

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO  
DIABETES

LARISSA MAYANE REIS BARROS DE SOUZA

PROTOCOLO DE RASTREIO E DIAGNÓSTICO DO DIABETES  
*MELLITUS* GESTACIONAL

BELÉM, 2022

LARISSA MAYANE REIS BARROS DE SOUZA

PROTOCOLO DE RASTREIO E DIAGNÓSTICO DO DIABETES  
*MELLITUS* GESTACIONAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Carolina  
Contente Braga de Souza.

BELÉM, 2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

---

R375p Reis Barros de Souza, Larissa Mayane.  
PROTOCOLO DE RASTREIO E DIAGNÓSTICO DO  
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL / Larissa Mayane Reis  
Barros de Souza. — 2022.  
152 f. : il. color.

Orientador(a): Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Carolina Contente Braga de  
Souza  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,  
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em  
Atenção e Estudo Clínico da Diabetes, Belém, 2022.

1. Diabetes Mellitus Gestacional. 2. Rastreo. 3.  
Diagnóstico. I. Título.

CDD 610

---

LARISSA MAYANE REIS BARROS DE SOUZA

PROTOCOLO DE RASTREIO E DIAGNÓSTICO DO DIABETES  
*MELLITUS* GESTACIONAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará.

Área de concentração: Medicina I.

Data de avaliação: \_\_\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Carolina Contente Braga de Souza.  
ICS – UFPA (Orientador)

---

Prof. Dr. João Soares Felício  
Universidade Federal do Pará - Membro

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lilian de Souza d'Albuquerque Silva  
Universidade Federal do Pará - Membro

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Natércia Neves Marques de Queiroz  
Universidade Federal do Pará - Membro suplente

**DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais, irmão e esposo, por me apoiarem e acreditarem em mim.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo seu amor incondicional, sua fidelidade, por ser meu amparo e sempre me dar condições de prosseguir em meio às dificuldades.

Aos meus pais, Carlos e Eunice, irmão, Álvaro, e esposo, Enemias, por todo amor, apoio e paciência. Obrigada por toda palavra de bênção, incentivos e força.

A minha orientadora, Profa. Dra. Ana Carolina Contente Braga de Souza por ter confiado e incentivado durante este trabalho. Agradeço por sua paciência, dedicação e excelência no seu trabalho como orientadora.

As minhas amigas, Karla Cereja e Valeria Suênya pela bela amizade que cultivamos ao longo dos anos, e por todo carinho e apoio nos momentos difíceis.

A toda equipe de pesquisa clínica de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, que torceram por mim.

Ao Programa de Pós-graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, por nos incentivar a melhorar a saúde pública a nível nacional.

*“Porque o SENHOR dá a sabedoria; da sua boca é que vem o conhecimento e o entendimento”.*

*Provérbios 2:6*

**LISTA DE ABREVIACÕES/ SIGLAS**

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
CARDIA	<i>Coronary artery risk development in young adults</i>
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
DOHaD	<i>Developmental origins of health and disease</i>
GIG	Grande para idade gestacional
GPJ	Glicemia plasmática de jejum
HAPO	<i>Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IADPSG	<i>International association of diabetes and pregnancy study groups</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFN- $\gamma$	Interferon gama
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IR	Receptor de insulina
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LPL	Lipoproteína lipase
MS	Ministério da Saúde
NDDG	<i>National diabetes data group</i>
OMS	Organização mundial da saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose



VIGITEL Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

VLDL *Very Low Density Lipoprotein*

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1 - HIPERGLICEMIA NA GESTAÇÃO.</b> .....	3
<b>FIGURA 2 - RESISTÊNCIA À INSULINA, FUNÇÃO DAS CÉLULAS BETA E GLICEMIA EM UMA MULHER COM DMG</b> .....	8
<b>FIGURA 3 - FATORES DE RISCO E CONSEQUÊNCIAS ASSOCIADOS AO DMG</b> .....	11
<b>FIGURA 4 - O ESTADO GLICÊMICO NA SOP É INFLUENCIADO POR VÁRIOS FATORES.</b> .....	15
<b>FIGURA 5 - RESUMO ESQUEMÁTICO DAS DUAS ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.</b> .....	19
<b>FIGURA 6 - O DIABETES DURANTE A GRAVIDEZ CAUSA INTERFERÊNCIAS RECORRENTES TANTO NA SAÚDE MATERNA QUANTO NO CRESCIMENTO FETAL.</b> .....	24
<b>FIGURA 7- FLUXOGRAMA DE RR PARA PRODUÇÃO DE PROTOCOLO</b> .....	37

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES MELLITUS</b> .....	1
<b>QUADRO 2 - PRINCIPAIS FATORES DE RISCOS PARA DMG.</b> .....	10
<b>QUADRO 3 - PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO SOP</b> .....	14
<b>QUADRO 4 - RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE DMG (IADPSG)</b> .....	22
<b>QUADRO 5 - RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE DMG (ADA).</b> .....	23

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1 – CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO PARA DIABETES MELLITUS FORA DA GESTAÇÃO</b> .....	3
<b>TABELA 2 - OPÇÕES PARA TRIAGEM E DIAGNÓSTICO DE DMG COM TOTG.</b> .....	20
<b>TABELA 3 - POTENCIAIS RESULTADOS ADVERSOS MATERNS ASSOCIADOS AO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.</b> .....	25
<b>TABELA 4 - POTENCIAIS RESULTADOS ADVERSOS NEONATAIS NA PROLE EXPOSTA AO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.</b> .....	27
<b>TABELA 5 - POTENCIAIS RESULTADOS ADVERSOS NA INFÂNCIA E IDADE ADULTA DE PROLE EXPOSTA AO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.</b> .....	30

## RESUMO

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) está associado a graves resultados perinatais adversos e consequências desfavoráveis à saúde, a curto e longo prazo, tanto para a mãe quanto para o filho. Devido à crescente prevalência de DMG em todo o mundo, o impacto e a importância dessa condição médica na assistência pré-natal estão crescendo. Até o momento não há um consenso sobre a melhor forma de diagnosticar o DMG, assim diferentes critérios diagnósticos são adotados atualmente em todo o mundo, o que leva muitas vezes a um diagnóstico tardio. O objetivo deste estudo é elaborar um protocolo clínico objetivo e didático a fim de auxiliar os profissionais generalistas e especialistas no rastreio e diagnóstico de DMG tanto na atenção primária quanto na terciária. O estudo foi realizado a partir de método de revisão rápida (*rapid review*) de literatura, que ocorreu por meio de buscas nas bases de dados PUBMED e Scielo, com os termos “*GESTATIONAL DIABETES MELLITUS CLASSIFICATION*”, “*GESTATIONAL DIABETES DIAGNOSIS*”, “*GESTATIONAL DIABETES RISK ALGORITHM*”, “*GESTATIONAL DIABETES MELLITUS COMPLICATIONS ALGORITHM*” e seus correlatos em português. Foram excluídos estudos repetidos, relatos de caso, cartas ao editor, comentários e estudos não disponíveis em inglês ou português. Foram incluídos estudos observacionais, descritivos, revisões de literatura, meta-análises e revisões sistemáticas. 107 publicações foram utilizadas para realização deste protocolo, e a partir destas foram criados 11 fluxogramas, 4 quadros e 9 figuras, além de textos explicativos, distribuídos em 8 tópicos: categorização da hiperglicemia na gestação (DMG, diabetes pré-gestacional e *overt diabetes*), fisiopatologia no DMG, fatores de risco no DMG, complicações materno-fetais, rastreio e diagnóstico de DMG, investigação de DM no puerpério e exemplos práticos para rastreio e diagnóstico de DMG. Este projeto resultou na criação de um instrumento prático, que permite aos profissionais médicos realizar o diagnóstico diferencial entre as diferentes formas de hiperglicemia na gestação, melhor entendimento sobre fisiopatologia, fatores de risco e complicações materno-fetais do DMG, e por fim auxiliie esses profissionais no rastreio e diagnóstico precoce, em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica total ou parcial, tanto no DMG quanto na investigação de diabetes mellitus no puerpério, a fim de promover intervenção terapêutica precoce, quando aplicável.

**Palavras-chave:** Diabetes *Mellitus* Gestacional; rastreio; diagnóstico

## ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with severe adverse perinatal outcomes and unfavorable short- and long-term health consequences for both mother and child. Due to the increasing prevalence of GDM worldwide, the impact and importance of this medical condition in prenatal care is growing. There is no consensus on the best forms of diagnosis for GDM, different criteria are adopted worldwide which currently often leads to a late diagnosis. The aim of this study is to develop an objective and didactic clinical protocol to help general practitioners and specialists on the diagnosis of GDM, in both primary and tertiary care. The study was carried out using the method of rapid literature review, which occurred through searches in the PUBMED and Scielo databases, with the terms "GESTATIONAL DIABETES MELLITUS CLASSIFICATION", "GESTATIONAL DIABETES DIAGNOSIS", "GESTATIONAL DIABETES RISK ALGORITHM", "ALGORITHM OF COMPLICATIONS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS" and its correlates in English. Repeated studies, case reports, letters to the editor, comments and studies not available in English or Portuguese were excluded. Observational, descriptive studies, literature reviews, meta-analyses and systematic reviews were included. 107 publications were carried out for this protocol, which resulted in 11 flowcharts, 9 figures and 4 tables, in addition to explanatory texts, presented in 8 topics: categorization of hyperglycemia in pregnancy (pre-gestational diabetes, overt diabetes and GDM), maternal physiology, risk factors in GDM, maternal and fetal complications, screening and diagnosis of GDM, investigation of diabetes mellitus in the puerperium and practical examples for diagnosis of GDM. This project resulted in the creation of a practical instrument, which allows medical professionals carry out the diagnosis between the different forms of hyperglycemia in pregnancy, better understanding of the pathophysiology, risk factors and maternal-fetal complications of GDM, and therefore, assist professionals in the screening and and diagnosis, in situations of total/ partial financial viability and/or technical availability, regarding both GDM and diabetes mellitus in the puerperium, in order to promote early therapeutic intervention when applicable.

**Keywords:** Gestational Diabetes Mellitus; diagnosis; screening

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
	<i>1.1 DIABETES MELLITUS .....</i>	<i>1</i>
	<i>2.1 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....</i>	<i>2</i>
	<i>3.1 FISIOLOGIA DA GRAVIDEZ.....</i>	<i>4</i>
	<i>3.1.1 GRAVIDEZ NORMAL .....</i>	<i>4</i>
	<i>3.1.2 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....</i>	<i>6</i>
	<i>3.1.3 DIABETES PRÉ-EXISTENTE .....</i>	<i>10</i>
	<i>4.1 FATORES DE RISCO PARA DMG.....</i>	<i>10</i>
	<i>4.1.1 IDADE MATERNA AVANÇADA .....</i>	<i>12</i>
	<i>4.1.2 ETNIA .....</i>	<i>12</i>
	<i>4.1.3 SOBREPESO E OBESIDADE .....</i>	<i>13</i>
	<i>4.1.4 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP) .....</i>	<i>14</i>
	<i>4.1.5 HIPERTENSÃO E PRÉ-ECLÂMPSIA .....</i>	<i>15</i>
	<i>4.1.6 FATORES DE RISCO ADICIONAIS PARA DMG .....</i>	<i>16</i>
	<i>5.1 TRIAGEM E DIAGNÓSTICO .....</i>	<i>16</i>
	<i>5.1.1 TRIAGEM .....</i>	<i>16</i>
	<i>5.1.2 RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS .....</i>	<i>17</i>
	<i>5.1.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL .....</i>	<i>19</i>
	<i>5.1.4 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DMG .....</i>	<i>22</i>
	<i>6.1 COMPLICAÇÕES.....</i>	<i>24</i>
	<i>6.1.1 COMPLICAÇÕES MATERNAS.....</i>	<i>25</i>
	<i>6.1.2 COMPLICAÇÕES NEONATAIS.....</i>	<i>27</i>
	<i>6.1.3 COMPLICAÇÕES NA INFÂNCIA E NA IDADE ADULTA .....</i>	<i>29</i>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>32</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
	<i>3.1 OBJETIVO GERAL .....</i>	<i>34</i>
	<i>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</i>	<i>34</i>
<b>4.</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>35</b>
	<i>4.1 ASPECTOS ÉTICOS.....</i>	<i>35</i>
	<i>4.2 TIPO DE ESTUDO.....</i>	<i>35</i>

4.3	<i>DESENHO DO ESTUDO</i> .....	35
4.4	<i>PRODUÇÃO DO PROTOCOLO</i> .....	36
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>6.</b>	<b>APLICABILIDADE CLÍNICA</b> .....	<b>61</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>62</b>
	<i>ANEXO I</i> .....	74
	<i>APÊNDICE A</i> .....	90

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 DIABETES *MELLITUS*

Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica e complexa caracterizada por elevados níveis de glicose no sangue que podem resultar na destruição imunomediada das células beta pancreáticas, ou da combinação da perda progressiva da secreção adequada de insulina (ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022).

A prevalência do DM cresce gradativamente a cada ano e atualmente aparece como a sexta causa mais frequente de internações no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo considerado um importante problema de saúde pública no Brasil, além de contribuir para outras doenças, como cardiopatias, acidente vascular cerebral e hipertensão (SALVADORI, SILVA, 2022).

A classificação do DM é primordial a fim de definir estratégias para um tratamento adequado, rastreamento para comorbidades e complicações crônicas (RODAKCI, *et al.*, 2022). De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), o DM pode ser dividido, conforme a etiologia, em quatro classes: diabetes *mellitus* tipo 1, diabetes *mellitus* tipo 2, outros tipos específicos de diabetes e diabetes gestacional (Quadro 1) (ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022). O DMG é uma das doenças metabólicas mais prevalentes que se desenvolvem durante a gravidez (ANASTASIOU, *et al.*, 2020).

**Quadro 1** - Classificação etiológica do diabetes *mellitus*.

**1. Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1):** destruição das células  $\beta$ , usualmente levando à deficiência completa da insulina.

Autoimune;

Idiopática.

**2. Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2):** devido a uma perda progressiva da secreção adequada de insulina das células beta frequentemente no contexto da resistência à insulina.

**3. Outros tipos específicos:**

Defeitos genéticos da função das células  $\beta$ ,

Defeitos genéticos da ação da insulina;  
Doenças do pâncreas exócrino;  
Endocrinopatias;  
Indução de drogas ou produtos químicos;  
Infecções;  
Formas incomuns de diabetes imunomediado.

**4. Diabetes *mellitus* gestacional (DMG):** diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez que não era diabetes claramente evidente antes da gestação.

Fonte: Adaptado de ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022.

## 2.1 DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL

A hiperglicemia na gravidez é uma condição médica comum, afetando cerca de uma em cada seis gestações em todo o mundo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a hiperglicemia pode ser detectada pela primeira vez na gestação e deve ser diferenciada em duas categorias: DM diagnosticado na gestação (do inglês *overt diabetes*) ou DMG (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022).

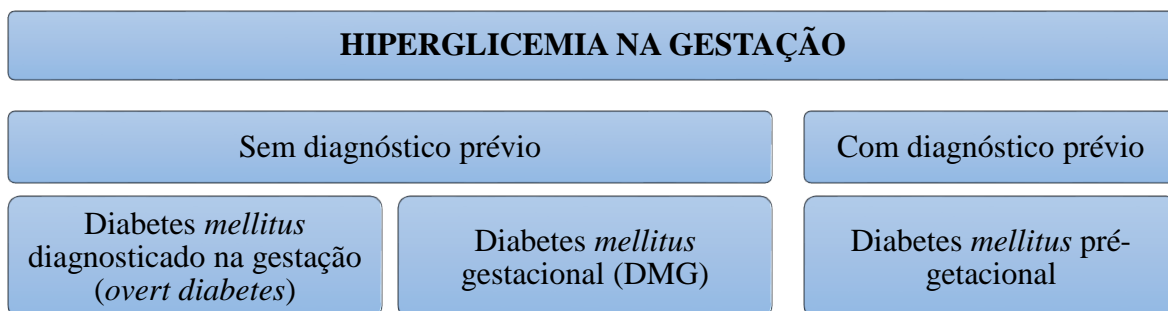
Historicamente, o termo “DMG” abrangia todo o espectro da hiperglicemia materna na gravidez, desde o diabetes pré-gestacional até a hiperglicemia detectada pela primeira vez na gravidez (SWEETING, *et al.*, 2022). Em 1979, o *National Diabetes Data Group* (NDDG) definiu DMG como “intolerância à glicose que tem início ou reconhecimento durante a gravidez” (NATIONAL DIABETES DATA GROUP, 1979). Posteriormente, este conceito foi modificado em 1985 no Segundo Workshop-Conferência Internacional sobre Diabetes Gestacional como “intolerância aos carboidratos resultando em hiperglicemia de gravidade variável com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez” e permaneceu a definição de DMG mais amplamente utilizada até recentemente (FREINKEL, *et al.*, 1985; SWEETING, *et al.*, 2022).

