

## DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

**Elaboração final:** 20 de junho de 2006

**Participantes:** Miranda PAC, Reis R

**Descrição do método de coleta de evidência:** Revisão da literatura

**Graus de recomendação e força de evidência:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

### Objetivo:

Fornecer as principais recomendações relacionadas à identificação e ao manuseio da gestante com diabetes.

### Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse declarado.

### Introdução

Diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como qualquer nível de intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia de gravidade variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Sua fisiopatologia é explicada pela elevação de hormônios contra-reguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e a fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). O principal hormônio relacionado com a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário, contudo, sabe-se hoje que outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina também estão envolvidos.

A incidência de DMG é de 3% a 7%, variando de acordo com a população estudada e com os critérios diagnósticos utilizados. Nos Estados Unidos, são diagnosticados 135.000 novos casos por ano, tendo uma prevalência de 1,4% a 2,8%, nas populações de baixo risco e de 3,3% a 6,1%, nas populações de alto risco<sup>1</sup>(**A**).

No Brasil, estima-se prevalência de 2,4% a 7,2%, dependendo do critério utilizado para o diagnóstico<sup>2</sup>(**A**).

Devido a implicações éticas, estudos aleatorizados a respeito do DMG são raros e, sendo assim, as recomendações desta diretriz serão sustentadas, na maior parte das vezes, por estudos com outro tipo de desenho.

### Por que diagnosticar o DMG?

A gestante portadora de DMG não tratada tem maior risco de rotura prematura de membranas (OR 10,07), parto pré-termo (OR 6,42), feto com apresentação pélvica (OR 3,47) e feto macrossômico (OR 2,42)<sup>3</sup>(**A**). Há também risco elevado de pré-eclâmpsia nessas pacientes, com OR 2,26<sup>4</sup>(**D**).

Com relação ao feto, além da macrossomia, o risco para o desenvolvimento de síndrome de angústia respiratória, cardiomiopatia, icterícia, hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e policitemia com hiperviscosidade sangüínea, encontra-se fortemente aumentado<sup>5,6</sup>(**D**).

O resultado perinatal está diretamente relacionado ao controle metabólico materno, com evidência de 52,4% de macrossomia, 14,3% de óbito fetal e 8,2% de má formações em gestantes com controle metabólico não adequado, caracterizado por média glicêmica superior a 130 mg/dl no terceiro trimestre<sup>7</sup>(**C**).

### Como diagnosticar DMG?

O diagnóstico envolve duas fases distintas – rastreamento e confirmação diagnóstica. Os critérios e testes utilizados para o rastreamento e diagnóstico do DMG são controversos, pela existência limitada de estudos comparativos.

O teste inicial recomendado para a triagem de DMG é a dosagem da glicemia plasmática 1h após teste oral com 50g de dextrosol, devendo ser realizado entre a 24ª e 28ª semanas de gestação. São aceitos como valores de corte tanto 140 mg/dl quanto 130 mg/dl, com cerca de 80% e 90% de sensibilidade, respectivamente<sup>5</sup>(**D**).

A dosagem da glicemia plasmática em jejum também pode ser utilizada como rastreamento e diagnóstico de DMG. A associação glicemia de jejum (GJ) + fator de risco (FR) é método alternativo de rastreamento, orientado pelo Ministério da Saúde do Brasil, considerando a praticidade e o baixo custo, pois a GJ é exame de rotina e a investigação de riscos para DMG é obrigatória na anamnese da primeira consulta no pré-natal<sup>8</sup>(**D**). Durante o primeiro trimestre de gestação, os níveis glicêmicos tendem a valores mais baixos, contudo mais estudos são necessários para a determinação de valores de referência para esta fase. Como não existe uma definição clara, valores acima de 100 mg/dl devem ser considerados alterados. A partir da 24ª semana de gestação, a glicemia de jejum com valores acima de 85 mg/dl pode ser considerada como rastreamento positivo. Este parâmetro, por sua vez, apresenta um VPN (valor preditivo negativo) de 97%, porém baixa sensibilidade e especificidade<sup>9</sup>(**B**). Valores acima de 110 mg/dl confirmam o diagnóstico de DMG, em qualquer fase de gestação.

