

Diabetes Melito Tipo 1 e Gestação

RESUMO

As gestações em mulheres com diabetes têm apresentado resultados que melhoraram dramaticamente nas últimas décadas, em razão dos progressos com a monitorização das glicemias e administração de insulina. A gravidez nas mulheres com diabetes tipo 1 está associada a aumento de risco tanto para o feto quanto para a mãe. Antes da concepção, a prioridade é normalizar a glicemia para prevenir malformações congênitas e abortamentos espontâneos. Com o progresso da gestação, a mãe tem um risco aumentado de hipoglicemias e cetoacidose. Mais tarde existe risco de piora na retinopatia, hipertensão induzida pela gestação, pré-eclâmpsia-eclâmpsia, infecções de trato urinário e poliídramnios. No final da gestação, existe o risco de macrosomia e morte súbita intra-uterina do feto. Todas essas complicações podem ser prevenidas ou, pelo menos, minimizadas pelo planejamento da gestação e pelo controle intensivo das oscilações das glicemias, mantendo-as próximo ao normal. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/2:307-314)

Descritores: Diabetes tipo 1; Gestação; Terapêutica

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus and Pregnancy.

As a result of the advances in glucose monitoring and insulin administration, there has been a dramatic improvement in the outcomes of pregnancy in diabetic women over the past decades. Pregnancy in type 1 diabetic women is associated with an increase in risk both to the fetus and to the mother. The normalization of blood glucose in order to prevent congenital anomalies and spontaneous abortions is considered a priority. As the pregnancy progress, the mother is at an increased risk for hypoglycemia or diabetic ketoacidosis. Later in the pregnancy, she is at risk of accelerated retinopathy, pregnancy-induced hypertension and preeclampsia-eclampsia, urinary tract infection, and polyhydramnios. At the end of pregnancy, there is also an increased risk of macrosomia and sudden death of the fetus in uterus. All of these complications can be prevented or, at least, minimized with careful planning of the pregnancy and intensive tight glucose control. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/2:307-314)

Keywords: Type 1 diabetes; Pregnancy; Therapy

INTRODUÇÃO

A COEXISTÊNCIA DE DIABETES E gestação era extremamente rara antes da descoberta da insulina, em 1921. Nos poucos relatos na era pré-insulínica, as mortalidades perinatal e materna eram muito elevadas (1). Desde o iní-

revisão

AIRTON GOLBERT

MARIA AMÉLIA A. CAMPOS

Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Serviço de Endocrinologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre - Ministério da Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 31/01/2008

Aceito em 08/02/2008

cio da utilização da insulina houve melhora dramática nas taxas de mortalidades materna e perinatal de 250 a 300 por mil, na década de 1940, para 20 por mil mais recentemente (2).

Nos Estados Unidos, com dados de 2002, estima-se que 8% das mais de 4 milhões de gestações estejam associadas ao diabetes. Destas, 88% têm diabetes gestacional e 12% têm diabetes prévio à gestação (2). Mulheres com diabetes tipo 1 estão em torno de 1% a 2% das gestações (aproximadamente 6 mil nascimentos por ano). Nos últimos anos vem ocorrendo aumento na prevalência de diabetes tipo 2 e gestacional na população, particularmente em alguns grupos étnicos, como descendentes de africanos, hispânicos e asiáticos (3).

A gravidez na mulher diabética está associada com o risco aumentado tanto para o feto quanto para a mãe. Existe aumento da prevalência de anomalias congênitas e abortamentos espontâneos nas mulheres diabéticas que engravidam com mau controle glicêmico durante o período de organogênese fetal, que praticamente se completa com sete semanas de gestação (4). A mulher pode nem saber que está grávida neste período, por esta razão, são fundamentais o planejamento da gravidez e a manutenção de bom controle antes da concepção.

Se a hiperglicemia materna ocorrer após o segundo trimestre, durante os estágios de crescimento e desenvolvimento da gravidez, o feto pode apresentar os problemas clássicos do filho de mãe diabética: macrosomia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, policitemia e síndrome de desconforto respiratório (5).

Portanto, o tratamento da mulher com diabetes que pretende engravidar deve iniciar-se no planejamento da gestação, com a tentativa de se obter normoglicemia na pré-concepção e manutenção desta durante toda a gestação.

METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS NA GESTAÇÃO

Várias alterações no metabolismo ocorrem durante a gestação. No primeiro trimestre predominam os efeitos da utilização da glicose materna pelo feto, levando a uma tendência de hipoglicemia e diminuição das necessidades da insulina. A principal alteração é a resistência insulínica que se manifesta pela redução aproximada de 50% na sensibilidade à insulina no terceiro trimestre (6). Essas modificações são atribuídas a vários fatores humorais de origens materna e placentária. O lac-

togênio placentário humano (HPL) é um hormônio produzido pela placenta com estrutura semelhante ao hormônio de crescimento (GH), que tem níveis crescentes a partir do segundo trimestre, podendo chegar a termo a mil vezes às concentrações normais de GH (7). O HPL é o maior responsável pela resistência à insulina. Na gestação estão aumentados cortisol, estrógenos, progesterona e prolactina, que diminuem a sensibilidade à insulina (8). O aumento do peso corporal e a ingestão calórica também contribuem.

A resistência insulínica da gestação serve para levar nutrientes preferencialmente para o feto em desenvolvimento, permitindo simultaneamente o acúmulo de tecido adiposo materno (9). Em razão da resistência à insulina, a gestação é caracterizada pelo nível elevado de insulina circulante, uma vez que o pâncreas, em mulheres não-diabéticas, compensa a demanda periférica aumentada, mantendo as glicemias em níveis normais (10).

No estado de jejum ocorrem duas outras importantes modificações no metabolismo intermediário: diminuição da glicemia e aumento do catabolismo lipídico. A primeira pode resultar de menos precursores para gliconeogênese disponíveis para o fígado ou de desvio de nutrientes para a unidade fetoplacentária (11). O último parece refletir os efeitos lipolíticos dos hormônios placentários e resultar aumento dos ácidos graxos livres circulantes, que servem como substrato para a produção de corpos cetônicos pelo fígado (12).

Em resumo, na gestante há a tendência, após as refeições, de aumento nos níveis de glicose e insulina, e o armazenamento de lípidos é estimulado. Durante o jejum, porém, os níveis de glicose diminuem e a lipólise é estimulada. Essas alterações provavelmente ocorrem para assegurar suprimento nutritivo adequado para a mãe e o feto. O crescimento do feto durante os nove meses de gestação é dependente do transporte de grande quantidade de nutrientes da mãe para ele. Essa demanda cria significativa sobrecarga metabólica para a mãe. A placenta serve como conduto de passagem desses importantes fatores. As moléculas de glicose passam para o feto por um processo de difusão facilitada (13). Os níveis de glicose fetal são 20 a 40 mg/dl menores que os níveis maternos. Os hormônios que controlam os níveis de glicose maternos, incluindo a insulina, não passam para o feto pela placenta. O metabolismo do feto é regulado pela insulina produzida pelo pâncreas fetal a partir da nona semana de gestação. As glicemias maternas elevadas têm imediato acesso à circulação fe-

tal, estimulando sua secreção de insulina e utilização de glicose, podendo levar à macrosomia .

A lipólise induzida pela gestação torna a mulher com diabetes tipo 1 mais suscetível à cetoacidose diabética, que pode se desenvolver rapidamente e com níveis de glicose relativamente baixos. A cetoacidose apresenta taxas elevadas de mortalidade fetal.

IMPACTO SOBRE A MÃE

Antes da concepção, deve-se realizar cuidadosa avaliação da presença de complicações crônicas do diabetes, pois algumas podem levar ao aumento na morbidade para a gestante. A seguir algumas alterações que podem ocorrer com as complicações do diabetes na gestação.

Retinopatia

Em geral, a retinopatia não-proliferativa não progride para a proliferativa durante a gestação (14). A retinopatia proliferativa pode avançar durante a gravidez, particularmente se for grave, como foi demonstrado no Diabetes in Early Pregnancy Study. Nesse estudo observacional, foi encontrada progressão durante a gravidez em mais de 50% das mulheres que tinham alterações proliferativas na retina de moderadas a graves durante o período pré-concepção (15). São claramente identificados cinco fatores de risco na predição de quais gestantes diabéticas evoluirão para retinopatia proliferativa:

- evidência de algum grau de retinopatia prévia;
- HbA1c elevada na concepção;
- normalização rápida da glicemia;
- duração do diabetes maior que seis anos;
- presença de proteinúria.