Em vista dessas variações na definição, o termo hiperglicemia na gravidez às vezes tem sido utilizado para incluir o diabetes diagnosticado na gestação (*overt diabetes*), diabetes



pré-gestacional (diabetes tipo 1 e tipo 2 pré-existentes) e DMG (Figura 1) (SARAVANAN, *et al.*, 2020).

**Figura 1 - Hiperglicemia na gestação.**



Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG *et al.*, 2022.

A Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD (2022), define o diabetes diagnosticado na gestação (*overt diabetes*) pela presença de níveis glicêmicos que atingem critérios de DM fora da gestação, em mulheres sem diagnóstico prévio (Tabela 1). As gestantes que apresentam no primeiro trimestre (ZAJDENVERG, *et al.*, 2022).

**Tabela 1** – Critérios de diagnóstico para diabetes *mellitus* fora da gestação.

CRITÉRIOS	COMENTÁRIOS
<b>GPJ <math>\geq</math> 126 mg/ dL*</b>	O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 h.
<b>GP de 2 horas <math>\geq</math> 200 mg/dL durante o TOTG*</b>	Realizado conforme descrito pela OMS, usando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvido em água.
<b>HbA1C <math>\geq</math> 6,5%*</b>	Realizado em laboratório usando um método certificado pelo NGSP e padronizado para o ensaio DCCT.
<b>GP <math>\geq</math> 200 mg/dL casual</b>	Em pacientes com sintomas inequívocos** de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica.

Fonte: Adaptado ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. GPJ, glicemia plasmática de jejum; GP, glicemia plasmática; TOTG, teste oral de tolerância a glicose; HbA1C, hemoglobina glicada; OMS, Organização Mundial de Saúde; NGSP, *National Glycohemoglobin Standardization Program*; DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*.

\*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico requer dois testes com resultados anormais em uma mesma amostra ou em amostras diferentes.

\*\* Sintomas inequívocos: poliúria, polifagia, nictúria, perda de peso inexplicada.

O diabetes pré-gestacional inclui DM1, DM2 e outros tipos de diabetes, como diabetes relacionado à fibrose cística, diabetes induzido por esteroides/medicamentos e diabetes monogênico (SWEETING, *et al.*, 2022).

Já o DMG é comumente definido como o início ou o primeiro reconhecimento da intolerância à glicose no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, sem diabetes evidente antes da gestação (ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022). Entretanto, o DMG pode se desenvolver em qualquer estágio durante a gravidez (BIN LIU, *et al.*, 2016; CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021).

O DMG é a forma mais comum de hiperglicemia na gestação, representando aproximadamente 80-85% de todos os casos (as outras duas formas de hiperglicemia, ou seja, overt diabetes e diabetes pré-existente, representam cerca de 15-20% de todos os casos) (GOYAL, GUPTA, TANDON, 2022).

O aumento da prevalência de DMG é global e ocorre devido a diversos fatores, incluindo aumento das taxas de obesidade em mulheres em idade reprodutiva, aumento da idade materna e implementação de critérios e procedimentos para facilitar o diagnóstico (SWEETING, *et al.*, 2022). Segundo Wang *et al.* (2022), a variação na prevalência de DMG (7,5% a 27,0%) entre as diferentes regiões geográficas, depende principalmente de diferenças raciais e dos critérios diagnósticos adotados.

As taxas crescentes de sobrepeso/obesidade materna em todo o mundo também tem resultado em aumento da incidência de DMG e DM2 pré-gestacional. Portanto, o diabetes na gravidez é atualmente uma preocupação global da mais alta ordem, com implicações tanto para a mãe quanto para o filho (RETNAKARAN, 2021).

### **3.1 FISILOGIA DA GRAVIDEZ**

#### **3.1.1 GRAVIDEZ NORMAL**

Durante a gravidez saudável, o corpo da mãe passa por uma série de mudanças fisiológicas para atender às demandas do feto em crescimento, as quais incluem adaptações nos sistemas cardiovascular, renal, hematológico, respiratório e metabólico. Uma importante adaptação metabólica está na sensibilidade à insulina (Figura 2) (PLOWS, *et al.*, 2018).

Ao longo da gestação, a sensibilidade à insulina muda dependendo dos requisitos da gravidez. Durante o início da gestação, a sensibilidade à insulina aumenta, promovendo a captação de glicose nas reservas adiposas em preparação para as demandas energéticas da gravidez posterior (DI-CIANNI, *et al.*, 2003; PLOWS, *et al.*, 2018).

Embora o início da gravidez seja um período de relativa sensibilidade à insulina, essa sensibilidade diminui acentuadamente no segundo e no início do terceiro trimestre da gravidez (CATALANO, *et al.*, 1999; BLEICHER, 1964; EGAN, DOW, VELLA, 2020). Tal fato resulta em redução da captação de glicose dependente de insulina nos músculos e tecido adiposo e serve como uma adaptação fisiológica materna para preservar carboidratos para o feto em rápido crescimento (SIVAN, BODEN, 2003; EGAN, DOW, VELLA, 2020).

À medida que a gravidez progride, uma “onda” de hormônios locais e placentários, incluindo estrogênio, progesterona, leptina, cortisol, hormônio lactogênio placentário e hormônio de crescimento placentário promovem um estado de resistência à insulina (CATALANO, *et al.*, 1991; PLOWS, *et al.*, 2018). A importância dos hormônios placentários nesse processo é exemplificada pelo fato de que a sensibilidade materna à insulina retorna aos níveis pré-gestacionais poucos dias após o parto (RYAN, O'SULLIVAN, SKYLER, 1985; PLOWS, *et al.*, 2018)

A resistência à insulina aumenta a partir do meio da gravidez e progride durante o terceiro trimestre (CATALANO, *et al.*, 1991; ALFADHLI, 2015) para aumentar o suprimento de glicose do feto (CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021). Como resultado, a glicose no sangue é ligeiramente elevada, e essa glicose é prontamente transportada através da placenta para nutrir o feto em crescimento (PHELPS, METZGER, FREINKEL, 1981; PLOWS, *et al.*, 2018).

Em resposta a essa resistência à insulina da segunda metade da gestação, as células betas pancreáticas aumentam a secreção de insulina para que a homeostase da glicose seja mantida (FU, RETNAKARAN, 2022). Evidências sugerem que, para manter a homeostase da glicose, pode ocorrer hipertrofia e hiperplasia das células beta pancreáticas, bem como aumento da secreção de insulina estimulada pela glicose (PARSONS, BRELJE e SORENSON, 1992; BUTLER, *et al.*, 2010; PLOWS, *et al.*, 2018; CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021).

A gravidez também causa hipertrigliceridemia, uma vez que os ácidos graxos livres do plasma se tornam a fonte de energia suplementar materna, particularmente durante o final da gravidez (NGUYEN-NGO, *et al.*, 2019). A hipertrigliceridemia ocorre, pois, o estrogênio e o lactogênio placentário humano aumentam no final do segundo e terceiro trimestres. Níveis elevados de estrogênio causam aumento da lipogênese e síntese hepática de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e supressão da atividade da lipase hepática. Como resultado, os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) ricos em triglicerídeos aumentam (GOLDBERG, HEGELE, 2012). O lactogênio placentário humano elevado causa resistência à insulina, levando a uma diminuição na atividade da lipoproteína lipase (LPL) e aumento da lipólise no tecido adiposo. Devido a um aumento de ácidos graxos livres na circulação, há agora um substrato aumentado para a síntese hepática de triglicerídeos. Como resultado, há um aumento na produção de VLDL. Os níveis de triglicerídeos aumentam de 2 a 3 vezes no terceiro trimestre, mas geralmente nunca excedem 300 mg/Dl (GOLDBERG, HEGELE, 2012; KLEESS, JANICIC, 2018).

Na parte final da gravidez, o feto desvia uma quantidade crescente de glicose materna para si mesmo, o que leva a uma diminuição nos níveis de glicose materna. A fim de manter o gradiente de concentração de glicose através da placenta entre a mãe e o feto, a resistência materna à insulina aumenta, assim como a produção hepática de glicose (BAEYENS, *et al.*, 2016). Por sua vez, as células beta aumentam a secreção de insulina para evitar a entrega excessiva de glicose ao feto (LENDE, RIJHSINGHANI, 2020).

A resistência materna à insulina é um fenômeno fisiológico que se desenvolve para manter o suprimento de energia fetal durante toda a gestação. Embora essa adaptação metabólica seja branda na maioria dos casos, algumas mulheres desenvolvem DMG (SCHLIEFSTEINER, *et al.*, 2017; CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021).

### **3.1.2 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

A fisiopatologia do DMG não é totalmente compreendida, mas tem sido associada a desequilíbrios hormonais que afetam a sensibilidade à insulina e disfunção das células beta pancreáticas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014; FILARDI, *et al.*, 2020). No DMG, a disfunção das células beta é exacerbada pela resistência à insulina (PLOWES, *et al.*, 2018), como consequência do comprometimento da sinalização periférica da insulina

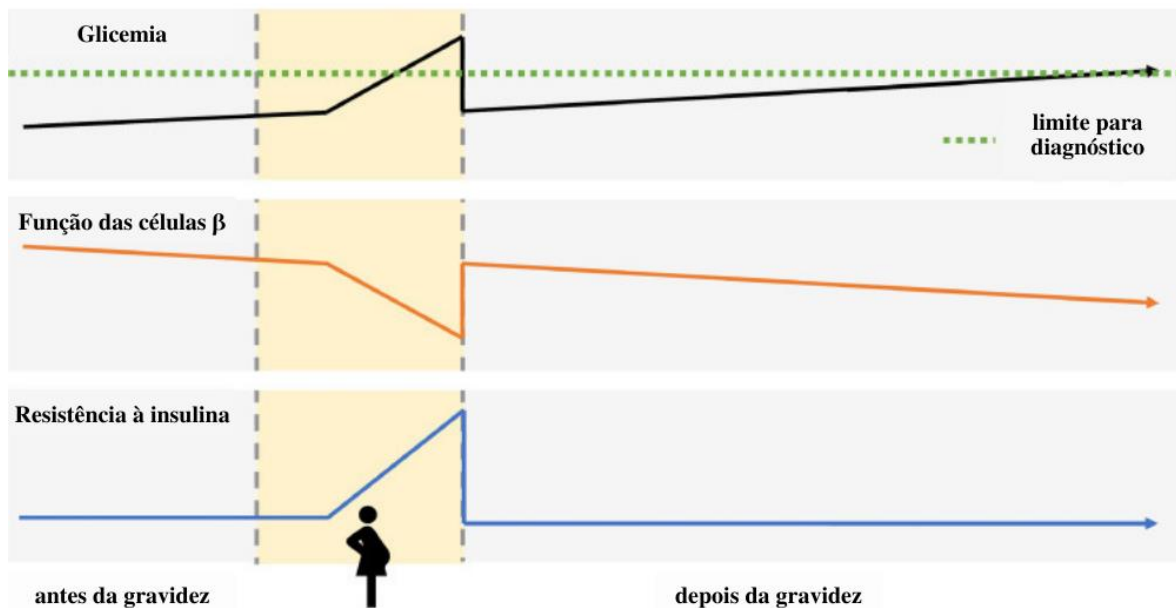
(FILARDI, *et al.*, 2020), que resulta em diminuição da captação de glicose, aumento da gliconeogênese hepática e hiperglicemia materna (BARBOUR, *et al.*, 2007; SWEETING, *et al.*, 2022).

No DMG, a captação de glicose diminui quase que pela metade quando comparado com uma gravidez saudável, e a resistência à insulina aumenta devido a sinalização defeituosa da mesma no tecido adiposo e no músculo esquelético (CATALANO, *et al.*, 1991; CATALANO, 2014; NGUYEN-NGO, *et al.*, 2019).

A redução da captação de glicose estimulada pela insulina contribui ainda mais para a hiperglicemia, sobrecarregando as células beta pancreática, que precisam produzir insulina adicional como resposta. A contribuição direta da glicose para a falência das células beta é descrita como glicotoxicidade (ASHCROFT, *et al.*, 2017).

Uma vez que começar a disfunção das células beta, um ciclo vicioso de hiperglicemia, resistência à insulina e mais disfunção das células beta é acionado (PLOWS, *et al.*, 2018). Especificamente, as mulheres com DMG têm um defeito crônico nas células beta que leva ao aumento da glicemia mesmo antes da gravidez. Quando grávida, a compensação insuficiente das células beta para a resistência à insulina da segunda metade da gestação produz a hiperglicemia pela qual o DMG é identificado. Após o parto e redução da resistência à insulina da gravidez, a glicemia inicialmente melhora. No entanto, a deterioração contínua da função das células beta leva ao aumento da glicemia ao longo do tempo que pode, em última análise, atingir o limiar diagnóstico para diabetes (Figura 2) (FU, RETNAKARAN, 2022).

**Figura 2** - Resistência à insulina, função das células beta e glicemia em uma mulher com DMG



Fonte: Adaptado de FU, RETNAKARAN, 2022. DMG, diabetes *mellitus* gestacional.

A glicose atravessa a placenta quando o controle glicêmico materno é prejudicado e o nível de glicose sérica materna é alto. No entanto, a insulina de origem materna ou administrada exogenamente não atravessa a placenta. Como resultado, no segundo trimestre, o pâncreas fetal, que agora é capaz de secretar insulina, começa a responder à hiperglicemia e a secretar insulina de forma autônoma, independentemente da estimulação da glicose. Esta combinação de hiperinsulinemia (sendo a insulina um hormônio anabólico importante) e hiperglicemia (sendo a glicose um combustível anabólico importante) leva a um aumento nas reservas de gordura e proteína do feto (KAMANA, SHAKYA, ZHANG, 2015).

Além disso, o DMG pode ocorrer quando uma propensão hereditária à disfunção das células beta pancreáticas se manifesta pelo aumento da resistência à insulina durante a gravidez. Seis dos genes GDM mais amplamente pesquisados (TCF7L2, GCK, KCNJ11, CDKAL1, IGF2BP2 e MTNR1B) foram fortemente ligados ao DMG por afetar a função das células beta pancreáticas (ZHANG, *et al.*, 2013; CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021).

Embora a hiperglicemia normalmente se resolva no pós-parto com a redução da resistência à insulina da gravidez, a piora progressiva da função das células beta nos anos seguintes medeia os riscos elevados de desenvolver pré-diabetes e DM2 nesta população de

pacientes (RETNAKARAN, *et al.*, 2010a; XIANG, *et al.*, 2010; RETNAKARAN, *et al.*, 2010b; KRAMER, *et al.*, 2014; FU, RETNAKARAN, 2022).

Os mecanismos subjacentes à disfunção das células beta não foram totalmente descobertos, mas provavelmente se sobrepõem aos descritos para DM2. Em grande parte, foram descritas alterações em cada etapa da síntese ou secreção de insulina, e a disfunção das células beta é desencadeada por hiperglicemia e hiperlipidemia (DURNWALD, 2015). O estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, estresse de retículo endoplasmático são consequências bem estabelecidas de glicotoxicidade e lipotoxicidade, e prejudicam a síntese de insulina, secreção e sobrevivência das células beta (ZHANG, *et al.*, 2014).

Durante o DMG, pode ocorrer uma disfunção na rede neuro-hormonal que regula o apetite, o gasto energético ativo e a taxa metabólica basal. Tal rede é composta por uma série complexa de estímulos centrais sinalizadas por hormônio que contribuem para o DMG, influenciando a adiposidade e a utilização de glicose. Alguns dos reguladores mais importantes do controle metabólico neuro-hormonal são as adipocinas – proteínas de sinalização celular que são secretadas principalmente pelo tecido adiposo (PLOWS, *et al.*, 2018).