Resultados anteriores observados em nosso meio demonstraram equivalência estatística no rastreamento feito pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) 50g e pela associação GJ + FR<sup>10</sup>(**C**). Estudo recente ratificou tais resultados e evidenciou semelhança estatística entre os dois métodos (TOTG 50g e GJ+FR) nos índices de sensibilidade (S) (86,4 e 76,9%), valor preditivo negativo (VPN) (98,7 e 98,9%), razão de probabilidade negativa (RPN) (0,3 e 0,3) e resultados falso-negativo (FN) (15,4 e 23,1%), respectivamente, comparados ao teste diagnóstico (TOTG 100g)<sup>11</sup>(**B**). Estudo comparando os critérios diagnósticos adotados pela ADA (*American Diabetes*

Association) com parâmetros adotados pela OMS (Organização Mundial de Saúde), para o teste oral de tolerância a glicose com 75g de dextrosol, concluiu que os últimos são mais sensíveis, sem alterar o intervalo de confiança para detecção de risco de complicações relacionadas ao DMG<sup>2</sup>(A). Colaborando com este dado, outro estudo, utilizando os critérios da OMS, demonstrou um alto índice de complicações em pacientes portadoras de DMG não tratadas<sup>3</sup>(A). Estudos observacionais demonstraram que grávidas com apenas um valor alterado, segundo os critérios de Carpenter e Coustan, estão mais propensas a complicações do que pacientes controle<sup>12</sup>(D).

O TOTG 100g é mau preditor da macrosomia fetal<sup>13,14</sup>(C). O perfil glicêmico (PG) é teste utilizado no diagnóstico e no controle de tratamento do DMG e da hiperglicemia diária, padronizado pela avaliação das glicemias plasmáticas maternas, a cada duas horas, por um período de 12 horas (diagnóstico) ou 24 horas (tratamento). Os limites de normalidade são valores abaixo de 90 mg/dl, no jejum e inferiores a 130 mg/dl, nas pósprandiais. A resposta, normal ou alterada, do PG é independente do resultado do TOTG 100g e pode estar alterada de forma isolada, confirmando a hiperglicemia diária (grupo IB de Rudge), ou associada à resposta anormal ao TOTG 100g, diagnosticando o DMG (grupo IIB de Rudge)<sup>15</sup>(C). Este grupo representa 13,8% da população de gestantes com rastreamento positivo para DMG, com percentual elevado de macrosomia e morte perinatal comparável às gestações associadas ao diabetes e 10 vezes maiores que a gestação normal<sup>16</sup>(B).

Sob a luz destas informações, acreditamos que adotar critérios mais abrangentes, com a intenção de evitar ao máximo falso-negativos durante a pesquisa diagnóstica, é a melhor conduta no DMG.

### Quais pacientes devem ser pesquisadas?

Vários são os fatores de risco pré-gestacionais e gestacionais relacionados ao desenvolvimento do DMG, que devem ser usados como guia para atenção individualizada à paciente. A triagem em todas as gestantes é o mais recomendado, pois quando nos baseamos em fatores de risco, diminuimos a necessidade de confirmação diagnóstica<sup>12</sup>(D).

A ADA<sup>2</sup>(A) orienta os seguintes limites para indicação de insulino terapia associada à dieta, o que, indiretamente, caracteriza as metas para as glicemias plasmáticas no controle de tratamento:

- Glicemia de jejum  $\leq$  105mg/dl
- Pós-prandial de 1 hora  $\leq$  155mg/dl
- Pós-prandial de 2 horas  $\leq$  130mg/dl

O manual de orientação da FEBRASGO, Diabete e hipertensão na gravidez, é mais rígido quanto ao controle glicêmico materno. Preconiza o limite de 90 mg/dl para o jejum e de 130 mg/dl para qualquer pós-prandial, o que refletiria em média glicêmica diária inferior a 120 mg/dl<sup>17</sup>(D).

### Como tratar o diabetes gestacional?

Revisão sistemática sobre a eficácia da insulina na prevenção da macrosomia em fetos de mães diabéticas gestacionais, incluindo 1281 gestantes, mostrou benefícios da insulina comparada à dieta. Porém, os achados (redução de risco 0,098; IC: 0,168 a 0,028) indicam a necessidade de novos estudos controlados, pela heterogeneidade na literatura<sup>18</sup>(A).

### Quais são as metas para o tratamento?

A - Glicose plasmática em jejum  $<$  105 mg/dl.

ou

Glicose de jejum em sangue total  $<$  95 mg/dl.

B - Glicose plasmática 1h pós-prandial  $<$  155mg/dl

ou

Glicose 1h pós-prandial em sangue total  $<$  140mg/dl

### Tratamento alimentar

Dietas abaixo de 1200 Kcal/dia ou com restrição de mais de 50% do metabolismo nasal não são recomendadas, pois estão relacionadas com desenvolvimento de cetose<sup>19</sup>(A).

