a má vascularização do saco vitelínico e da placenta, tendo também influência sobre o desenvolvimento do tubo neural do feto, principalmente com falhas epigenéticas.

Abi-Abib *et al.* (2014) fortifica as anomalias congênitas no âmbito do sistema nervoso citando a síndrome de regressão caudal que é 250 a 600 vezes mais frequente em filhos de mães diabéticas.

É interessante ressaltar que a mesma doença pode ser causadora de consequências fetais antagônicas como a CIUR e a macrossomia. Costa *et al.* (2020) explica que o CIUR consiste no crescimento intrauterino reduzido, podendo estar associado a outras

patologias como defeitos do tubo neural (DFTN), defeitos do septo ventricular (VSD), fendas orais e anomalias genéticas.

A fisiopatologia consiste no remodelamento de artérias uterinas devido a hiperglicemia materna, prejudicando assim o transporte de substâncias e a perfusão placentária. O diagnóstico é feito por dados ultrassonográficos, como o peso fetal, a medida da circunferência abdominal no terceiro trimestre de gravidez e níveis placentários de fatores de crescimento.

Outras malformações congênitas, como Síndrome 49, XXXXY, trissomia 21, 13, 18, craniossinostose e sequência de displasia caudal foram consequências abordadas em alguns artigos, principalmente por Carvalho *et al.* (2000), Amaral *et al.* (2012), Bandarra (2014) e Marinho *et al.* (2020). MCs de origem do trato urinário e excretor como criptorquidismo e agenesia renal também foram citadas por Rios *et al.* (2019).

Segundo Rios *et al.* (2019) a embriopatia é proporcional às dosagens de hemoglobina glicada, portanto quanto maior o descontrole glicêmico ao longo da gestação, pior será o prognóstico e a probabilidade da presença de malformações.

Anos depois, Barros *et al.* (2021) reafirmaram essa tese comprovando que os altos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) da gestante em fases iniciais da gestação promovem um maior risco de desenvolver as MCs.

As imunodeficiências são outras consequências citadas exclusivamente por Rios *et al.* (2019) que argumenta a favor da capacidade da DMG de prejudicar a proteção do RN a patógenos. Ele associa o aumento de mediadores da imunidade inata do recém-nascido como interleucina (IL)-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e receptores toll-like (TLRs) à exacerbação de processos inflamatórios em doenças autoimunes e lesão tecidual.

Bolognani, Souza e Calderon (2011) reforçam o óbito intrauterino que é característico do DMG mal controlado e mais frequente em fetos macrossômicos, especialmente nas últimas quatro semanas de gestação.

O controle da glicemia durante a gestação foi a medida defendida em todos os artigos estudados por unanimidade, porém foram levantados em conta diferentes tipos de tratamento para diminuir a morbimortalidade materno-fetal causada por essa doença.

Desse modo, Barros *et al.* (2021) alegam que a prevenção e até mesmo o controle glicêmico adequado da DMG deve ser realizado primeiramente através de medidas não farmacológicas e só utilizar medicamentos quando necessário.

Dez anos antes, Weinert *et al.* (2011) já reforçava que antes dos remédios, são necessários mudanças no estilo de vida (MEV) da gestante e controle do ganho de peso gestacional, sendo fundamental realizar a intervenção farmacológica apenas se as metas glicêmicas preconizadas não forem alcançadas em duas semanas.

Fontes *et al.* (2021) reiteram que na prática, o tratamento não medicamentoso acaba se tornando na maioria das vezes menos efetivo devido à má aderência da paciente.

Corrêa e Gomes (2004) corroboram defendendo que em casos de má adesão, diagnóstico tardio, dosagens já muito altas de hemoglobina glicada e crescimento fetal exagerado são indicativos de iniciar o tratamento medicamentoso.

A respeito da abordagem terapêutica, diversas literaturas convergem e divergem em muitos aspectos. Dessa forma, Weinert *et al.* (2011) frisaram que apesar da insulinoterapia subcutânea ser vista como o tratamento padrão para o diabetes mellitus gestacional, seu uso é complexo, tem maior custo e pouca adesão pelas pacientes.

Como alternativa terapêutica, medicações orais começaram a ganhar espaço, mostrando ter boa efetividade no controle glicêmico como a metformina, que é o único hipoglicemiante oral usado na gestante (recomendação categoria B).