É importante reforçar a necessidade de cuidados pré-concepcionais, incluindo avaliação oftalmológica e tratamento com fotocoagulação antes da gestação, se indicado, e manutenção de controle do diabetes próximo ao ideal nos seis meses prévios à concepção (16).

Em gestantes com retinopatia proliferativa, o acompanhamento pelo oftalmologista deve ser realizado a cada trimestre.

Nefropatia

A nefropatia diabética não tem impacto nos desfechos fetais se a filtração glomerular estiver acima de 50%, quando não estiver associada à hipertensão arterial

(17). Uma gestação sem complicações em uma mulher diabética que tem função renal normal não aumenta seu risco de desenvolver nefropatia (18). Quando existe nefropatia leve, a piora da função renal não deve ocorrer. A filtração glomerular pode diminuir mais rapidamente naquelas gestantes que apresentam insuficiência renal crônica ou proteinúria (19). Em geral, após o parto, a função renal e a pressão arterial retornam aos níveis pré-gestação. Medidas repetidas de pressão arterial, creatinina plasmática e proteinúria devem ser realizadas no acompanhamento pré-natal das mulheres com diabetes.

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 (20).

Neuropatia

Existem poucas evidências de que a neuropatia diabética piore durante a gestação. A presença de neuropatia autonômica, particularmente manifestada por gastroparesia, retenção urinária, hipoglicemia não-percebida ou hipotensão ortostática, pode complicar o manejo do diabetes na gestação. Essas complicações devem ser identificadas e, se possível, tratadas antes da concepção. A neuropatia periférica, principalmente síndromes compartimentais, como síndrome do túnel do carpo, pode piorar na gravidez. Em geral, a gravidez é mal tolerada em mulheres com grave disfunção autonômica, pelo aumento do risco de hipoglicemias, especialmente no início da gravidez, e por aumento da instabilidade no controle glicêmico ao longo do restante da gestação (21).

Doença cardiovascular

Doença arterial coronariana ativa é uma forte contra-indicação de gestação para mulheres com diabetes e pode ser indicação de interrupção da gravidez. Mulheres com doença macrovascular devem ser avaliadas por um cardiologista antes da concepção (21). Lembrar a possibilidade de doença coronariana oculta, não-sintomática em mulheres com muitos anos de diabetes tipo 1. O infarto do miocárdio, ocorrendo durante a gestação, tem alto risco de mortalidades materna e fetal (22).

COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Gestantes com diabetes têm risco aumentado de complicações médicas e obstétricas, como hipertensão arte-

rial, parto prematuro, infecções de trato urinário e outras infecções, doença periodontal, parto por cesariana e trauma obstétrico. A prevalência de pré-eclâmpsia é relatada em 10% a 20% em comparação com 5% a 8% em mulheres não-diabéticas. O percentual de pré-eclâmpsia aumenta com a gravidade do diabetes, e com a presença de proteinúria no início da gravidez (23-25). Mesmo em gestantes que não apresentam hipertensão arterial preexistente ou doença renal, a taxa de pré-eclâmpsia está aumentada em 8% a 9% (23,26). Partos prematuros espontâneos ou iatrogênicos são mais frequentes nas gestações de mulheres diabéticas (16% *versus* 11% e 22% *versus* 3%, respectivamente) (27). A frequência de parto prematuro antes de 35 semanas de gestação também aumenta com a gravidade do diabetes e com a presença de proteinúria no início da gestação (24,27). Um terço de todos os partos prematuros em mulheres diabéticas é consequência de complicações hipertensivas (28). As causas para o aumento nos partos prematuros espontâneos não são muito claras, mas têm sido relacionadas ao mau controle glicêmico, polidrâmnio ou infecção. Kovilam e cols. relataram o aumento de 37% de risco de prematuridade relacionado a cada 1% de aumento na HbA1c antes do parto (29).