A grávida portadora de DMG deve fazer aproximadamente seis refeições por dia, sendo três principais e três lanches. O lanche noturno é importante para evitar a cetose durante o sono<sup>5</sup>(D).

Grávidas obesas devem ser submetidas a leve restrição calórica, com total de 25 Kcal/kg de peso atual por dia. Grávidas com peso normal devem ser orientadas a ingerir um total calórico diário em torno de 30 Kcal/kg de peso e grávidas de baixo peso 35 Kcal/kg. Nos 2º e 3º trimestres de gestação, deve-se adicionar 300 Kcal por dia. O valor calórico total deve ser bem distribuído durante o dia, com 15% no café da manhã, 10% na colação, 30% no almoço, 10% no lanche da tarde, 25% no jantar e 10% na ceia<sup>20</sup>(D).

A distribuição sugerida dos nutrientes é de 40% a 50% de carboidratos, 25% a 30% de proteínas e 25% a 30% de gorduras.

### Atividade física

Atividade física leve a moderada, em pacientes sem contra-indicações clínicas ou obstétricas, contribui para a redução e o controle da glicemia.

### Insulinoterapia

Insulinização é indicada quando:

- Jejum  $>$  90 mg/dl e qualquer pós-prandial  $>$  130 mg/dl na vigência de dieta exclusiva, com dose inicial calculada pela seguinte fórmula<sup>9</sup>(D):

$$\frac{\text{Jejum} - 90}{4}$$

- Após uma semana de adoção das medidas dietéticas sem atingir alvo de tratamento;

- Parâmetros ultra-sonográficos indicativos de macrosomia ou polidrâminio, mesmo na vigência de parâmetros laboratoriais adequados.

Deve-se dar preferência à insulina humana em detrimento da animal, pelo fato da primeira ser menos imunogênica, prevenindo a formação de anticorpos, que ultrapassam a barreira placentária.

Apesar de alguns estudos demonstrarem que a insulina lispro não é encontrada na circulação fetal e do uso clínico esporádico em gestantes, ainda não existem evidências que embasam esta conduta<sup>5,21</sup>(D). Não existem trabalhos sobre o uso de insulina aspart ou glargina em gestantes.

### Anti-hiperglicemiantes orais

Não existem evidências que justifiquem ou embasem o uso de anti-hiperglicemiantes durante a gestação. Entretanto, um estudo sobre o uso do gliburide, sulfoniluréia de segunda geração, que não cruza a placenta, demonstrou ação comparável à insulina e necessidade de substituição por insulina em menos de 10% das diabéticas randomizadas<sup>22</sup>(A). O uso desta droga em gestantes diabéticas ainda não foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo necessários mais estudos, em maior número de gestantes, para estabelecer a segurança deste tipo de terapia. Assim, mantém a orientação de se usar insulina, e não anti-hiperglicemiantes orais, durante a gestação<sup>5</sup>(D).

### Atenção pré-natal

São pontos de destaque na assistência pré-natal das portadoras de DMG, a frequência das consultas, o controle metabólico materno e a avaliação do bem-estar fetal<sup>17</sup>(D).

- As consultas de pré-natal devem ser quinzenais, do diagnóstico de DMG até a 32ª semana e, daí em diante, semanais até o parto;
- O controle glicêmico materno coincide com as consultas de pré-natal e é realizado pelo perfil glicêmico (PG) de 24 horas, nas gestantes usuárias de insulina e de 12 horas, nas controladas com dieta e exercício físico;
- Deve ser realizado um ultra-som no primeiro trimestre para datar a idade gestacional, um segundo entre a 24ª/25ª semanas para avaliação da morfometria fetal e, a partir da 30ª semana, deve ser mensal para avaliação da biometria-desenvolvimento fetal, índice de líquido amniótico (ILA) e grau placentário, com Doppler das artérias umbilical e cerebral média, de preferência, a cada quinze dias;
- Cardiotocografia anteparto – a partir da 28ª/30ª semana de gestação, semanal, nas gestantes seguidas em ambulatório e diária, nas gestantes durante as internações.

### Atenção peri e pós-parto

Não existem recomendações específicas para via de parto, sendo esta determinada pelas condições obstétricas

específicas da paciente. Por existir um risco maior de desenvolvimento de macrosomia após a 38ª semana, é recomendado que a gestação não se prolongue além deste período.

No período pré-parto, a meta do controle glicêmico deve estar entre 80 e 120 mg/dl. O controle da hiperglicemia é de grande importância, pois a maioria das complicações fetais está relacionada à elevação da glicemia materna no pré e peri-parto.