Barros *et al.* (2021) reitera os benefícios dessa droga através da análise de um grupo de gestantes que fizeram o uso de metformina e obtiveram menores chances de hipoglicemia neonatal, menor ganho de peso e menor necessidade UTI neonatal, quando comparado à insulina.

Além disso, tem demonstrado melhores resultados quanto às possíveis complicações materno-fetais, reduzindo taxas de pré-eclâmpsia, cesariana, prematuridade, macrossomia, distopia de ombro e mortalidade perinatal, sendo estas algumas das principais comorbidades que atingem o binômio gestante-feto.

Corrêa e Gomes (2004) já viam a metformina como um esquema terapêutico benéfico para a gestante, visto que não afeta a captação nem o transporte placentário de glicose, além de ser capaz de reduzir a incidência de diabetes gestacional em dez vezes em pacientes com síndrome de ovários policísticos.

Ainda assim, a comparação entre os possíveis efeitos do uso de tais medicações se faz extremamente necessária, para que então seja avaliado de fato o risco x benefício da escolha do melhor tratamento tanto para a gestante quanto para o feto. Em um estudo extremamente recente, Fontes *et al.* (2021) avaliaram que o uso de metformina reduziu a quantidade de neonatos classificados como PIG, enquanto a insulina reduziu as chances de prematuridade. Curiosamente, a associação de ambas as medicações não causou efeito

esperado, resultando em maior chance de um recém-nascido grande para a idade gestacional e mantendo a baixa chance de prematuridade.

Silva *et al.* (2017) também analisou os melhores tipos de tratamento por meio de uma coorte retrospectiva com base em análise de prontuário de gestantes portadoras de DMG. O estudo mostrou que as pacientes tratadas com metformina tiveram uma chance menor de gerar filho PIG e duas vezes mais chance de gerar um bebê com peso adequado para a idade gestacional (AIG).

Pacientes tratados com insulinoterapia tiveram menos chances de ter filhos prematuros. É importante frisar que a associação da metformina com a insulina, assim como no estudo de Fontes *et al.* (2021), resultou em 3,5 vezes mais chance de um recém-nascido GIG e baixa chance de prematuridade. A via de parto, Apgar (1-5 mnts) e necessidade de internação na UTI neonatal não sofreram influências dos possíveis tratamentos.

Chaves *et al.* (2010) fizeram um estudo retrospectivo que envolveu a revisão de prontuários de gestantes diabéticas. Ele difere dos demais, pois as pacientes foram assistidas pela disciplina de Endocrinologia em conjunto com a disciplina de GO, tendo um controle glicêmico ainda maior e evoluindo favoravelmente, tanto para mãe como para o feto.

6 – CONCLUSÃO

A DMG vem sendo uma das comorbidades mais prevalentes da gestação na atualidade, sendo cada vez mais desafiador a manutenção e o controle dos índices glicêmicos das portadoras da doença. O desfecho relaciona-se ao início, duração da intolerância à glicose e à gravidade da doença.

Após devida análise do panorama geral, verificou-se que as complicações em portadoras de DMG são uma constante, tanto para a mãe, quanto para o feto.

Vez que foi mantido o enfoque na população neonatal e fetal, pôde-se observar a gama de enfermidades que pode atingi-la, desde as mais frequentes, como SAR, hipoglicemia neonatal, macrossomia, malformações congênitas, defeitos cardiovasculares, até mesmo a CIUR, icterícia, polidramnia e policitemia.

Os riscos de desenvolver as diversas sequelas estão presentes desde o início da gestação e em longo prazo podem gerar danos irreversíveis.

As consequências observadas não se atêm apenas a primeira infância, mas ao longo de todo o desenvolvimento da vida adulta, podendo causar atrasos no desenvolvimento intelectual, déficit cognitivo e motor.

Já no que tange sobre os tratamentos preconizados, além da insulino-terapia, o único hipoglicemiante oral permitido ainda é a Metformina, pois apresentou-se seguro e eficaz, além de ter reduzido o risco de tais complicações supracitadas. É válido frisar que a associação desse fármaco com a insulina não se mostrou eficaz, inclusive estudos mostraram mais chances de ter bebês macrossômicos.