IMPACTO DA GRAVIDEZ NO NEONATO

O ambiente metabólico anormal provocado pela hiperglicemia tem impacto significativo na gravidez e no feto. Taxas aumentadas de abortamentos espontâneos são relatadas em mulheres com diabetes prévio à gestação (30). Vários estudos têm relacionado o aumento de abortamentos espontâneos e anomalias fetais ao mau controle glicêmico. Valores de HbA1c maiores que 8% são relacionados a risco de malformações três a seis vezes maior que quando a HbA1c está abaixo de 8% (31). O risco relativo para anomalias do sistema nervoso central e do aparelho cardiovascular é de 15,5 a 18, respectivamente (32). A síndrome de regressão caudal, embora muito rara, ocorre quase exclusivamente em gestações complicadas pelo diabetes (33). As malformações fetais são responsáveis por cerca de 50% das mortes perinatais nessa população.

Planejamento pré-concepção

O aconselhamento pré-gestação deve ser oferecido a todas as mulheres com diabetes em idade reprodutiva. Em condições ideais, o manejo da gravidez complicada por

diabetes deve iniciar-se antes da concepção, para prevenir possíveis abortamentos espontâneos e malformações congênitas. O atendimento à mulher com diabetes que deseja engravidar deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, com cuidadoso planejamento da gravidez para quando o diabetes estiver bem compensado: hemoglobina A1c normal ou até 1% acima do valor máximo recomendado pelo padrão do laboratório (34). Recomenda-se realizar monitorização da glicemia capilar, devendo manter níveis de glicose de jejum de 80 a 110 mg/dl e duas horas após refeições de até 155 mg/dl no período pré-concepcional (21). O uso de métodos anticoncepcionais deve ser estimulado até a obtenção do controle metabólico adequado. Suplementação com ácido fólico periconcepcional pode reduzir o risco de malformações do tubo neural e outras, devendo ser mantida nas primeiras seis semanas de gestação (35,36).

MANEJO PÓS-CONCEPÇÃO

Dieta e exercício físico

A presença de diabetes não altera as recomendações dietéticas gerais para a gestação. Em razão do consumo constante pelo feto de glicose da mãe devem ser evitados períodos de jejum prolongados. As prescrições de dieta devem ser individualizadas e modificadas com a evolução da gravidez. É permitido o uso de adoçantes artificiais não-calóricos (37). Recomenda-se que o ganho de peso durante a gestação seja relacionado ao peso prévio à gravidez, variando de 7 kg para mulheres obesas até 16 kg para as muito magras (38). Como prescrição inicial é sugerido:

- 30 kcal/kg de peso atual para IMC entre 22 e 27;
- 24 kcal/kg de peso atual para IMC entre 27 e 29;
- 12 a 15 kcal/kg de peso atual para IMC > 30;
- 40 kcal/kg de peso atual para IMC < 22 (39,40).

A restrição da quantidade de carboidratos a 40% do total de calorias pode ser útil na obtenção de glicemias pós-prandiais adequadas (41,42).

Atividades físicas poderão ser mantidas durante a gravidez, porém com intensidade moderada, evitando exercícios de alto impacto ou que predisponham à perda de equilíbrio (43). Hiperglicemia acima de 250 mg/dl com cetose ou acima de 300 mg/dl sem cetose é contra-indicação à realização de atividade física do ponto de vista metabólico. Se a glicemia estiver baixa, um reforço alimentar pode ser orientado antes da prática

do exercício. A presença de complicações crônicas do diabetes, especialmente retinopatia e nefropatia em graus mais avançados, neuropatia autonômica com doença cardíaca ou hipoglicemias graves freqüentes ou assintomáticas e neuropatia periférica com prejuízo da sensação tátil dos pés, pode representar contra-indicações à prática de atividade física.

CONTROLE GLICÊMICO DURANTE A GESTAÇÃO

A introdução da monitorização da glicemia com o uso de glicosímetros foi responsável por grande avanço no manejo da mulher diabética grávida, sendo recomendadas pelo menos três a sete medidas por dia, pré e pós-prandiais. Não sendo possíveis monitorizações domiciliares com essa freqüência, sugere-se a realização de perfil glicêmico semanal em serviços de saúde, como em regime de hospital-dia.