As citocinas pró-inflamatórias também contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina (SANTANGELO, *et al.*, 2019; LEKVA, *et al.*, 2016), pois promovem ainda mais o estresse do retículo endoplasmático e são capazes de induzir a desdiferenciação de células beta (EHSES, *et al.*, 2007; NORDMANN, *et al.*, 2017; FILARDI, *et al.*, 2020). O tecido adiposo e os tecidos gestacionais são capazes de secretar citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), que prejudicam a sinalização da insulina ao inibir o Substrato receptor de insulina (IRS-1) por meio da fosforilação da serina (GREGOR, HOTAMISLIGIL, 2011; JAYABALAN, *et al.*, 2019). Mulheres com DMG exibem menor expressão proteica e fosforilação de tirosina do receptor de insulina (IR)- $\beta$  e IRS-1 no tecido adiposo e músculo esquelético em comparação com mulheres grávidas com tolerância normal à glicose (NGUYEN-NGO, *et al.*, 2019). A sinalização da insulina é afetada pela fosforilação alterada do receptor de insulina ou substrato do receptor de insulina (IRS)-1, embora o número de receptores na superfície celular seja preservado (BARBOUR, *et al.*, 2007).

### 3.1.3 DIABETES PRÉ-EXISTENTE

Mulheres com diabetes pré-existente à gestação, enfrentam mudanças semelhantes na resistência à insulina. A capacidade da célula beta de compensar é mais profundamente prejudicada no DM2 e insignificante no DM1. Embora o impacto clínico possa ser insignificante, um aumento induzido pela gravidez no peptídeo-C (sugerindo melhora da função das células beta) foi observado em mulheres com DM 1 estabelecido e níveis indetectáveis de peptídeo-C no início do estudo (ILIC, JOVANOVIĆ, WOLLITZER, 2000; NIELSEN, *et al.*, 2009; EGAN, DOW, VELLA, 2020).

### 4.1 FATORES DE RISCO PARA DMG

Vários fatores de risco modificáveis e não modificáveis para DMG foram identificados (Quadro 2) (PLOWS, *et al.*, 2018; SWEETING, *et al.*, 2017; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022). Os principais fatores de riscos encontram-se na tabela 2, os mais importantes incluem história familiar de DM2 ou DMG, principalmente nos parentes de primeiro grau, história prévia de DMG ou recém-nascido macrossômico, idade materna avançada e obesidade (DI-CIANNI, *et al.*, 2003; ŠIMJÁK, *et al.*, 2018).

**Quadro 2** - Principais fatores de riscos para DMG.

• Idade materna avançada;
• Sobrepeso ou obesidade;
• Ganho excessivo de peso na gravidez atual;
• Presença de condições associadas a resistência insulínica: <i>Acantosis nigricans</i> ; Obesidade central, Hipertrigliceridemia, Hipertensão arterial sistêmica; Síndrome dos ovários policísticos;
• História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau;
• Crescimento fetal excessivo;
• Polidrâmnio;
• Hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual;
• Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição;
• Malformações;
• Morte fetal ou neonatal;

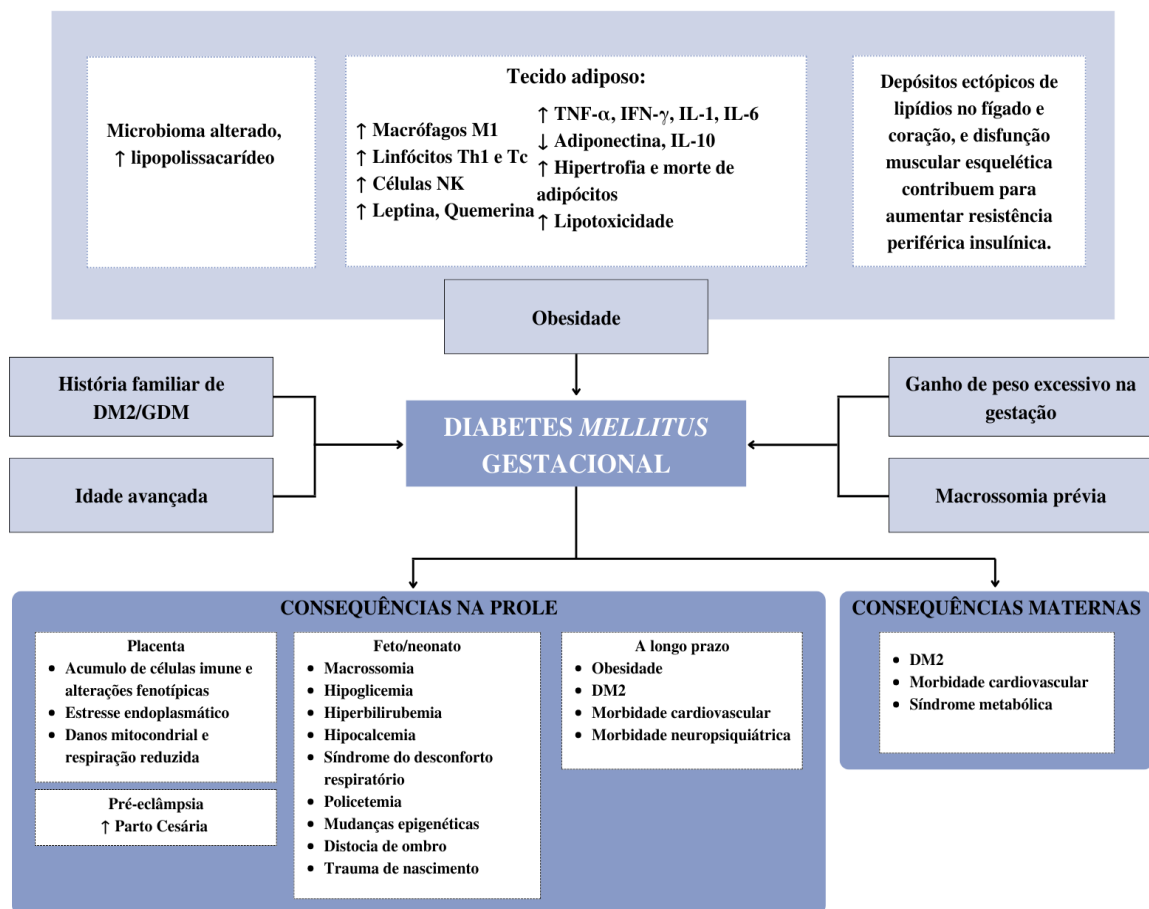


- Macrossomia prévia;
- DMG prévio;
- Hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 5,7\%$  no primeiro trimestre;
- Baixa estatura (inferior a 1,5m);
- Etnia;
- Polimorfismos genéticos.

Fonte: Adaptado de ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022.

Grande parte desse risco está relacionado ao grau de controle glicêmico durante a gravidez, com mau controle glicêmico levando a maior risco de resultados obstétricos desfavoráveis (LENDE, RIJHSINGHANI, 2020). Adicionalmente, obesidade é um dos principais fatores de risco do diabetes gestacional e obesidade pré-gestacional está relacionada à inflamação subclínica no tecido adiposo e alteração do microbioma intestinal (Figura 3) (ŠIMJÁK, *et al.*, 2018).

**Figura 3 -** Fatores de risco e consequências associados ao DMG.



Fonte: Adaptado de ŠIMJÁK, *et al.*, 2018. DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; DMG, diabetes *mellitus* gestacional; IFN- $\gamma$ , interferon gama; IL, interleucina; Células NK, células natural *killer*; Linfócitos Tc, linfócitos T citotóxicos; Linfócitos Th, linfócitos T auxiliares.

#### 4.1.1 IDADE MATERNA AVANÇADA

O aumento da idade materna é considerado um fator de risco para DMG (SOLOMON, *et al.*, 1997; DI-CIANNI, *et al.*, 2003; MCINTYRE, *et al.*, 2019). Mulheres com mais de 25 anos correm maior risco de desenvolver DMG (PADHI, NAYAK, BEHERA, 2020; CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021).

O estudo prospectivo de Avaliação de Risco de Primeiro e Segundo Trimestre (n= 36.056) demonstrou uma relação positiva contínua entre o aumento da idade materna e o risco de resultados adversos da gravidez, incluindo DMG. A idade materna de 35 a 39 anos e  $\geq 40$  anos foi associada a um *odds ratio* (OR) ajustado para DMG de 1,8 (IC 95% 1,5-2,1) e 2,4 (IC 95% 1,9-3,1), respectivamente (CLEARY-GOLDMAN, *et al.*, 2005; SWEETING, *et al.*, 2022). Outros estudos em coortes de alto risco relataram um risco menor entre o aumento da idade materna e DMG após ajuste para outros fatores de risco (YANG, *et al.*, 2009; SWEETING, *et al.*, 2022).

Em um grande estudo prospectivo nos EUA (> 95% de etnia branca), mulheres > 40 anos de idade tiveram um risco mais de duas vezes maior de DMG em comparação com mulheres <30 anos de idade (prevalência de 9,8% versus 4,1%, respectivamente), mesmo após ajuste para outros fatores de risco importantes (MORIKAWA, *et al.*, 2015). Mulheres com fetos do sexo masculino parecem ter maior risco de desenvolver DMG (RETNAKARAN, *et al.*, 2015), e alguns relatos sugerem maior risco de DMG em gestações gemelares, embora este não seja um achado universal (RAUH-HAIN, *et al.*, 2009; MORIKAWA, *et al.*, 2015).

#### 4.1.2 ETNIA

Vários estudos associaram o desenvolvimento do DMG com a etnia (NANDA, *et al.*, 2011; SWEETING *et al.*, 2017; MCINTYRE, *et al.*, 2019; PALATNIK, *et al.*, 2022). O aumento do risco de DMG é visto em vários grupos étnicos, incluindo mulheres hispânicas, nativos americanos, afro-americanas e asiáticas, têm um risco maior de DMG em

comparação com mulheres brancas não hispânicas (BERKOWITZ, *et al.*, 1992; SWEETING, *et al.*, 2017).

Embora a prevalência de DMG seja maior entre mulheres hispânicas e asiáticas, as mulheres negras não hispânicas têm a maior taxa de resultados adversos relacionados ao DMG, incluindo pré-eclâmpsia, parto prematuro e hipoglicemia neonatal (BERGGREN, *et al.*, 2012; NGUYEN, *et al.*, 2012).

Bolognani, Souza e Calderoni (2011) afirmam que, apesar de existirem dados na literatura que incluem a etnia como fator de risco, a população brasileira é extremamente miscigenada o que dificulta estabelecer uma relação entre a etnia e o DMG no Brasil (BOLOGNANI, SOUZA, CALDERON, 2011).

#### **4.1.3 SOBREPESO E OBESIDADE**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define sobrepeso e obesidade como acúmulo anormal ou excessivo de gordura com base no índice de massa corporal - IMC  $> 25 \text{ kg/m}^2$  ou  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , respectivamente. Dada a atual epidemia de obesidade e o aumento da taxa de obesidade em mulheres grávidas, estima-se que existam 38,9 milhões de gestantes com sobrepeso e 14,6 milhões de gestantes obesas em todo o mundo (CHEN, XU, YAN, 2018).

No Brasil, 55% das mulheres declararam que estão com excesso de peso segundo o resultado da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2022, do Ministério da Saúde (MS). Segundo a mesma pesquisa do MS, em Belém cerca de 61% das mulheres adultas entrevistadas autodeclararam-se com sobrepeso (IMC  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) e 24% declararam obesidade (IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (BRASIL, 2021).

A proporção de mulheres com sobrepeso e obesidade em idade reprodutiva vem aumentando consideravelmente nas últimas décadas. Estima-se que entre gestantes com sobrepeso e obesidade, o risco de desenvolver DMG é de duas vezes maior do que para mulheres não obesas (WANG, *et al.*, 2017), o que pode agravar os desfechos adversos causados pelo DMG (CATALANO, *et al.*, 2012; WU, *et al.*, 2022).

#### 4.1.4 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP)

SOP é uma desordem endócrina e metabólica heterogênea que afeta de 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva (ALEJANDRO, *et al.*, 2020; AMISI, 2022). Assim como no DMG, o SOP também está associado à resistência à insulina e à obesidade (BHATHENA, 2011). A importância desta síndrome reside na magnitude das complicações associadas, conforme demonstrado no quadro 3 (PALOMBA, *et al.*, 2015; AMISI, 2022).

**Quadro 3** - Principais complicações associadas ao SOP

<b>Complicações Reprodutivas</b>	Disfunção menstrual, infertilidade, hiperandrogenismo, aumento de complicações na gravidez, entre outras;
<b>Complicações Metabólicas</b>	Resistência à insulina, fatores de risco aumentados para DM2 e doenças cardiovasculares (DCV);
<b>Complicações Oncológicas</b>	Câncer de endométrio, ovário e mama;
<b>Complicações Psicológicas</b>	Aumento da ansiedade, depressão.

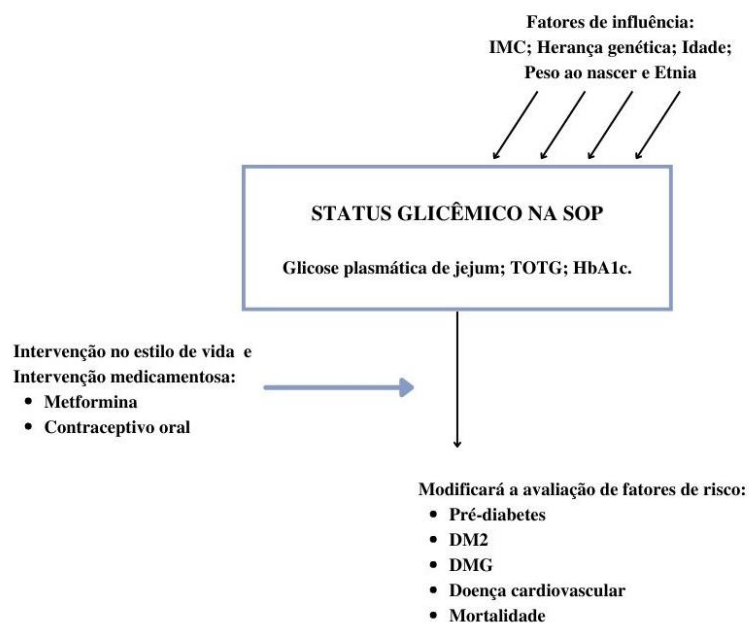
Fonte: Adaptado de AMISI, 2022.

A resistência à insulina é a característica metabólica mais proeminente da SOP com uma prevalência de 35%-80% e é independente do índice de massa corporal (IMC) e distribuição de gordura corporal (AMISI, 2022). Mulheres com SOP têm aproximadamente risco aumentado em 3 vezes de desenvolver DMG em comparação com mulheres sem SOP (BOOMSMA, *et al.*, 2006). Assim, gestantes com SOP pré-existente apresentam risco elevado de desenvolver DMG, e esse risco não deve ser ignorado para evitar as complicações graves do DMG (ALENZI, 2021).

Gestantes com SOP, mesmo em gestações não complicadas, apresentam mudanças histológicas, tais como vilite/intervilites crônicas e aumento da espessura das paredes arteriais dos vilos, que são compatíveis com dano microvascular e inflamação local (PALOMBA, *et al.*, 2013). Outras alterações subclínicas como inflamação crônica leve associada a alterações vasculares estruturais e funcionais subclínicas leva a um estado hipóxico, com modificações fisiológicas anormais e remodelação de vasos espirais e consequente redução do grau de invasão do trofoblasto e placentação anormal (MURRAY, 2012).

Além disso, a resistência à insulina e a dislipidemia também têm sido descritas em associação com a SOP e podem ter papel crucial no aumento de risco de complicações gestacionais nessas mulheres (PALOMBA, *et al.*, 2015). A figura 4 compila os principais fatores possivelmente envolvidos na fisiopatologia das complicações gestacionais em mulheres com SOP.

**Figura 4** - O estado glicêmico na SOP é influenciado por vários fatores.



Fonte: Adaptado de ANDERSEN; GLINTBORG, 2018. DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; DMG, diabetes *mellitus* gestacional; IMC, índice de massa corporal; SOP, síndrome dos ovários policísticos.

#### 4.1.5 HIPERTENSÃO E PRÉ-ECLÂMPسيا

Mulheres com DMG têm uma incidência aumentada de distúrbios hipertensivos durante a gravidez, incluindo hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia (HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 2008).