Gestantes que não usaram insulina durante a gestação, geralmente, não necessitam de cuidados especiais durante o parto. A partir do início do jejum, deve-se iniciar infusão venosa de solução glicosada a 5% a 100 ml/h. A medida da glicemia capilar deve ser realizada a cada hora para monitorização adequada. Bolus de insulina regular podem ser usados caso ocorram elevações glicêmicas significativas.

Pacientes em uso de insulina poderão ser controladas com insulino-terapia venosa contínua (indicada para pacientes com maior labilidade glicêmica), ou sob regime de controle intermitente com insulina regular.

Para o dia do parto: 1/3 da dose total de insulina usada na gestação; soro glicosado a 10%, via intravenosa, 40 gotas/minuto, glicemia capilar de 4/4 horas e reposição com insulina regular, se necessário<sup>17</sup>(D).

Após o parto, com a retirada da placenta, as alterações metabólicas são revertidas, e os níveis glicêmicos normalizados. O aleitamento materno deve ser estimulado<sup>5,23</sup>(D).

### Cuidados e orientações em longo prazo

Pacientes que desenvolvem DMG têm alto risco de recorrência em gestações futuras<sup>24</sup>(B). Estas pacientes apresentam também risco de 20% a 40% de desenvolverem DM tipo 2, num período de 10 a 20 anos<sup>5,23</sup>(D).

Em nosso meio, observou-se que 44,8% das portadoras de DMG desenvolveram DM tipo 2 após 12 anos da gestação-índice<sup>25</sup>(A).

Além das complicações no pós-parto imediato, estudos demonstraram que fetos macrossômicos têm risco aumentado de desenvolverem obesidade e DM durante a adolescência<sup>26</sup>(A).

É recomendado que a parturiente realize TOTG com 75g de dextrosol após seis a oito semanas do parto.

Orientações gerais sobre melhoria dos hábitos de vida com estímulo à alimentação mais saudável, perda de peso e realização de atividade física regular devem ser adotadas como medidas preventivas.

### Referências

1. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol.* 2003;101:380-92.
2. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2001; 24:1151-5.

3. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2002;25:1619-24.
4. Pettitt DJ. The 75-g oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes Care*. 2001;24:1129.
5. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S88-90.
6. Jones CW. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Netw*. 2001;20:17-23.
7. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Maestá I, Souza LMS, Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabete. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1995;17:26-32.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Pré-natal de baixo risco (Manual técnico). Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2000.
9. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care*. 1998;21:1246-9.
10. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Brasil MAM, Peraçoli JC. Comparação de dois métodos de rastreamento do diabete na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1994;16:203-5.
11. Ayach W, Calderon IMP, Rudge MVC, Costa RAA. Associação glicêmica de jejum e fatores de risco como teste para rastreamento do diabete gestacional. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2005;5:329-35.
12. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med*. 2002;19:351-8.
13. Backx CJ, Lotgering FK, Cornelis H, Wallenburg S. Oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *J Perinat Med*. 1989;17:253-7.
14. Rudge MV, Peracoli JC, Berezowski AT, Calderon IM, Brasil MA. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *Braz J Med Biol Res*. 1990;23:1079-89.
15. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Suetake H, Peraçoli JC. Investigaçãõ diagnõstica do diabete na gestaçãõ. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1996;18:21-6.
16. 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;50:108-12.
17. Diabete e hipertensãõ na gravidez: manual de orientaçãõ. FEBRASGO. Rudge MVC, Amaral MJ, editores. Sãõ Paulo: Federaçãõ Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2004. v.3.
18. Giuffrida FMA, Castro AA, Atallah A, Dib SA. Diet plus insulin compared to diet alone in the treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36:1297-300.
19. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002;25:148-98.
20. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Gestational diabetes: a field of controversy. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58:759-69.
21. Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:303-13.
22. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343:1134-8.
23. Joslin Diabetes Center and Joslin Clinic. Guideline for detection and management of diabetes in pregnancy. Communication Department 2003;617-732-2695.
24. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:659-62.
25. Silva MR, Calderon IM, Gonçalves LC, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Ocorrência de diabete melito em mulheres com hiperglicemia em gestaçãõ prãvia. *Rev Saúde Pùblica*. 2003;37:345-50.
26. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and longterm implications for mother and fetus. *J Nutr*. 2003;133:1674S-83S.

O texto completo da Diretriz: Diabetes mellitus gestacional está disponível nos sites: [www.projetodiretrizes.org.br](http://www.projetodiretrizes.org.br) e [www.amb.org.br](http://www.amb.org.br).