As metas de controle metabólico durante a gestação são: manter a glicemia tão próxima ao normal quanto possível, evitando hipoglicemias. Esse controle melhora os desfechos clínicos tanto para a mãe quanto para o feto. O risco de macrossomia, por exemplo, é sete vezes maior com glicemias de jejum de 95 mg/dl que com glicemias de 75 mg/dl, e 14 vezes maior com glicemias de 105 mg/dl que com 75 mg/dl (44). Recomendam-se glicemias capilares em jejum e pré-prandiais entre 70 e 105 mg/dl e duas horas pós-prandiais menores que 130 mg/dl (42,45). Alguns autores sugerem níveis glicêmicos menores que 95 mg/dl em jejum e pré-prandiais menores que 120 mg/dl duas horas pós-prandiais (45). A HbA1c deve ser medida a cada quatro a seis semanas, visando a valores normais. Para alcançar essas metas, as consultas devem ocorrer com freqüência, sendo, às vezes, necessária hospitalização. Glicemias muito baixas podem levar ao aumento na incidência de fetos pequenos para a idade gestacional, situação que leva ao aumento da morbidade (46).

Os esquemas de aplicação de insulina são sempre intensificados, visando às metas de controle da glicemia descritas anteriormente. As insulinas humanas são as indicadas. Os análogos de ação rápida lispro e aspart são comparáveis em imunogenicidade à insulina regular. Demonstraram perfis aceitáveis de segurança, mínima transferência placentária e nenhuma evidência de teratogenia. Melhoram as excursões pós-prandiais da glicemia, de maneira semelhante à insulina regular. São

considerados categoria B de risco de drogas na gestação. Esses análogos de ação rápida, com início de ação em 10 a 15 minutos e pico entre uma e duas horas, têm sido usados com vantagens práticas em relação à insulina regular para controlar a tendência à hiperglicemia pós-prandial que ocorre durante a gestação. Estudos com a insulina lispro mostram melhor controle metabólico com menos hipoglicemia quando comparada com insulina regular (47,48).

Idealmente, as doses de insulina de ação rápida deveriam ser calculadas segundo o conteúdo de carboidratos da refeição (contagem de carboidratos) e a medida da glicemia pré-prandial. No início da gestação, uma unidade de insulina para cada 15 gramas de carboidrato pode ser suficiente. Com a piora da resistência à insulina durante a gravidez, a razão carboidrato-insulina pode diminuir para 10:1 ou menos, sendo necessárias doses maiores de insulina. Para compensar a hiperglicemia pré-prandial, uma a duas unidades de insulina ultra-rápida podem ser usadas para cada 25 a 50 mg/dl acima de 120 mg/dl (49,50).

Em relação à insulina glargina existem muitos relatos de caso com a utilização deste análogo na gestação em pacientes bem adaptadas, que já a vinham usando, ou em gestantes com grandes oscilações de glicemia com hipoglicemias graves e imprevisíveis. Todos esses relatos com bons resultados, sem descrição de malformações. Existe um estudo-piloto, caso-controle, com 64 mulheres, 32 usaram glargina e 32 NPH. Não houve diferença significativa no peso ou percentil de nascimento, nem na morbidade neonatal entre os dois grupos (51,52). É considerada categoria C na classificação de risco de drogas na gestação. A insulina detemir tem menos afinidade ao receptor IGF1 que a insulina humana. A eficácia e a segurança deste análogo ainda devem ser mais bem avaliadas para seu uso na gestação (categoria C).

As bombas de infusão contínua de insulina, consideradas padrão-ouro para o tratamento com insulina nos diabéticos tipo 1, têm sido usadas na gestação, mas não se recomenda iniciar esse sistema na gravidez (53). As bombas de infusão contínua de insulina imitam a secreção fisiológica de insulina, sendo muito eficientes para o controle do diabetes, mas têm custo muito elevado e necessitam de cuidados e monitorizações freqüentes. Em estudos clínicos não se demonstraram vantagens sobre o tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina em relação à morbidade fetal, média glicêmica, hemoglobina A1c ou amplitude de variações

da glicemia (54). As bombas de infusão podem ter como complicações hipoglicemias, cetose ou cetoacidose, por problemas em seu funcionamento. Essas complicações têm sido menos frequentes com as bombas mais sofisticadas de última geração e com a possibilidade de visualização das glicemias em tempo real.