A hipertensão gestacional é definida como pressão arterial elevada sustentada de 140 mm Hg sistólica ou 90 mm Hg diastólica com início após a 20ª semana de gestação em mulheres sem histórico de hipertensão crônica e onde a evidência de proteinúria está ausente. A hipertensão crônica é diagnosticada se a hipertensão estiver presente antes da 20ª semana de gestação ou quando a pressão arterial não retornar ao normal em 12 semanas após o parto. A pré-eclâmpsia requer a presença de hipertensão e proteinúria com início após a

20ª semana de gestação. Eclâmpsia é a presença de convulsões em uma mulher com pré-eclâmpsia quando as convulsões não podem ser atribuídas a outras causas (ACOG, 2002; WALLIS, *et al.*, 2008).

A pré-eclâmpsia é um distúrbio hipertensivo comum que ocorre em 2 a 8% de todas as gestações em todo o mundo (JEYABALAN, 2013; CHO, *et al.*, 2019). Como o DMG, a pré-eclâmpsia está ligada à intolerância à glicose, hiperglicemia e obesidade (GUTAJ, *et al.*, 2017). O *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group* relatou uma associação positiva significativa entre o grau de hiperglicemia materna e pré-eclâmpsia: a razão de chances para cada aumento de desvio padrão nas concentrações de glicose (jejum, 1 hora e 2 horas após 75 mg teste de tolerância à glicose) variou de 1,21 a 1,28 (HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 2008). Em gestações subsequentes, a pré-eclâmpsia é um fator de risco independente para DMG (LEE, *et al.*, 2017).

#### **4.1.6 FATORES DE RISCO ADICIONAIS PARA DMG**

Outros fatores de risco para DMG incluem multiparidade (DI-CIANNI, *et al.*, 2003; CYPRYK, *et al.*, 2008; NICOLOSI, *et al.*, 2020), gravidez gemelar (RAUH-HAIN, *et al.*, 2009; DINHAM, *et al.*, 2016), macrosomia prévia (PETRY, 2010), história de complicações perinatais (CYPRYK, *et al.*, 2008), mãe pequena para idade gestacional (CYPRYK, *et al.*, 2008), inatividade física (SOLOMON, *et al.*, 1997; CHASAN-TABER, *et al.*, 2008; MOTTOLA, 2008), status socioeconômico (WAGNILD, POLLARD, 2021), dietas com baixo teor de fibras e alta carga glicêmica (ZHANG, *et al.*, 2006), maior ingestão de gordura na dieta e menor ingestão de carboidratos (MORISSET, *et al.*, 2010), medicamentos como glicocorticóides e agentes antipsicóticos (KUCUKGONCU, *et al.*, 2020; GALBALLY, *et al.*, 2020) e fatores genéticos (LOWE JR, *et al.*, 2016; RADHA, *et al.*, 2016; WANG, *et al.*, 2019).

### **5.1 TRIAGEM E DIAGNÓSTICO**

#### **5.1.1 TRIAGEM**

Desde a descrição inicial do DMG em 1964 (O'SULLIVAN e MAHAN, 1964), há um debate contínuo sobre o protocolo de triagem adequado e identificação desta condição

(RETNAKARAN, 2021). Estudos reconhecem que o início do diabetes gestacional pode ocorrer tão cedo quanto 16-20 semanas (CARPENTER, *et al.*, 2001; RISKIN-MASHIAH, *et al.*, 2009; SARAVANAN, 2020).

A triagem precoce e a implementação de medidas preventivas podem dar à unidade materno-fetal mais tempo para responder e evitar o aparecimento de alterações de crescimento fetal (ZHANG, CATALANO, 2021). Os benefícios de uma intervenção precoce mostraram-se eficaz para reduzir a adiposidade neonatal, como o aconselhamento sobre alimentação saudável, implementação de atividade física com o intuito de diminuir o comportamento sedentário na 16ª semana de gestação (VAN POPPEL, *et al.*, 2019).

O consumo de alimentos de padrão alimentar saudável (rico em frutas, vegetais, grãos integrais, nozes, legumes e peixe; baixo em carnes vermelhas, alimentos processados e frituras) antes e durante a gravidez pode reduzir modestamente o risco de gravidez com diabetes gestacional, distúrbios hipertensivos da gravidez e parto prematuro (RAGHAVAN, *et al.*, 2019).

Dado o enorme impacto do DMG, é crucial estabelecer critérios diagnósticos adequados para prevenir complicações por meio do manejo adequado. Na prática clínica, o objetivo do rastreamento e diagnóstico do DMG é identificar mulheres em risco para um desfecho adverso da gravidez (MOON, JANG, 2022).

### **5.1.2 RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS**

O diagnóstico do diabetes gestacional tem sido controverso há muito tempo, com variações nos procedimentos de triagem e critérios diagnósticos entre os diferentes países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014; ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022).

Os primeiros critérios diagnósticos para DMG foram estabelecidos em 1964 por O'Sullivan e Mahan (O'SULLIVAN, MAHAN, 1964) usando um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) de 100 g de 3 horas para determinar critérios diagnósticos para DMG de acordo com o risco de diabetes materno. Esta abordagem diagnóstica para DMG sugerida por O'Sullivan e Mahan (1964) tem sido usado até hoje depois que Carpenter e Coustan (CARPENTER, COUSTAN, 1982) fizeram algumas modificações nos valores de corte diagnósticos (MOON, JANG, 2022).

Em 2010, o IADPSG apresentou uma nova abordagem diagnóstica e critérios diagnósticos para DMG com base nos resultados do estudo HAPO (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL, 2010). No entanto, o diagnóstico de DMG pelos critérios do IADPSG mais que dobrou a incidência de DMG e continua o debate sobre quais métodos diagnósticos são clinicamente eficientes (MOON, JANG, 2022).

Seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) com base nos resultados do estudo HAPO, o rastreamento deve ser iniciado na primeira consulta de pré-natal, no qual recomenda-se avaliar as mulheres quanto à presença de DM prévio, não diagnosticado e francamente manifesto. Essa recomendação se dá devido ao número de mulheres grávidas com diabetes (geralmente tipo 2) não diagnosticadas previamente (MISSION, *et al.*, 2017).

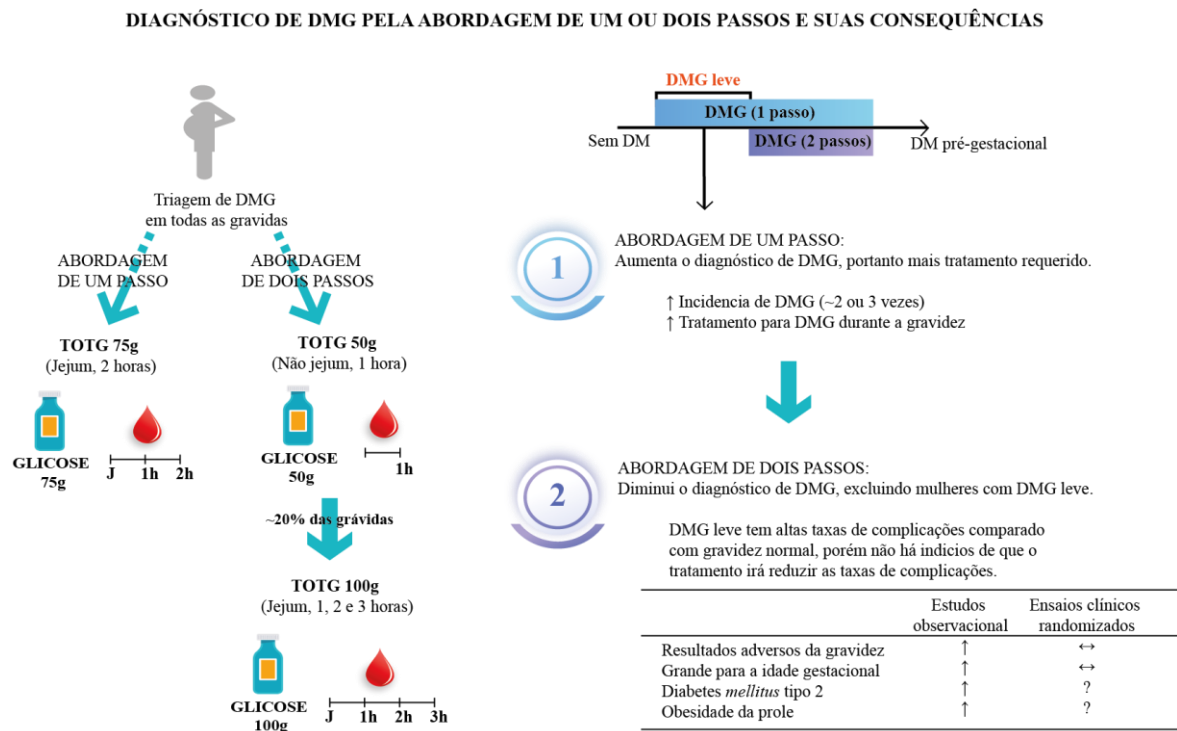
São consideradas portadoras de DM diagnosticado na gravidez (na maioria das vezes diabetes tipo 2, raramente tipo 1 diabetes ou diabetes monogênico) as gestantes que apresentam, na primeira consulta de pré-natal, critérios de diagnóstico iguais àqueles predeterminados para o diagnóstico de diabetes fora da gestação, que são: hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ ; glicemia plasmática de jejum  $\geq 126$  mg/dL com pelo menos 8 horas sem ingestão calórica; Teste Oral de Tolerância à glicose (TOTG) de 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose  $\geq 200$  mg/dl ou glicemia plasmática ocasional  $\geq 200$  mg/dL com sintomas clássicos (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso) ou crise hiperglicêmica, o qual deve ser gerido em conformidade com as diretrizes padrões. O diagnóstico requer dois resultados de testes anormais da mesma amostra ou em duas amostras separadas. Todos esses testes são considerados igualmente apropriados para o rastreio e diagnóstico do DM (ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022).

Não há consenso científico sobre a melhor forma de diagnosticar o DMG. Organizações profissionais especializadas reconhecem duas opções aceitáveis: a estratégia de triagem em um passo do IADPSG (atualmente preferida pela ADA) e a estratégia de triagem de Carpenter-Coustan em dois passos (recomendada pela *American College of Obstetricians and Gynecologists* - ACOG) (Figura 5); ambas as organizações observam a necessidade de evidências adicionais relacionadas aos resultados (COMITÊ DE BOLETINS DE PRÁTICA – OBSTETRÍCIA, 2018; ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022).



A estratégia em um passo envolve um teste oral de tolerância à glicose de 2 horas para todos os participantes. Embora a triagem e o diagnóstico possam ser concluídos em uma única consulta, todas as mulheres devem jejuar antes da triagem e reservar um tempo para uma consulta de 2 horas. A estratégia em dois passos inclui um teste inicial de provocação de glicose de 1 hora sem jejum, que é logisticamente mais simples para as mulheres e pode ser facilmente realizado como parte de uma consulta pré-natal programada; a maioria das mulheres não necessita de exames adicionais. No entanto, aproximadamente 20% das mulheres que se submetem a essa triagem apresentam níveis elevados de glicose no sangue e devem retornar para um teste oral de tolerância à glicose em jejum de 3 horas (VANDORSTEN, *et al.*, 2013; HILLIER, *et al.*, 2013; HILLIER, *et al.*, 2021).

**Figura 5** - Resumo esquemático das duas abordagens diagnósticas do diabetes *mellitus* gestacional.



Fonte: Adaptado de MOON, JANG, 2022. DM, diabetes *mellitus*; DMG, diabetes *mellitus* gestacional; J, jejum; 1h, 1 hora; 2h, 2 horas; 3h, 3 horas.

### 5.1.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Ambas as técnicas (estratégia em 1 e 2 passos) são apresentadas na tabela 2, onde o diagnóstico positivo é definido com base no Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG),

considerado “padrão ouro” para diagnóstico de DMG (SCOTT, *et al.*, 2002; ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022).

**Tabela 2:** Opções para triagem e diagnóstico de DMG com TOTG.

<b>Critério</b>	<b>Nº anormal de valores requeridos</b>	<b>Carga oral de glicose, g</b>	<b>Limite de glicose, mg/dl (mmol/l)</b>	
<b>Estratégia em dois passos</b>				
1. Teste de glicose (sem jejum)	1	50	1h	≥ 130, 135 ou 140 (7,2; 7,5 ou 7,8mmol/L)
2. Seguido por uma das opções abaixo:				
- Carpenter/ Coustan (CARPENTER e COUSTAN, 1982)	≥2*	100	Jejum	95 mg/dL (5,3 mmol/L)
			1h	≥ 180 mg/dL (10 mmol/L)
			2h	≥ 155 mg/dL (8,6 mmol/L)
			3h	≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
- NDDG (NATIONAL DIABETES DATA GROUP, 1979)	≥2*	100	Jejum	≥ 105 mg/dL (5,8 mmol/L)
			1h	≥ 190 mg/dL (10,6 mmol/L)
			2h	≥ 165 mg/dL (9,2 mmol/L)
			3h	≥ 145 mg/dL (8 mmol/L)
<b>Estratégia em um passo</b>				
2010 IADPSG (METZGER, PERSSON, <i>et al.</i> , 2010) / 2013 WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014)	≥1	75	Jejum	≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L)
			1h	≥ 180 mg/dL (10 mmol/L)
			2h	≥ 153 mg/dL (8,5 mmol/L)

Fonte: Adaptado ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022.

DMG, diabetes *mellitus* gestacional; TOTG, teste oral de tolerância à glicose; IADPSG, Associação Internacional dos Grupos de Estudo sobre Diabetes e Gravidez; NDDG, Grupo Nacional de Dados sobre Diabetes.

\* American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG (2018) observa que um valor elevado pode ser usado para o diagnóstico.

Há alguma controvérsia clínica sobre se (i) a estratégia em um passo a leva ao tratamento excessivo do DMG versus (ii) se a estratégia em dois passos exclui mulheres grávidas que necessitam de tratamento (MOON, JANG, 2022). Os dois métodos de triagem também têm diferentes limites de corte diagnósticos. A estratégia de um passo identifica mulheres com hiperglicemia mais leve como tendo diabetes gestacional. Embora haja uma relação linear clara entre a hiperglicemia materna e os resultados maternos e perinatais, os efeitos de identificar e tratar casos mais leves de diabetes gestacional sobre esses desfechos não são conhecidos (HILLIER, *et al.*, 2021).

Os critérios de Carpenter-Coustan exigem 2 valores anormais de glicose ao longo de 3 horas em comparação com 1 valor anormal exigido pelos critérios IADPSG durante um teste de tolerância oral de 75 g à glicose de 2 horas. Aproximadamente duas vezes mais mulheres são diagnosticadas com diabetes gestacional usando os critérios do IADPSG em comparação com os critérios de Carpenter-Coustan (COUSTAN, 1993).

O ACOG endossa o procedimento de “dois passos” (glicose 1 hora após a carga de glicose de 50 g sem jejum, seguido por TOTG se positivo) como sua opção preferida, sem declarar claramente qual resultado de glicose deve levar a um TOTG completo. Entretanto, esta estratégia sistematicamente não detecta aproximadamente 25% das mulheres com DMG (VAN LEEUWEN, LOUWERSE, *et al.*, 2012), atrasa o diagnóstico (e, portanto, a terapia) e leva a um risco de erros de processo, em particular falha no acompanhamento em uma “triagem positiva” (SIEVENPIPER, *et al.*, 2012; DONOVAN, *et al.*, 2017).

Resultados do estudo HAPO levaram a um processo de consenso internacional patrocinado pela IADPSG para redefinir o DMG, o que levou a recomendações para uma “estratégia de um passo” para diagnóstico e classificação de hiperglicemia na gravidez de acordo com limiares que correspondiam a *odds ratios* (ORs) ajustados de 1,75 em comparação com a média de 3 resultados neonatais: GIG, excesso de adiposidade (porcentagem de gordura corporal > percentil 90) e hiperinsulinemia neonatal (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL, 2010).

Este estudo demonstra claramente que a hiperglicemia na gravidez, não tratada e identificada pelos critérios do IADPSG, traz um risco de 41,5% de pré-diabetes materno (*odds ratio*, 3,72; intervalo de confiança de 95%, 3,09-4,47) e risco de 10,7% de diabetes tipo 2 (*odds ratio*, 7,63; intervalo de confiança de 95%, 5,33–10,95) após 11,4 anos de acompanhamento. O DMG também foi associado a taxas mais altas de sobrepeso e obesidade na infância (prevalência de 39,3% com diabetes mellitus gestacional materno; *odds ratio*, 1,5; intervalo de confiança de 95%, 1,56–2,44) (LOWE JR, *et al.*, 2018).