O controle glicêmico, do início ao fim da gestação, foi algo indubitável, considerado de grande importância, independente do subtipo de DM observado, pois a fisiopatologia da hiperglicemia para o feto e suas consequências permaneceu imutável e ameaçador para ambos, gestante e bebê.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABI-ABIB, R. C. *et al.* **Diabetes na gestação.** Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, v. 13, n. 3, p. 40–47, 2014.
2. AMARAL, A. C. S. *et al.* **Complicações neonatais do diabetes mellitus gestacional – DMG.** Revista Médica de Minas Gerais, v. 22, n. 5, p. 40–42. 2012.
3. BANDARRA, A. R. C. **Macrossomia na Diabetes Gestacional.** TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA. p. 8, 2014.
4. BARROS, S. *et al.* **A importância do pré-natal na prevenção de complicações materno- fetais do diabetes mellitus gestacional** The importance of prenatal care in the prevention of maternal-fetal complications of gestational diabetes mellitus La importancia de la atención prena. v. 27, p. 1–7, 2021.
5. BOLOGNANI, C. V.; SOUZA, S. S. DE; CALDERON, I. DE M. P. **Diabetes mellitus gestacional: enfoque nos novos critérios diagnósticos.** Comun. Ciênc. Saúde, p. 3142, 2011.
6. CHAVES, E. G. S. *et al.* **Estudo retrospectivo das implicações maternas, fetais e perinatais em mulheres portadoras de diabetes, em 20 anos de acompanhamento no Hospital Escola da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 54, n. 7, p. 620–629, 2010.
7. CARVALHO, M. M. DE *et al.* **Estudo Comparativo dos Resultados Maternos e Perinatais entre Pacientes com Diabetes Pré-gestacional Tipo I e Tipo II.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 22, n. 5, p. 257–263. 2000.
8. CORRÊA, F. H. S.; GOMES, M. DE B. **Acompanhamento ambulatorial de gestantes com diabetes mellitus no Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 48, n. 4, p. 499–504, 2004.
9. COSTA, S. DE A. L. *et al.* **Diabetes Gestacional como Causa de Crescimento Intrauterino Restrito e seus Desfechos Tardios.** Brazilian Journal of Health Review, 2020 v. 3, n. 4, p. 11088–11105, 2020.
10. FONTES, G. S. *et al.* **Diabetes mellitus gestacional: riscos materno-fetais e fatores associados.** p. 217–230, 2021.
11. MARINHO, P. C. *et al.* **Hipoglicemia neonatal: revisão de literatura/Neonatal hypoglycemia: literature review.** Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 6, p. 16462–16474, 2020.
12. MENICATTI, M.; FREGONESI, C. E. P. T. **Diabetes Gestacional: Aspectos Fisiopatológicos e Tratamento.** Arq. Ciênc. Saúde Unipar, v. 10, n. 2, p. 105–111. 2006.

13. MONTENEGRO JR, R. M. *et al.* **Evolução materno-fetal de gestantes diabéticas seguidas no HC-FMRP-USP no período de 1992-1999.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2001, v. 45, n. 5, p. 467–474, 2001.
14. RADÜNZ, A.; SILVA, J. C.; FERREIRA, **Impacto do diabetes gestacional nos desfechos neonatais: uma coorte retrospectiva** Impact of gestational diabetes on neonatal outcomes: a retrospective cohort study Augusto S. Scientia Médica. 2015. v. 25, n. 1, p. 1- 6, 2015.
15. RIOS, W. L. F. *et al.* **Repercussões do diabetes mellitus no feto: alterações obstétricas e malformações estruturais.** Femina, p. 307–316, 2019.
16. SILVA, A. L. DA *et al.* **Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus.** Jornal de Pediatria (Versão em português), v. 93, n. 1, p. 87–93, 2017.
17. SILVA, R. R. E *et al.* **Desfechos Materno-Fetais De Gestantes Com E Sem Diabetes Mellitus Gestacional.** Arquivos Catarinenses de Medicina - ACM, v. 48, n. 3, p. 79–92, 2019.
18. TITULAR, P.; CUNHA, M. V. **Avaliação ultrassonográfica de parâmetros do crescimento fetal-Relação com a hiperglicemia materna.** Dissertação apresentada ao programa de Pós- Graduação em Ginecologia e Obstetrícia do curso de medicina, 2011
19. WEINERT, L. *et al.* **Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar = Gestational diabetes management: a multidisciplinary treatment algorithm,** Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas e Endocrinologia, 2011.
20. ZANROSSO, C. D. *et al.* **Desfechos materno-fetais do diabetes gestacional em serviço terciário de atenção obstétrica.** Rev. AMRIGS, v. 59, n. 2, p. 112–115, 2015.