Novas tecnologias têm sido desenvolvidas para controle do diabetes, como o uso da monitorização contínua das glicemias (CGMS). O CGMS tem sido instalado por três a cinco dias para que seja realizada uma avaliação mais precisa das oscilações da glicemia e sua correção (55,56).

NECESSIDADES DE INSULINA DURANTE A GESTAÇÃO

Durante uma gravidez normal, a progressiva resistência à insulina provoca aumento mantido nos níveis de insulina em jejum até o parto (57). Essa resistência seria conseqüência da diminuição de 44% na sensibilidade à insulina (58). A relativa resistência à insulina da gravidez está relacionada a níveis elevados de hormônios como lactogênio placentário humano, progesterona, cortisol e prolactina, que possuem ações antagônicas à insulina. A média de aumento na necessidade de insulina durante a gestação em mulheres com diabetes pré-gestacional é de 114% em comparação com 50% de aumento nos níveis de insulina em uma gravidez normal. Esse aumento relaciona-se diretamente com o ganho de peso materno durante as semanas 20 a 29 de gestação e o peso pré-gestação e relaciona-se inversamente com a duração do diabetes (59). A necessidade de insulina aumentada é significativamente maior nas pacientes com diabetes tipo 2 que nas do tipo 1 (60,61). A diminuição abrupta nas necessidades de insulina durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez pode sugerir morte fetal intra-uterina. Com o parto e o desaparecimento dos hormônios placentários ocorre queda na necessidade de insulina. Em alguns dias, essa necessidade de insulina volta aos níveis pré-gravidez. A amamentação é recomendada, podendo diminuir as necessidades de insulina (62).

MANEJO DURANTE O PARTO E APÓS-PARTO

Na ausência de complicações, mulheres diabéticas com bom controle metabólico podem aguardar a evolução espontânea para o parto até o termo. A presença de diabetes

não é indicação de cesariana, e a via do parto é uma indicação obstétrica. Se cesariana eletiva for indicada antes de 38 semanas, é recomendada a avaliação da maturidade pulmonar fetal (63). As necessidades de insulina diminuem no trabalho de parto em razão do período de jejum e do aumento da utilização de glicose. A glicemia deve ser monitorizada a cada duas horas na fase latente e a cada hora na fase ativa do trabalho de parto. Para manter a glicemia nos níveis fisiológicos de variação (70 a 120 mg/dl), sugere-se utilizar infusão contínua de insulina endovenosa com baixas doses (1 a 2 unidades/hora) ou com injeções subcutâneas de insulina de ação rápida, conforme as glicemias. A resistência à insulina desaparece em poucas horas após o parto. As necessidades de insulina diminuem até 60% em comparação com a dose pré-gestação. Esse fato ocorre pelo estado transitório de hipopituitarismo e pela supressão da secreção de hormônio de crescimento no pós-parto (64). Nos primeiros dias após o parto, sugere-se administrar um terço da dose usual pré-gravidez e fazer suplementação com insulina regular ou análogo de ação rápida, conforme as medidas de glicemia capilar. As necessidades de insulina em cinco a seis dias voltam às anteriores à gestação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A descoberta da insulina propiciou a possibilidade de sucesso nas gestações em mulheres com diabetes. De uma combinação de morte tanto materna quanto fetal, evoluiu-se para resultados próximos aos de gestações em mulheres não-diabéticas. No entanto, controvérsias persistem no manejo de gestações complicadas por diabetes. Vários estudos demonstraram que o controle intensivo e o acompanhamento do desenvolvimento do feto diminuem a morbimortalidade fetal. Porém, ainda não existe consenso nos níveis ideais de glicemia e condutas obstétricas. Espera-se com o desenvolvimento de novas insulinas e tecnologias sofisticadas para melhorar o controle do diabetes, como os sistemas de infusão contínua de insulina com possibilidade de visualização das glicemias em tempo real, os mapas de glicemias e o pâncreas artificial completo se obtenha, em futuro muito próximo, melhores desfechos nas gestações de mulheres com diabetes tipo 1.