#### 5.1.4 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DMG

De acordo com o consenso brasileiro de diagnóstico de DMG, a triagem universal com glicose plasmática de jejum e TOTG 75g deve ser aplicada em locais com recursos técnicos e financeiros para identificar 100% dos casos; em ambientes com condições não ideais, a glicemia plasmática de jejum na primeira consulta pré-natal pode ser usada para rastrear aproximadamente 86% dos casos de DMG, e se os níveis de glicemia plasmática de jejum forem normais (< 92 mg/dL) na primeira consulta pré-natal, eles devem ser reavaliados em 24-28 semanas (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019).

No Brasil, desde 2017, as recomendações para rastreio e diagnóstico de DMG seguem o que foi preconizado pela IADPSG (Quadro 4). Os pontos de corte foram obtidos por meio de achados do estudo HAPO (METZGER, *et al.*, 2008). Tal metodologia difere da ADA que recomenda as estratégias de rastreio e diagnóstico baseadas em uma ou duas etapas, descritas no quadro 5.

**Quadro 4** - Rastreio e diagnóstico de DMG (IADPSG).

##### **Mensurar GPJ na primeira consulta pré-natal:**

- Se > 126 mg/ dl: DM prévio
- Se > 92 < 126 mg/dl: DMG
- Se < 92 mg/ dl: TOTG de 75 g entre a 24<sup>a</sup> - 28<sup>a</sup> semana de gestação

##### **O diagnóstico de DMG é feito quando qualquer um dos seguintes valores de glicose plasmática é alcançado ou excedido no TOTG\***

- Jejum: 92 mg/dL (5,1 mmol/L)
- 1h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)
- 2h: 153 mg/dL (8,5 mmol/L)

Fonte: Adaptado do consenso da IADPSG, 2010.

DMG: Diabetes *mellitus* gestacional; GPJ: glicemia plasmática de jejum; TOTG: teste oral de tolerância a glicose.

\* TOTG deve ser realizado em jejum de 8 h

#### Quadro 5 - Rastreio e diagnóstico de DMG (ADA).

<b>ESTRATÉGIA DE UM PASSO</b>
Realizar um TOTG de 75 g, com medição de glicose plasmática em jejum e em 1 e 2 h, em 24-28 semanas de gestação em mulheres sem diagnóstico prévio de diabetes.
O TOTG deve ser realizado pela manhã após jejum noturno de pelo menos 8 horas.
O diagnóstico de DMG é feito quando qualquer um dos seguintes valores de glicose plasmática é atingido ou excedido: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jejum: 92 mg/dL (5,1 mmol/L)</li> <li>• 1 h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)</li> <li>• 2 h: 153 mg/dL (8,5 mmol/L)</li> </ul>
<b>ESTRATÉGIA EM DUAS ETAPAS</b>
<b>Passo 1:</b> Realize um GLT de 50 g (sem jejum), com medição de glicose plasmática em 1 h, com 24 a 28 semanas de gestação em mulheres sem diagnóstico prévio de diabetes.
Se o nível de glicose no plasma medido 1 h após a carga for $\geq 130$ , 135 ou 140 mg/dL (7,2, 7,5 ou 7,8 mmol/L, respectivamente), prossiga para um TOTG de 100 g.
<b>Passo 2:</b> O TOTG 100 g deve ser realizado em jejum.
O diagnóstico de DMG é feito quando pelo menos dois * dos seguintes quatro níveis de glicose no plasma (medido em jejum e em 1, 2 e 3 h durante o TOTG) são atendidos ou excedidos (critérios de Carpenter-Coustan): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jejum: 95 mg/dL (5,3 mmol/L)</li> <li>• 1 h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)</li> <li>• 2 h: 155 mg/dL (8,6 mmol/L)</li> <li>• 3 h: 140 mg/dL (7,8 mmol/L)</li> </ul>

Fonte: Adaptado de ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022.

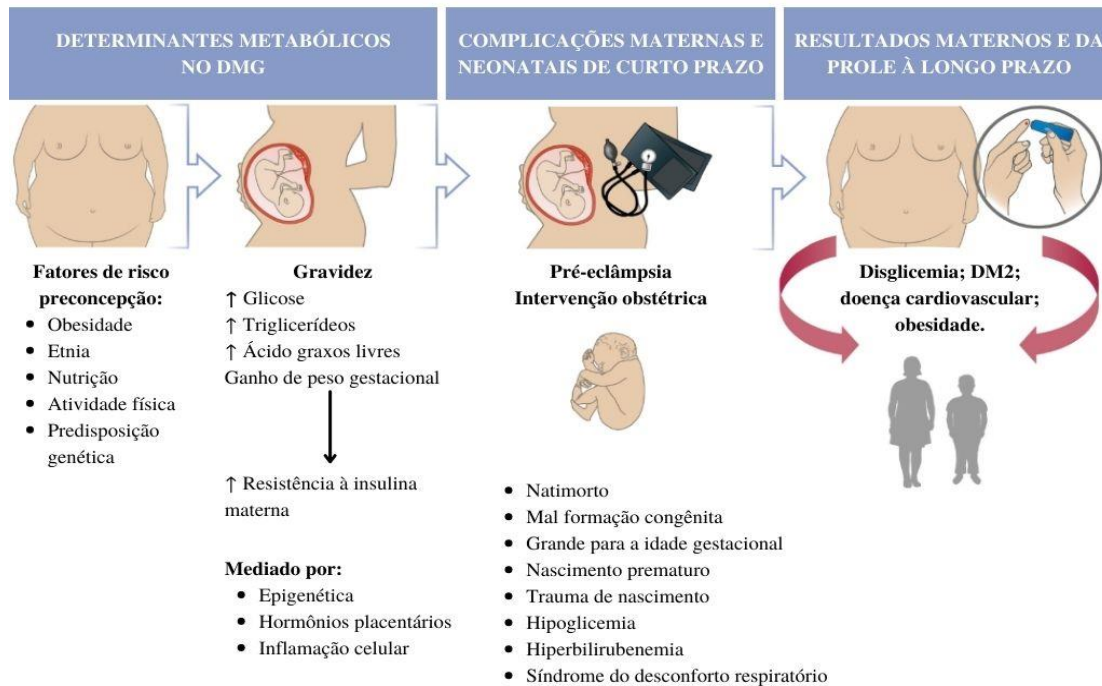
ADA: American Diabetes Association; DMG: Diabetes mellitus gestacional; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; GLT: glucose loading test.

ADA recomenda que mulheres com história prévia de DMG sejam rastreadas para intolerância à glicose pós-parto por TOTG em 6 a 12 semanas pós-parto e tenham avaliações para diabetes ao longo da vida pelo menos a cada 3 anos (ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022).

## 6.1 COMPLICAÇÕES

O diabetes durante a gravidez causa interferências recorrentes tanto na saúde materna quanto no crescimento fetal (Figura 6) (SHEN, *et al.*, 2020). O estudo HAPO mostrou que existem associações contínuas entre a glicemia materna e ambos (i) desfechos adversos (incluindo necessidade de cesariana primária, parto prematuro, distocia de ombro ou lesão no nascimento, pré-eclâmpsia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia neonatal e necessidade de cuidados intensivos neonatais) e (ii) consequências clínicas da glicemia materna que contribuem para essas associações - ou seja, supercrescimento fetal (ou seja, peso ao nascer acima do percentil 90) e hiperinsulinemia fetal (como evidenciado pelo soro do cordão umbilical C-peptídeo acima do percentil 90) (HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 2008).

**Figura 6** - O diabetes durante a gravidez causa interferências recorrentes tanto na saúde materna quanto no crescimento fetal



FONTE: Adaptado de SWEETING, *et al.*, 2022.

### 6.1.1 COMPLICAÇÕES MATERNAS

DMG aumenta o risco de vários problemas de saúde materna de curto e longo prazo (Tabela 3) (PLOWES, *et al.*, 2018).

**Tabela 3** - Potenciais resultados adversos maternos associados ao diabetes mellitus gestacional.

<b>Gravidez</b>	Pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, hidrânio, infecções do trato urinário, parto cesárea, trabalho de parto traumático/rasgos perineais, hemorragia pós-parto, dificuldade em iniciar e/ou manter a amamentação; depressão pré-natal,
<b>Pós-parto</b>	Diabetes mellitus tipo 2, perturbação metabólica, Hipertensão, doença isquêmica do coração, doença hepática gordurosa não alcoólica, dislipidemia, doença renal crônica.

Fonte: autoria própria.

Mulheres com DMG têm risco aumentado de intervenção obstétrica, incluindo indução trabalho de parto, cesariana (CROWTHER, *et al.*, 2005; HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 2008; LANDON, *et al.*, 2009; ANDERBERG, KÄLLÉN, BERNTORP, 2010) e complicações associadas ao parto, incluindo lacerações perineais e ruptura uterina, predominantemente relacionadas à macrosomia fetal e polidrânio (JASTROW, *et al.*, 2010).

Mulheres com história prévia de DMG são 10 vezes mais propensas a desenvolver DM2 no pós-parto (BELLAMY, *et al.*, 2009; JANG, 2011; VOUNZOULAKI, *et al.*, 2020). Mais de 50% das mulheres com história prévia de DMG desenvolvem DM2 dentro de 10 anos após o parto (MOON, JANG, 2022).

Mulheres com história de DMG têm risco aumentado em 2 vezes para desfechos cardiovasculares deletérios, incluindo hipertensão, acidente vascular cerebral e isquemia miocárdica (RETNAKARAN, SHAH, 2009; TOBIAS, *et al.*, 2011; TOBIAS, *et al.*, 2017; TRANIDOU, *et al.*, 2021). Uma meta-análise recente de 9 estudos encontrou um risco 2 vezes maior de doenças cardiovasculares gerais subsequentes em mulheres com história de DMG do que mulheres sem DMG (RR 1,98 [IC 95% 1,57, 2,50]). Além disso, o DMG

associado a um aumento de 2,3 vezes nos eventos cardiovasculares na primeira década pós-parto (RR 2,31 [IC 95% 1,57, 3,39]) (KRAMER, CAMPBELL, RETNAKARAN, 2019).

Os mecanismos subjacentes à hipertensão pós-parto em mulheres com DMG permanecem não esclarecidos. A resistência à insulina pode ser um componente da fisiopatologia subjacente que liga o DMG à hipertensão pós-parto, com ou sem histórico de distúrbios hipertensivos durante a gravidez (CARPENTER, 2007). Além disso, o aumento dos níveis de marcadores inflamatórios também pode estar envolvido, o que pode resultar em aterosclerose e eventos adversos futuros (POOLA-KELLA, *et al.*, 2018). Este risco aumentado foi independente do desenvolvimento subsequente de DM 2 pós-parto (KRAMER, CAMPBELL, RETNAKARAN, 2019; GRANDI, *et al.*, 2019; PARIKH, *et al.*, 2021).

Como sabemos, a obesidade e o ganho de peso excessivo durante a gravidez estão associados à resistência à insulina (WANG, *et al.*, 2017), inflamação e oxidação (LI, IKRAM, *et al.*, 2012), que podem levar a danos vasculares permanentes (CARPENTER, 2007) e até resistência vascular periférica irreversível (LI, *et al.*, 2022).

Em mulheres com DMG, os defeitos metabólicos subjacentes, incluindo disfunção crônica das células beta pancreáticas e resistência à insulina, podem aumentar os níveis de glicemia, colesterol LDL, pressão arterial e adiposidade, mas diminuir os níveis de colesterol HDL, que juntos aumentam os riscos de doença coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (FU, RETNAKARAN, 2022). Segundo Pathirana *et al.* (2021), o aumento da pressão arterial, colesterol total, triglicerídeos e glicose são observados logo em <1 ano pós-parto (PATHIRANA, *et al.*, 2021).

O estudo *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) identificou que uma duração mais longa da lactação melhorou a tolerância à glicose pós-parto e outras perturbações metabólicas, incluindo síndrome metabólica (GUNDERSON, *et al.*, 2010), doença hepática gordurosa não alcoólica (AJMERA, *et al.*, 2019) e a quantidade de gordura visceral e pericárdica (APPIAH, *et al.*, 2021). Portanto, a lactação tem efeitos favoráveis persistentes na saúde cardiometabólica das mulheres (MOON, JANG, 2022).

O DMG foi associado a um aumento de 30 a 40% no risco de câncer de mama, câncer de tireoide, câncer de estômago e câncer de fígado para todas as raças e etnias em uma meta-análise recente (WOLF, *et al.*, 2005; ZHOU, *et al.*, 2010; NOTO, *et al.*, 2011; WANG, *et*



*al.*, 2020). A hiperglicemia pode desencadear a produção de espécies reativas de oxigênio, que podem induzir a carcinogênese pela destruição do DNA celular (JEE, *et al.*, 2005; STOCKS, *et al.*, 2009; ZHANG, *et al.*, 2007; STOCKS, *et al.*, 2009; CHANDRASEKARAN, *et al.*, 2010). Mecanismos fisiopatológicos diretos ou indiretos também podem afetar o risco de câncer, como hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina, hiperglicemia e inflamação crônica. Além de fatores de risco comuns para câncer e DMG, como IMC, tabagismo, uso de álcool e baixa atividade física, podem ser outras explicações (VIGNERI, *et al.*, 2009; WANG, *et al.*, 2020).

Outras complicações incluem depressão pré-natal (BYRN, PENCKOFER, 2015; TASNIM, *et al.*, 2022), abortos espontâneos (BEQUER, *et al.*, 2018), disfunção vascular (HEITRITTER, *et al.*, 2005), doença hepática gordurosa não alcoólica (LAVRENTAKI, *et al.*, 2019; DONNELLY, *et al.*, 2019), dislipidemia (TOBIAS, STUART, *et al.*, 2017; DALY, *et al.*, 2018; BELLAMY, *et al.*, 2009; LOWE JR, *et al.*, 2018), inflamação crônica (WINZER, *et al.*, 2004; HEITRITTER, *et al.*, 2005), doença renal crônica (BOMBACK, *et al.*, 2010; RAWAL, *et al.*, 2018; MAO, *et al.*, 2022), obesidade central e resistência à insulina (TOBIAS, *et al.*, 2017), doenças cardiovasculares (KRAMER, CAMPBELL, RETNAKARAN, 2019; PATHIRANA, *et al.*, 2021), síndromes metabólicas (TRANIDOU, *et al.*, 2021).

### 6.1.2 COMPLICAÇÕES NEONATAIS

Os resultados adversos potenciais da prole variam de acordo com a faixa etária (Tabela 4) e evitar um desfecho não indica redução no risco de outros desfechos adversos (LOWE JR, *et al.*, 2018). É necessário enfatizar que a maioria dos estudos que relatam desfechos de curto e longo prazo da prole foi composta por mães com alguns ou todos os tipos de diabetes na gravidez (SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019).

**Tabela 4** - Potenciais resultados adversos neonatais na prole exposta ao diabetes *mellitus* gestacional.

<b>Feto</b>	Malformações congênitas, natimortos, corioamnionite, asfixia ao nascimento, Nascimento prematura, Morte neonatal, macrosomia, Cardiomiopatia, hiperglicemia fetal, polidrômio.
-------------	--

<b>Recém-nascido</b>	Grande para a idade gestacional, trauma ao nascimento (distocia do ombro, fratura óssea, lesão do plexo braquial), hipoglicemia, síndrome do desconforto respiratório/ taquipneia transitória, policitemia e hiperbilirrubinemia, hipocalcemia.
----------------------	---

Fonte: Adaptado de SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019.

A hiperglicemia que ocorre nos estágios intermediário e final da gravidez aumenta a concentração de aminoácidos e ácidos graxos no sangue materno e fornece nutrientes excessivos ao feto através da placenta (FREINKEL, 1980). Especificamente, a hiperglicemia materna leva à hiperglicemia fetal que, por sua vez, estimula a secreção de insulina fetal (MCINTYRE, *et al.*, 2019).

Um suprimento excessivo de nutrientes estimula as células beta pancreáticas fetais a aumentar a secreção de insulina. A hiperinsulinemia fetal induz o crescimento excessivo de tecidos sensíveis à insulina, como fígado, tecido adiposo e coração. Usando ultrassom, o supercrescimento abdominal fetal pode ser detectado tão cedo quanto 24 a 28 semanas de gestação (KIM, PARK, KIM, 2021; MOON, JANG, 2022).

O supercrescimento fetal resultante pode contribuir para uma série de resultados neonatais adversos, incluindo macrossomia (crescimento excessivo no feto  $\geq 4$  kg), distocia de ombro, lesão no nascimento, prematuridade, mortalidade perinatal e necessidade de cesariana (MCINTYRE, *et al.*, 2019).

Além disso, a hiperglicemia durante a gravidez pode produzir hipoglicemia neonatal, atraso no crescimento pulmonar e hipóxia fetal (VENKATESH, LANDON, 2021; FEIG, *et al.*, 2020). Outras morbidades neonatais que potencialmente ocorrem com mais frequência em lactentes de mulheres com DMG incluem hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, eritema e síndrome do desconforto respiratório (HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 2008).

A hipoglicemia do recém-nascido é uma complicação bem reconhecida na prole de mulheres com DMG (METZGER, *et al.*, 2010), ocorre quando o fluxo materno constante de glicose é interrompido abruptamente no parto, a hiperinsulinemia fetal relativa continua e usa os estoques de glicose neonatal disponíveis, o que pode levar à hipoglicemia neonatal (SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019).

Pode ocorrer também uma hipóxia fetal relativa no útero, o que pode estar associado ao risco de natimorto e asfixia ao nascimento (DUDLEY, 2007). Essa hipóxia induz aumento da produção de eritropoietina e subsequente policitemia e hiperbilirrubinemia no neonato (SALVESEN, *et al.*, 1993; SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019).

A hiperinsulinemia fetal altera a síntese de surfactante pulmonar, o que predispõe à síndrome do desconforto respiratório, uma condição com risco de vida no período neonatal, que leva a importante morbidade e internação em unidade de terapia intensiva neonatal (MOORE, 2002; MOON, JANG, 2022).

Existe um risco aumentado de polidrâmnio que pode aumentar o risco de trabalho de parto prematuro (ALFADHLI, 2015). Há também o risco aumentado de parto de criança grande para a idade gestacional em mulheres com DMG (MOON, JANG, 2022).

A associação entre DMG e anomalias congênitas é controversa. Liu *et al.* (2015) sugeriram que neonatos nascidos de mães com DMG tendiam a ter um risco 2-3 vezes maior de desenvolver cardiopatia congênita e anomalias congênitas do rim e do trato urinário, especialmente mais evidente em neonatos do sexo masculino (LIU, *et al.*, 2015). Apesar do mecanismo fisiopatológico pouco claro, especulou-se que as características pré-natais maternas, como diabetes pré-existente antes da gravidez, sobrepeso e obesidade e ganho de peso excessivo durante a gravidez, poderiam afetar o desenvolvimento embrionário durante o primeiro trimestre (LIU, *et al.*, 2015; RENKEMA, VERHAAR, KNOERS, 2015; WU, *et al.*, 2020). Entretanto, segundo Alfadhli (2015), anomalias congênitas não ocorrem em uma taxa aumentada em pacientes com DMG, pois geralmente tal condição ocorre principalmente no final do segundo trimestre, quando a embriogênese foi concluída (ALFADHLI, 2015).

### **6.1.3 COMPLICAÇÕES NA INFÂNCIA E NA IDADE ADULTA**

As exposições no início da vida são conhecidas por influenciar a saúde a longo prazo da prole, conforme englobado pelo conceito Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença – ou seja, a exposição a alguns fatores ambientais durante períodos cruciais do desenvolvimento pode ter consequências pronunciadas na saúde posterior (BARKER, 2007).

Essa propensão à disfunção metabólica que liga mãe e filho, pode ser consequência de múltiplos elementos, incluindo (i) fatores genéticos compartilhados, (ii) ambiente

doméstico e estilo de vida associado e (iii) exposição fetal ao ambiente intrauterino alterado da gravidez com DMG, que potencialmente pode programar caminhos de desenvolvimento adversos de acordo com o paradigma *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD) (FU, RETNAKARAN, 2022). Os potenciais resultados adversos em filhos de mulheres com DMG podem ser observados na tabela 5.

**Tabela 5** - Potenciais resultados adversos na infância e idade adulta de prole exposta ao diabetes mellitus gestacional.

<b>Filho</b>	Obesidade/ sobrepeso, aumento da adiposidade abdominal, síndrome metabólica, resistência à insulina, tolerância diminuída à glicose; possível doença cardiovascular de início mais precoce, distúrbios do neurodesenvolvimento, possível transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno do espectro do autismo.
<b>Adulto</b>	Obesidade, resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2, DMG, Pressão arterial mais alta.

Fonte: Adaptado de SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019.

Os filhos de gestações com DMG apresentam maior prevalência de sobrepeso/obesidade, disglucemia, dislipidemia e síndrome metabólica na infância (BONEY, *et al.*, 2005; FRASER, LAWLOR, 2014; LOWE JR, *et al.*, 2018).

Recentemente foi documentada a descoberta de adiposidade excessiva entre os filhos com DMG na infância (LOWE JR, *et al.*, 2018). Além de outras complicações de longo prazo são resistência à insulina, tolerância diminuída à glicose e DM2, chamados coletivamente de distúrbios do metabolismo da glicose, e efeitos psicológicos e de desenvolvimento que podem estar relacionados à hipoglicemia neonatal (SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019).

Há também evidências de que o DMG materno durante a gravidez altera as trajetórias de crescimento fetal (BRAND, *et al.*, 2018) e afeta negativamente o neurodesenvolvimento (FRASER, LAWLOR, 2014; WAN, *et al.*, 2018). Um estudo caso-controle que investigou a função cerebral em bebês prematuros nascidos de mãe com DMG. Nos primeiros 33 dias após o parto, os pesquisadores usaram imagens de ressonância magnética e descobriram que bebês nascidos de mães com DMG tendiam a ter anisotropia fracionada múltipla no cérebro,

refletindo anormalidades microestruturais da substância branca em comparação com os bebês nascidos de mães sem DMG (XUAN, *et al.*, 2020). Linguagem expressiva, recordação de memória e reconhecimento facial são áreas de desenvolvimento estudadas nas quais os filhos de mães com DMG diferem dos controles não expostos ao DMG (DIONNE, *et al.*, 2008; FRASER, *et al.*, 2012; SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019). Também foi documentado, um risco aumentado de transtornos do espectro do autismo em filhos de mães com DMG (NAHUM SACKS, *et al.*, 2016).

## 2. JUSTIFICATIVA

O DMG vem ganhando significativa atenção devido ao seu alto risco e potenciais efeitos adversos à saúde materna e fetal (CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021). Tanto do ponto de vista clínico quanto de saúde pública, a prevenção, a triagem e o diagnóstico precoce, e a intervenção oportuna podem ser a chave para diminuir o impacto desta condição (ZHANG, CATALANO, 2021). Para isso, é preciso identificar o grupo de mulheres que estão susceptíveis em desenvolver o DMG. Dentre os principais fatores associados ao surgimento do DMG são citados: idade, peso, história familiar, estatura da mulher, o crescimento do feto, polidrâmnio, a hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal, e macrossomia (FERNANDES, BEZERRA, 2020).

Entretanto, embora venha ocorrendo melhora no conhecimento sobre o diagnóstico, implicações e manejo do diabetes na gestação nos últimos anos, com melhores resultados para a mãe e o feto (LENDE, RIJHSINGHANI, 2020), não existe, até o momento, consenso na literatura sobre a indicação do rastreamento e sobre o método diagnóstico do DMG (SACKS, 2014; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022).

A grande variação na definição do DMG, nos métodos de rastreio e diagnóstico e nas opções de gerenciamento (LENDE, RIJHSINGHANI, 2020) tornam o manejo e tratamento de mulheres com DMG um desafio emergente para profissionais e equipes de saúde. O desenvolvimento de estratégias de prevenção, rastreio e diagnóstico precoce é fundamental para redução de morbidade, visto que muitas mulheres grávidas que desenvolvem diabetes são diagnosticadas tardiamente (QUINTANILLA-RODRIGUEZ, MAHDY, 2020).

No Brasil, país de proporções continentais, devido às diferenças regionais, deve-se considerar para maior eficácia no diagnóstico do DMG, as características da população, bem como os recursos disponíveis para a implantação do diagnóstico universal (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019).

Portanto, considerando a relevância do diabetes gestacional, propõem-se a implementação de protocolo de triagem e diagnóstico do diabetes *mellitus* gestacional com o objetivo de aprimorar a assistência à gestante com hiperglicemia. Adicionalmente, tal produto proporcionará aos profissionais de saúde o acesso a uma ferramenta que os auxiliará, desde a triagem até o diagnóstico, a fim de minimizar as complicações relacionadas à

hiperglicemia na gestação, impactando na redução dos custos ao serviço de saúde e melhorando a qualidade de atendimento.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar um Protocolo clínico objetivo e didático com algoritmos de rastreio e diagnóstico de diabetes *mellitus* detectado na gestação a fim de auxiliar os profissionais generalistas e especialistas tanto na atenção primária quanto na terciária.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão rápida (*rapid review*) de literatura sobre as atualizações em classificação, rastreio e diagnóstico de diabetes *mellitus* detectado pela primeira vez na gestação;
- Criar textos explicativos e quadros contendo as informações mais importantes quanto a classificação da hiperglicemia na gestação, com linguagem objetiva e didática a fim de diferenciar *overt diabetes*, DMG e DM pré-gestacional;
- Criar textos explicativos e quadros contendo as informações dos principais fatores de riscos a fim de facilitar o rastreio de DMG;
- Criar quadros e figuras contendo informações relevantes sobre a fisiopatologia do diabetes *mellitus* gestacional;
- Criar quadros e fluxograma de diagnóstico laboratorial do diabetes gestacional com exemplos para prática clínica;



## 4. METODOLOGIA

### 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo CNPq com mérito sob o CAAE de número 39536920.5.0000.0017, na chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS nº 27/2020 - PESQUISA EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS”, sob o título “Criação e Validação de Protocolos de Intervenções Associadas para Controle do Diabetes Mellitus na Atenção Primária à Saúde” (Anexo 1) (BRASIL, 2020).

Esse projeto propõe elaborar e implementar vários protocolos, cada um com um tema específico, para otimização do controle do diabetes mellitus e de suas complicações.

O protocolo de classificação e diagnóstico de diabetes *mellitus* na gestação é parte de um projeto maior que visa facilitar o acesso à informação de forma mais rápida e eficiente aos profissionais de saúde.

### 4.2 TIPO DE ESTUDO

Este trabalho utilizou o método de revisão rápida de literatura (*rapid review - RR*) que consiste em um método de revisão que busca otimizar o tempo associado aos métodos de revisão tradicionais (sistemáticos), sem impactar na validade e acurácia dos resultados. Enquanto as revisões sistemáticas levam pelo menos um ano para serem elaboradas, as revisões rápidas podem ser realizadas em um período de 3 semanas a 6 meses (GANANN, CILISKA, THOMAS, 2010; KALTENTHALER, *et al.*, 2016). Os métodos de realização de revisões rápidas variam amplamente, e são bastante úteis para tópicos de pesquisa novas ou emergentes, atualizações de revisões anteriores e para avaliar o que já é conhecido sobre uma política ou prática usando alguns métodos de revisão sistemática (KHANGURA, *et al.*, 2012).

### 4.3 DESENHO DO ESTUDO

Para este estudo foi utilizado o método de revisão de literatura rápida para seleção de artigos nos seguintes bancos de dados: *National Center for Biotechnology Information* (NCBI/PUBMED), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e *Literatura Latino-36*

Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os termos “*GESTATIONAL DIABETES MELLITUS CLASSIFICATION*”, “*GESTATIONAL DIABETES DIAGNOSIS*”, “*GESTATIONAL DIABETES RISK ALGORITHM*”, “*GESTATIONAL DIABETES MELLITUS COMPLICATIONS ALGORITHM*”; e seus correlatos em português foram usados na pesquisa dos artigos.

Na área de filtros das ferramentas de busca foram selecionados os idiomas “*english*” e “*portuguese*” e os tipos de estudos “*clinical study*”, “*clinical trial*”, “*meta-analysis*”, “*multicenter study*”, “*observational study*”, “*randomized controlled trial*”, “*review*” e “*systematic review*”.

Após a finalização da coleta de dados, os artigos encontrados foram revisados por um painel de dois pesquisadores com expertise na área, os quais avaliaram a qualidade das evidências e a viabilidade de sua aplicação à prática clínica do diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional no cenário brasileiro.

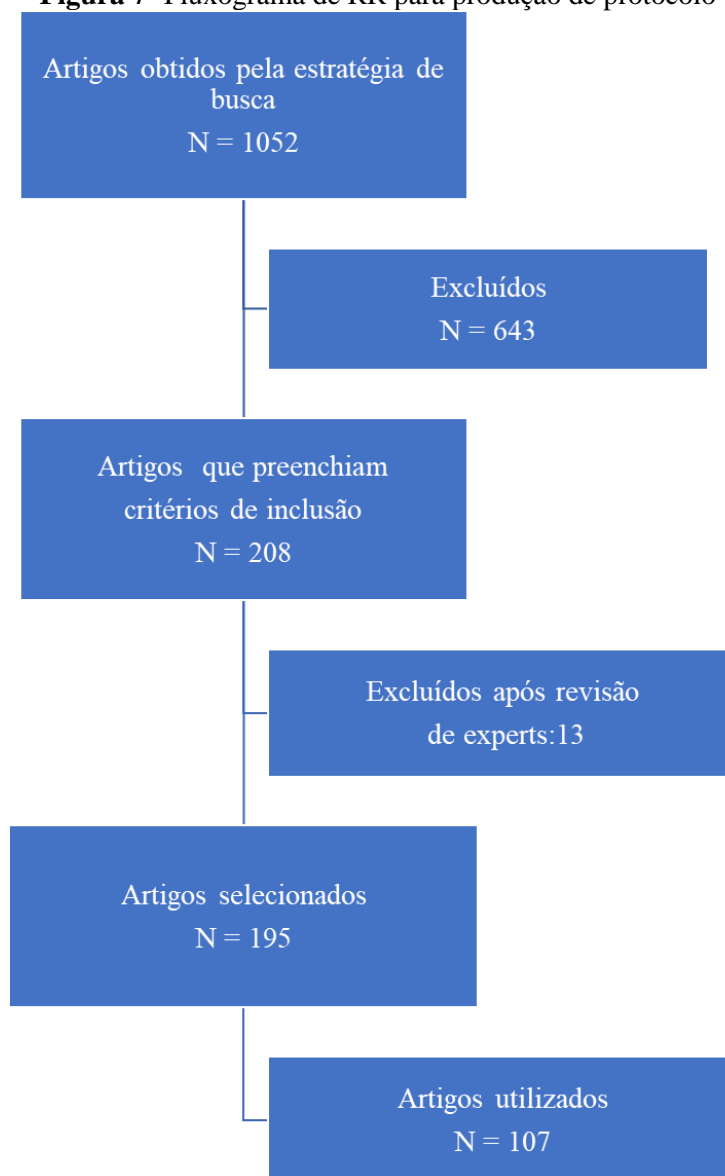
Foram excluídos artigos repetidos, relatos de caso, estudos experimentais em animais, cartas ao editor e estudos não disponíveis em inglês ou português. Foram selecionados estudos observacionais, estudos descritivos e revisões sistemáticas.

#### **4.4 PRODUÇÃO DO PROTOCOLO**

Após a seleção dos artigos e publicações relevantes, foi elaborado um protocolo clínico com foco na classificação e diagnóstico do diabetes *mellitus* gestacional. O protocolo foi produzido com textos didáticos, de fácil compreensão e com linguagem adequada aos profissionais de saúde.

Elementos visuais como figuras, quadros e fluxogramas foram elaborados para auxiliar na prática clínica dos profissionais que atendem na atenção primária e para especialistas. Os fluxogramas foram construídos com auxílio do *software* Microsoft Power Point 365® e CANVA®. As tabelas, textos e quadros foram elaboradas com auxílio do *software* Microsoft Word 365® e CANVA®.

As etapas de seleção de referências para elaboração dos elementos do protocolo foram resumidas na Figura 7.