REFERÊNCIAS

1. Kalter H. Perinatal and congenital malformations in infants born to women with insulin-dependent diabetes mellitus:

- United States, Canada and Europe, 1940-1966. *MMWR*. 1990;39:363-5.
2. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US. *Diabetes Care*. 1995;18:1029-33.
 3. Mazze RS. Measuring and managing hyperglycemia in pregnancy: from glycosuria to continuous glucose monitoring. *Sem Perinatol*. 2002;26(3):171-80.
 4. Mills J, Knopp RH, Simpson JL, et al. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycaemic control during organogenesis. *N Engl J Med*. 1988;318:671-6.
 5. Kitzmiller JL. Macrossomia in infants of diabetic mothers: characteristics, causes, prevention. In: Jovanovich L, Peterson CM, Fuhrmann K, editors. *Diabetes and pregnancy: teratology, toxicology and treatment*. New York: Praeger, 1986; p. 85-120.
 6. Buchanan T, Metzger B, Freikel N, Bergman R. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance of mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:1008-14.
 7. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet*. 2003;362(9398):1777-8.
 8. Demey-Ponsart E, Foidart J, Sulon J, Sodouez J. Serum CBG. Free and total cortisol and circadian patterns of adrenal function in normal pregnancy. *J Steroid Biochem*. 1982;16:165-9.
 9. Freinkel N. The Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*. 1980;29:1023-35.
 10. Lind T, Billewicz W, Brown G. A serial study of the changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1973;80:1033-4.
 11. Chiasson J, el Achkar G, Ducros F, Bourque J, Maheux P. Glucose turnover and gluconeogenesis during pregnancy in women with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Invest Med*. 1997;20:140-51.
 12. Turtel J, Kipnis D. The lipolytic action of human placental lactogen in isolated fat cells. *Biochim Biophys Acta*. 1967;144:583-8.
 13. Thorens B, Chrron M, Lodish H. Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care*. 1990;13:209-18.
 14. Klein B, Moss S, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1990;13:34.
 15. Chew E, Mills J, Metzger B, Remaley N, Jovanovic-Petersen L, Knopp R, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Study. *Diabetes Care*. 1995;18(5):631-7.
 16. Jovanovic L, Nakai Y. Successful Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes: From Preconception Through Postpartum Care. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35:79-97.
 17. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2002;45(1):36-41.
 18. Miodovnik M, Rosenn B, Khoury J, Grigsby J, Siddigi T. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1180-9.
 19. Biesenbach G, Stoger H, Zazgornik J. Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type 1 diabetic patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Trans*. 1992;7:105-9.
 20. Rosenthal T, Oparil S. The effect of anti hypertensive drugs on fetus. *J Hum Hyperten*. 2002;16:293-8.
 21. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. Preconception Care of Women With Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl. 1):s76-8.
 22. Darias R, Herranz L, Garcia-Ingelmo MT, Pallardo LF. Pregnancy in a patient with type 1 diabetes mellitus and prior ischaemic heart disease. *Eur J Endocrinol*. 2001;144:309-10.
 23. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(20):505-8.
 24. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of pre-eclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pre-gestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):363-9.
 25. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen V, Molvig J, Mathieson ER. Pregnancy outcome in type I diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1739-44.
 26. Acler PB, Barss VA. Obstetrical complications. In: Brown FM, Hare JW, editors. *Diabetes complications in pregnancy*. 2. ed. New York: Wiley-Liss;1995. p. 153.
 27. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Kesmoff M, et al. Preterm delivery in women with pre-gestational diabetes mellitus or crh hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child Health and Human Development. Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1520-4.
 28. Greene MF, Hare JW, Krache M, Phillippe M, Balss VA, et al. Prematurity among insulin-requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(1):106-11.
 29. Kovilam O, Khoury J, Miodovnik M, Chames M, Spinnato J, Sibai B. Spontaneous preterm delivery in the type I diabetic pregnancy: the role of glycaemic control. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(4):245-8.
 30. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First trimester hemoglobin A1 and the risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*. 1989;39(3):225-31.
 31. Ylinen K, Aula P, Steinman UH, et al. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with haemoglobin A1c values in early pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6441):345-6.
 32. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990;85(1):1-9.
 33. Khoury MJ, Becerra JE, Cordero JF, Erickson JD. Clinica epidemiological assessment of pattern of birth defects associated with human teratogens: application to diabetic embryopathy. *Pediatrics*. 1989;84(4):658-65.
 34. Connel FA, VAdheim C, Emanuel I. Diabetes in pregnancy: a population based study of incidence, referral for care and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:598-603.
 35. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41:1-7.
 36. Wilson RD, Davies G, Desilets V, Rei GL, Summers A, Wyuatt P, et al. Genetics Committee and Executive Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. *J Obstet Gynecol Can*. 2003;25(11):959-73.
 37. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004;255-75.