**Figura 7-** Fluxograma de RR para produção de protocolo

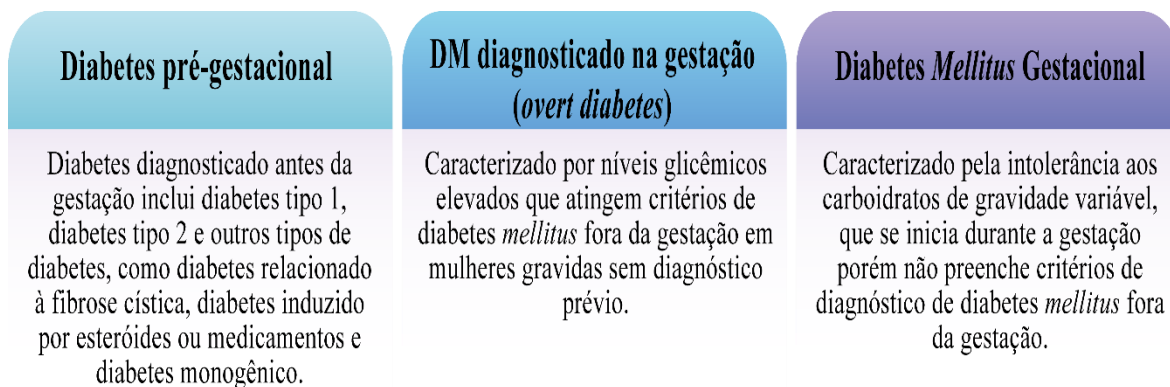
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A elaboração deste protocolo visou a criação de um instrumento prático a ser utilizado no contexto do rastreio e diagnóstico do DMG para profissionais de saúde. A partir de uma *rapid review*, os tópicos mais relevantes do assunto foram apresentados, tais como: categorização da hiperglicemia na gestação (DMG, diabetes pré-gestacional e *overt diabetes*), atualização da fisiopatologia, fatores de risco e complicações materno-fetais no DMG, demonstração prática de rastreio e diagnóstico de DMG e investigação de DM no puerpério. Esses temas foram abordados com o objetivo de produzir orientações para profissionais da saúde que atuem em todos os níveis de assistência à saúde.

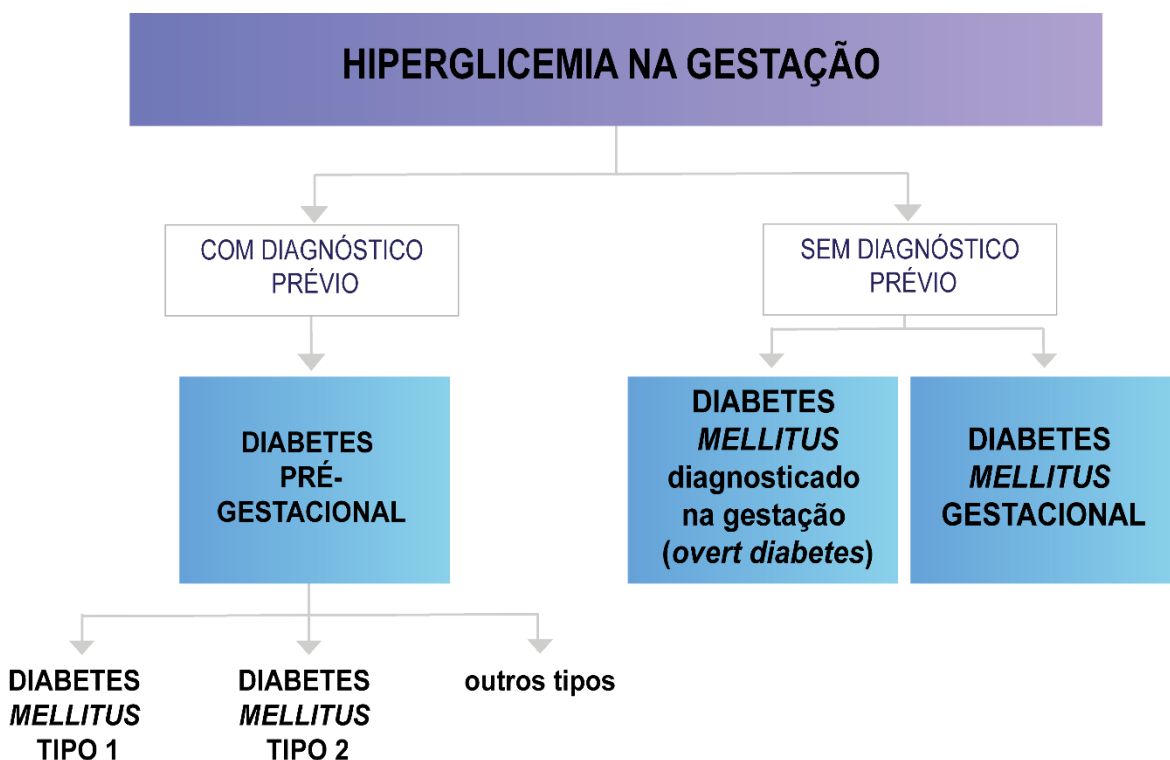
Foram criados 11 fluxogramas, 4 quadros e 9 figuras, originais e adaptados, além de texto explicativo dividido em 8 seções idealizadas a partir da experiência dos autores e de revisões da literatura sobre o tema. O texto foi construído a partir de 107 referências bibliográficas, conforme informado no método do presente trabalho. Tais referências contêm as informações mais atuais e relevantes sobre cada tópico abordado.

Na seção 1 – **CONSIDERAÇÕES GERAIS** são apresentados dados de prevalência de hiperglicemia na gestação, incluindo informação sobre prevalência do DMG no Brasil, por meio de 6 referências bibliográficas.

Na seção 2 – **CLASSIFICAÇÃO DA HIPERGLICEMIA NA GESTAÇÃO** é apresentada a Figura 1 - Categorias de hiperglicemia na gestação que tem como objetivo diferenciar as categorias de Diabetes pré-gestacional, Diabetes na gestação e DMG, por meio de texto sucinto e claro, adaptado de 4 referências atuais, publicadas entre 2019 e 2022, e uma referência da WHO (2014), a fim de facilitar para o leitor os diferentes conceitos. Adicionalmente, foi criado o fluxograma 1 que reforça de forma simplificada a categorização da hiperglicemia na gestação baseada no diagnóstico prévio ou não de DM. Este instrumento, adaptado de ZAJDENVERG *et al.* (2022), permite que o profissional da saúde infira possíveis etiologias do DM baseada na divisão DM pré-gestacional x DM na gestação.

**Figura 1** - Categorias de hiperglicemia na gestação

Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, et al., 2022; WHO, 2014; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019; SARAVANAN, et al., 2020.

**Fluxograma 1** - Hiperglicemia na gestação

Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, et al., 2022

Na seção 3 - **FISIOLOGIA DA GRAVIDEZ** é apresentada resumidamente a fisiologia do metabolismo materno na gravidez normal e na gestação com DMG, possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia do DMG (Quadro 1), além do papel do tecido adiposo e novos marcadores estudados na fisiopatologia do DMG (Quadro 2). Neste capítulo, são apresentadas as figuras 2, 3, 4, 5 e 6 que ilustram respectivamente, o comportamento da célula beta pancreática, da glicose e da sensibilidade insulínica na gravidez normal; informações sobre circulação materna e fetal no DMG; esquematização da fisiopatologia do DMG; esquema mostrando a perspectiva do curso de vida da resistência à insulina, função das células beta e glicemia em uma mulher com DMG; e por fim ilustração com alterações glicêmicas ao longo da gravidez. Nesta seção, procurou-se resumir a patogênese do DMG, contudo sem minimizar informações relevantes que acreditamos serem essenciais na formação e prática dos profissionais de saúde. Foram utilizadas 31 referências bibliográficas para elaboração do texto, quadros e figuras.

**Quadro 1** - Possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia do DMG

 <b>PÂNCREAS</b>	Disfunção das células beta pancreática Hiperglicemia
 <b>CÉREBRO</b>	↑ Appetite ↓ Energia gasta
 <b>TECIDO MUSCULAR</b>	Resistência à insulina Deposição de gordura ectópica ↓ Função mitocôndria ↑ ROS
 <b>INTESTINO</b>	Alteração do microbioma
 <b>PLACENTA</b>	Resistência à insulina ↑ Leptina da placenta ↑ Citocinas pró-inflamatórias ↑ Transporte da placenta ↑ Crescimento fetal ↑ Linfócitos T helper 17
 <b>TECIDO ADIPOSEO</b>	Resistência à insulina ↓ Expansibilidade ↑ Lipólise ↑ Ácidos graxos livres ↑ Leptina ↑ Macrófagos M1, linfócitos T helper 1 e T citotóxicos. ↓ Adiponectina, IL-10 ↑ Citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6) ↑ Hipertrofia e morte de adipócitos ↑ Lipotoxicidade
 <b>FÍGADO</b>	Resistência à insulina ↑ Gluconeogênese Deposição de gordura ectópica ↑ ROS (espécie reativas de oxigênio)

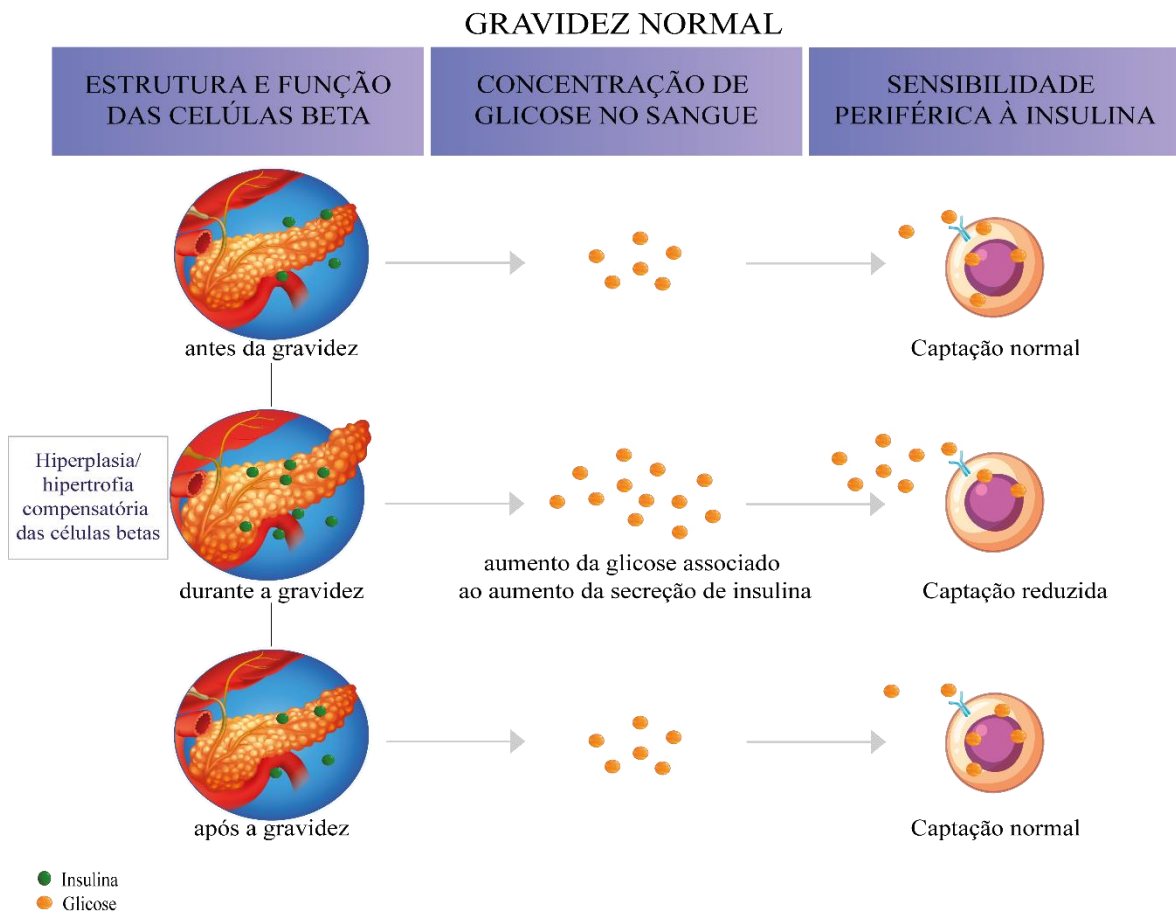
IFN-  $\gamma$ , Interferon-  $\gamma$ ; ROS: Espécie reativas de oxigênio; IL, Interleucina; TNF-  $\alpha$ , Fator de necrose tumoral  $\alpha$ . Fonte: Adaptado de PLOWS, *et al.*, 2018; BERBEROGLU, 2019

**Quadro 2** - Novos potenciais marcadores e seu comportamento na patogênese do DMG em comparação com gravidez normal

MARCADORES	DMG
Osteocalcina	↑
FABP4	↑
Irisina	↓

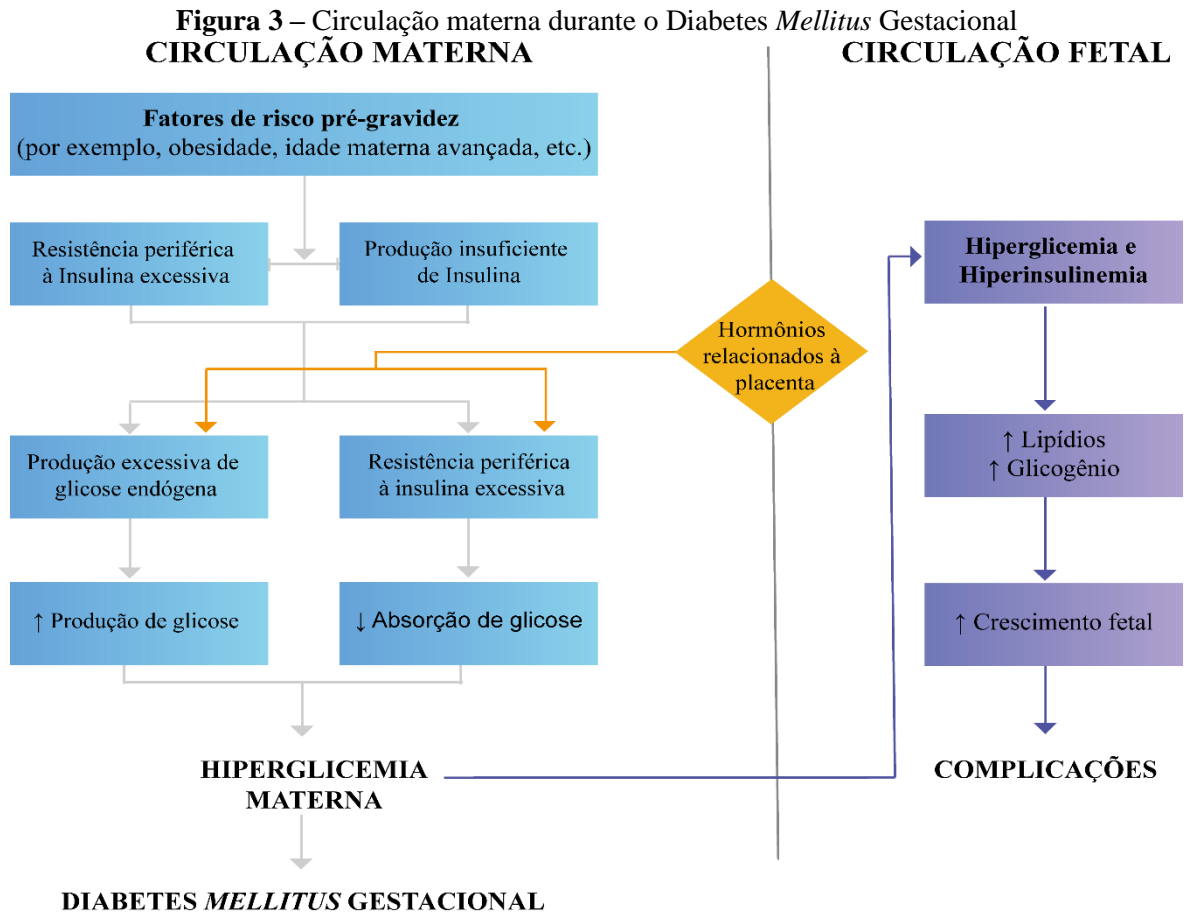
DMG, Diabetes *Mellitus* Gestacional; ↑, níveis elevados; ↓, níveis reduzidos. Fonte: Adaptado de Ruzala, *et al.*, 2021.