38. Wilson RD, Davies G, Desilets V, Rei GL, Summers A, Wyatt P, et al. Genetics Committee and Executive Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. *J Obstet Gynecol Can.* 2003;25(11):959-73.
39. American Medical Association. Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes. Clinical Education Series. 2. ed. American Diabetes Association, Inc. 1995.
40. Durnin JVG. Energy requirements of pregnancy. *Diabetes* 1991;40(suppl. 2):152-6.
41. Powers MA, Metzger BE, Freinkel N. Pregnancy and diabetes. In: Powers MA, editor. Handbook of Diabetes Nutritional Management. Rockville, MD: Aspen;1987; p. 332-5.
42. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2004. *Diabetes Care.* 2005;28(suppl. 1):s88-s90.
43. Davies GAL, Wolfe LA, Mottola MF, Mackinnon C. Joint SOGC/CSEP Clinical Practice Guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol.* 2003;28:329-41.
44. Mazze RS, Strock ES, Simonson GD, Bergenstal RM. In *Staged Diabetes Management: A Systematic Approach*, Wiley 2006, 257-92.
45. Langer O, Mazze RS: The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:1478-83.
46. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):857-8.
47. Jovanovic L, Ilic S, Petit DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ. 3 ed. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:1422-7.
48. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM.* 2001;94:255-60.
49. Rosenstock J. Insulin therapy: optimizing control in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Cornerstone.* 2001;4(2):50-64.
50. Simmons D. The utility and efficacy of the new insulins in the management of diabetes and pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2002;2:331-6.
51. Price N, Barlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case control pilot study. *BJOG.* 2007;114(4):453-7.
52. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insulin glargine: an update review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs.* 2003;63:1743-78.
53. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents and children with diabetes. *Posgrad Med.* 2002;111:69-77.
54. Coustan DR, Reece EA, Sherwin RS, et al. A randomized clinical trial of the insulin pump versus intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. *JAMA.* 1986;255:631-6.
55. Yogeve, Chen R, Ben-Haroush A, Philip M, Jovanovich L, Hod M. Continuous glucose monitoring for evaluation of gravid women with type 1 diabetes women. *Obstet Gynecol.* 2003;101:633-8.
56. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. Day-to-day glucose variability during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: glucose profiles measured with the Continuous Glucose Monitoring System. *BJOG.* 2004;111(9):919-24.
57. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women: Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting condition and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1975;79:709-19.
58. Steel JM, Johnstone FD, Hume R. Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes. *Obstet Gynecol.* 1994;83:253-8.
59. Catalano PM, Tyzbit ED, Wolfe RR. Longitudinal changes in carbohydrate metabolism in pregnant control subjects and women with gestational diabetes (abstract 458). In *Programs and Abstracts of the Society for Gynecologic Investigation 39th Annual Meeting*, San Antonio. 1992; p. 129.
60. Steel JM, Johnstone FD, Hume R, et al. Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes. *Obstet Gynecol.* 1994;83:253-8.
61. Langer O, Anyaeghunam A, Brustman L, et al. Pregestational diabetes: Insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;55:616-21.
62. Gagne M, Leff E, Jefferis S. The breast-feeding experience of women with type I diabetes. *Health Care Wom Int.* 1992;13:249-53.
63. Ojomo EO, Coustan DR. Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:954-7.
64. Yen SSC, Vela P, Tsai UH, et al. Impairment of growth hormone secretion in response to hypoglycemia during early and late pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;31:29.

Endereço para correspondência:

Airton Golbert
Rua Florêncio Ygartua, 288/302
90430-010 Porto Alegre, RS
E-mail: agolbert@terra.com.br