**Figura 2** - Células beta, glicose no sangue e sensibilidade à insulina durante a gravidez



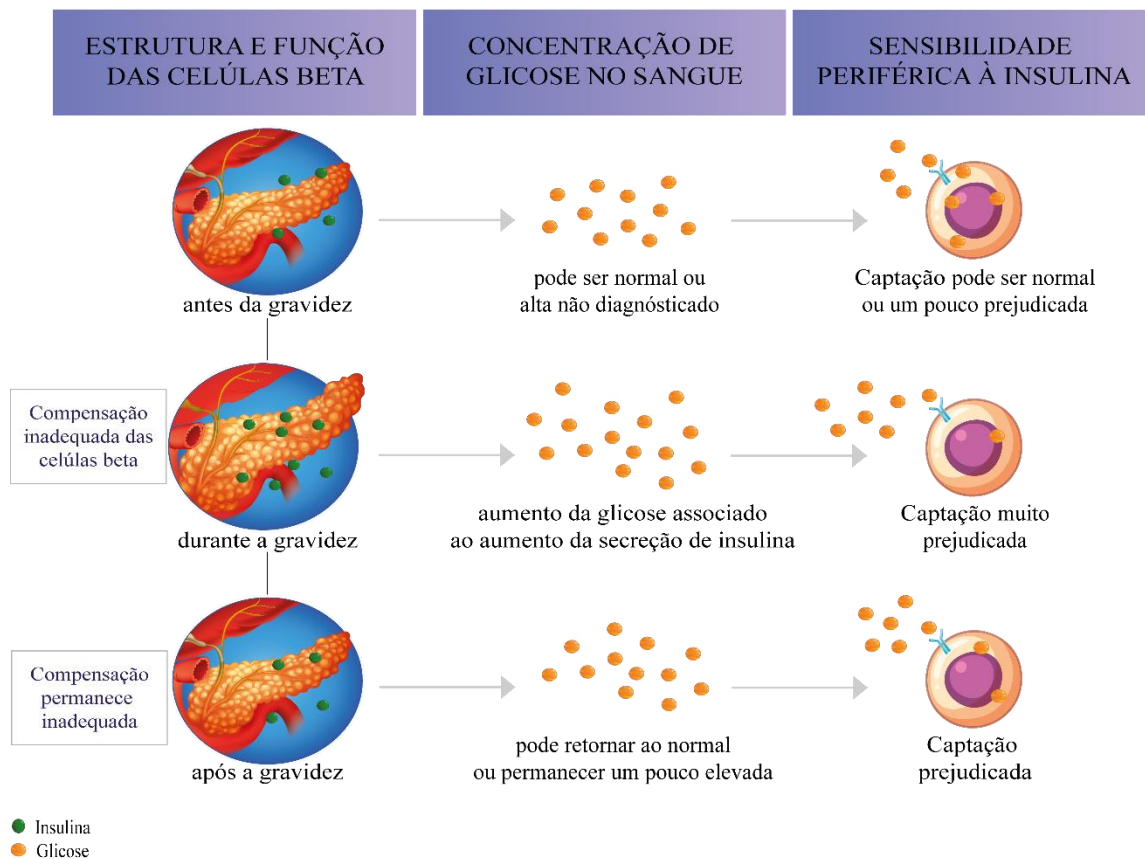
Fonte: Adaptado de PLOWS, *et al.*, 2018





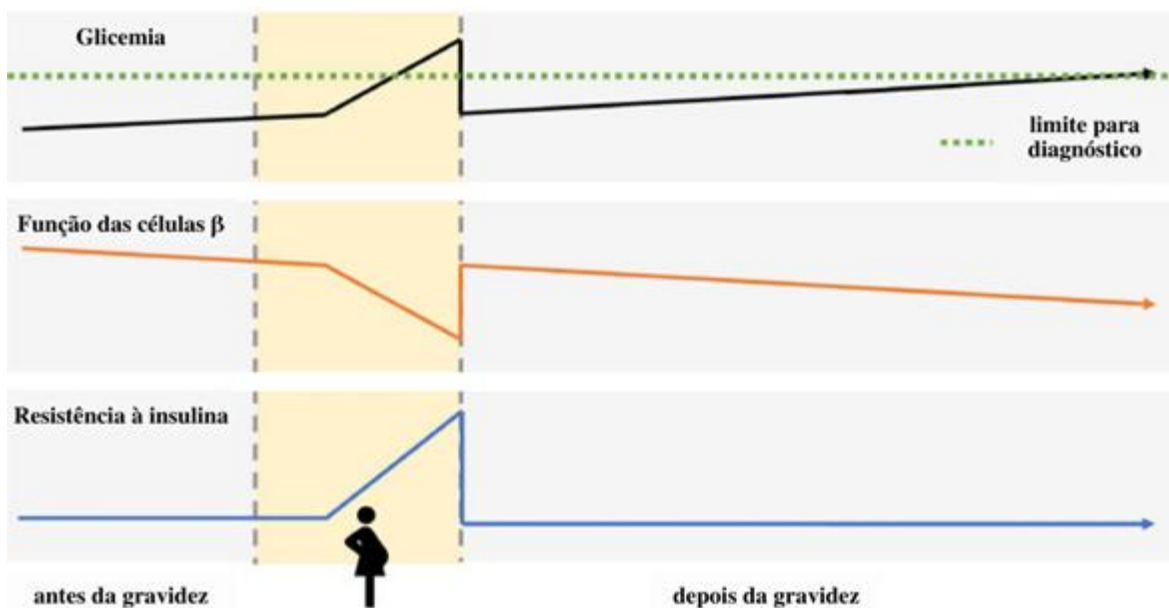
Fonte: Adaptado de MCINTYRE, *et al.*, 2019

**Figura 4 - Esquemática da fisiopatologia no DMG**  
**GRAVIDEZ COM DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**



Fonte: Adaptado de PLOWS, *et al.*, 2018

**Figura 5 - Resistência à insulina, função das células beta e glicemia durante o DMG**



Fonte: Adaptado de FU, RETNAKARAN, 2022.

**Figura 6** - Alterações glicêmicas ao longo da gravidez

Fonte: Adaptado de ALFADHLI, 2015; PLOWS, *et al.*, 2018

Na seção 4 - **FATORES DE RISCO PARA DMG** é apresentado quadro que resume os principais fatores de risco no DMG (Quadro 3) e, devido o crescimento em proporções epidêmicas de sobrepeso e obesidade entre todas as populações, em especial mulheres, optou-se por adaptar do ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE (2022a), quadro que identifica os principais fatores de risco para desenvolvimento de DMG para mulheres com sobrepeso ou obesas (Quadro 4). Outros fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de DMG são citados na forma de texto, pois ainda não estão bem estabelecidos.

**Quadro 3** - Principais fatores de riscos para Diabetes *Mellitus* Gestacional.

- Idade materna avançada;
- Sobrepeso ou obesidade;
- Ganho excessivo de peso na gravidez atual;
- Presença de condições associadas a resistência insulínica:
  - *Acantosis nigricans*;
  - Obesidade central,
  - Hipertrigliceridemia,
  - Hipertensão arterial sistêmica;
  - Síndrome dos ovários policísticos;
- História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau;
- Crescimento fetal excessivo;
- Polidrâmnio;
- Hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual;
- Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição;
- Malformações; Morte fetal ou neonatal;
- Macrossomia prévia;
- DMG prévio;
- Hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 5,7\%$  no primeiro trimestre;
- Baixa estatura (inferior a 1,5m);
- Etnia;
- Polimorfismos genéticos.

Fonte: Adaptado de ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022a; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022.

**Quadro 4** - Principais fatores de risco para desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* Gestacional para mulheres com sobrepeso ou obesas

- Inatividade física;
- Parente de primeiro grau com diabetes;
- Raça ou etnia de alto risco;
- Ter dado à luz anteriormente um bebê pesando 4.000 gramas ou mais;
- Anteriormente diabetes gestacional, hipertensão;
- Nível de HDL menor que 35 mg/dL;
- Nível de triglicérido maior que 250 mg/dL;
- Mulheres com síndrome do ovário policístico;
- Hemoglobina A1c maior que 5,7% no primeiro trimestre;
- Teste de tolerância à glicose prejudicada;
- Glicose em jejum prejudicada;
- História de doença cardiovascular;
- Outras condições clínicas associadas à resistência à insulina;

Fonte: Adaptado de ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022a;

Na seção 5 - **COMPLICAÇÕES**, a Figura 7 traz as principais complicações recorrentes na saúde materna e no crescimento fetal durante a gravidez, parto e a longo prazo. Optou-se nesta ilustração em demonstrar o maior número de complicações possíveis citadas na literatura e por isso utilizou-se a revisão de SWEETING, *et al.* (2022), contudo vale ressaltar que a associação de DMG com algumas complicações ainda é controversa. Em meta-análise de estudos observacionais em gestantes com DMG, realizada de janeiro de 2014 a fevereiro de 2019, os desfechos estudados foram indução do trabalho de parto e parto, parto prematuro, macrossomia fetal, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, baixo peso ao nascer e admissão na terapia intensiva neonatal unidade. Oito estudos foram incluídos com uma população de 108.609 gestações. Diferenças estatísticas apenas foram obtidas para macrossomia fetal RR 0,9 (IC95% 0,85-0,97; I20%) e hipoglicemia neonatal RR 1,1 (IC95% 1,01-1,40; I248,5% (BASTIDAS, *et al.*, 2021).

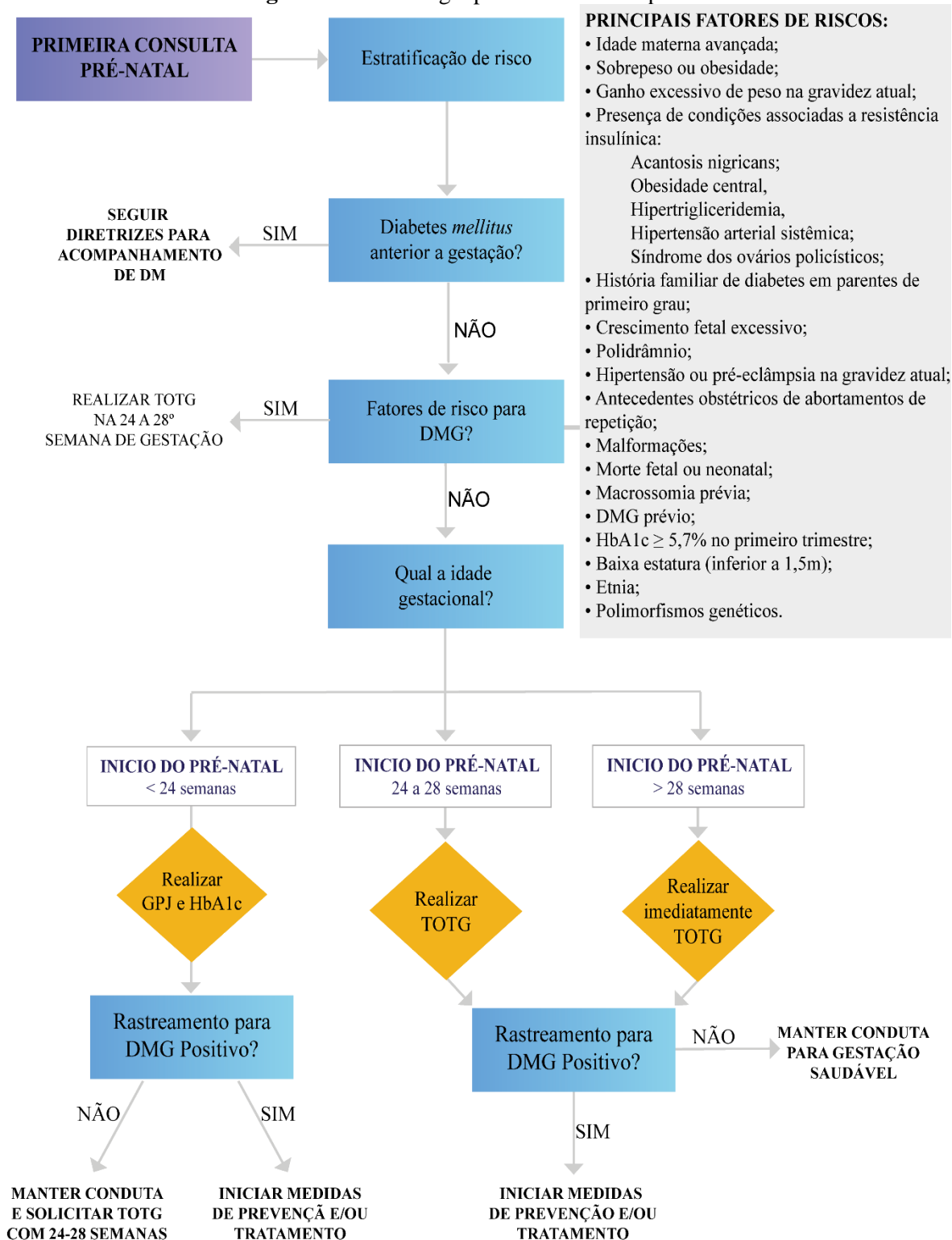
**Figura 7** - O diabetes durante a gravidez causa interferências recorrentes tanto na saúde materna quanto no crescimento fetal



FONTE: Adaptado de BASTIDAS, *et al.*, 2021; SWEETING, *et al.*, 2022.

Na seção 6 - **TRIAGEM E DIAGNÓSTICO DE DMG**, apresentamos os principais resultados deste projeto. No Fluxograma 2 é apresentada estratégia para rastreamento para DMG, baseada nas principais publicações sobre o tema. Adotou-se para elaboração deste instrumento os critérios da International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG), pois estes são os mais recomendados e adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e o Ministério da Saúde do Brasil (MS) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). Uma metanálise que avaliou 10 estudos que incluíram dados de 3.317 mulheres com DMG consideradas de menor gravidade devido a níveis pouco alterados da glicemia em jejum e/ou no TOTG comparadas com 4.407 gestantes com DMG que não receberam tratamento específico mostrou que a intervenção, mesmo em casos menos graves de DMG, foi associada a significativa redução do risco de macrossomia [OR 0,3 (IC 95% 0,3 a 0,4)], bebês grande para idade gestacional - GIG [OR 0,4 (IC 95% 0,3 a 0,5)], distócia de ombro [OR 0,3 (IC 95% 0,2 a 0,6)], parto cesárea [OR 0,8 (IC 95% 0,7 a 0,9)], pre-eclampsia [OR 0,4 (IC 95% 0,3 a 0,6)], dosagem de peptídeo C no cordão umbilical [OR 0,7 (IC 95% 0,6 a 0,9)], e síndrome da angústia respiratória [OR 0,7 (IC 95% 0,5 a 0,9)]. Além disso, não foi encontrada diferença entre os grupos no risco de nascimento de bebês pequenos para idade gestacional, mostrando que a intervenção com objetivo de manter o controle glicêmico é considerada segura (BEHBOUDI-GANDEVANI et al., 2021).

Fluxograma 2 – Estratégia para rastreamento para DMG



Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. TOTG, Teste Oral de Tolerância Glicose; GPJ, Glicemia Plasmática de Jejum; DMG, Diabetes Mellitus Gestacional; HbA1c, Hemoglobina Glicada.



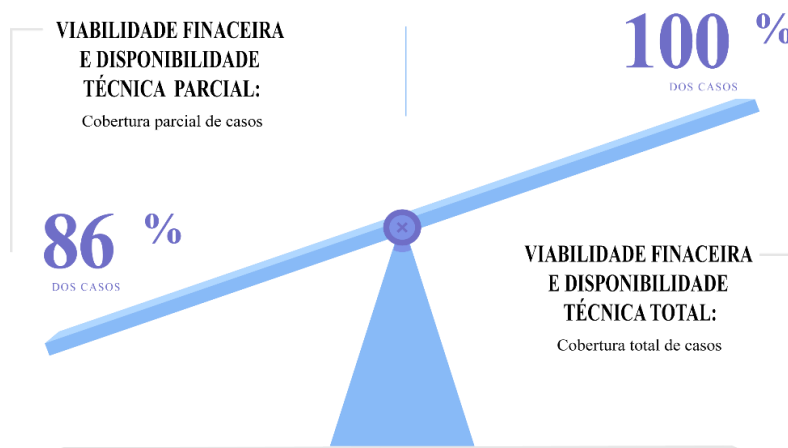
Em seguida é detalhado na seção 6.2 os principais fatores relevantes que influenciaram na escolha da estratégia escolhida, por meio da apresentação das figuras 8 e 9.

**Figura 8 - Proposta para o diagnóstico de DMG no Brasil**



Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019

**Figura 9 - Estimativa de casos detectados segundo diferentes estratégias de viabilidade financeira e disponibilidade**





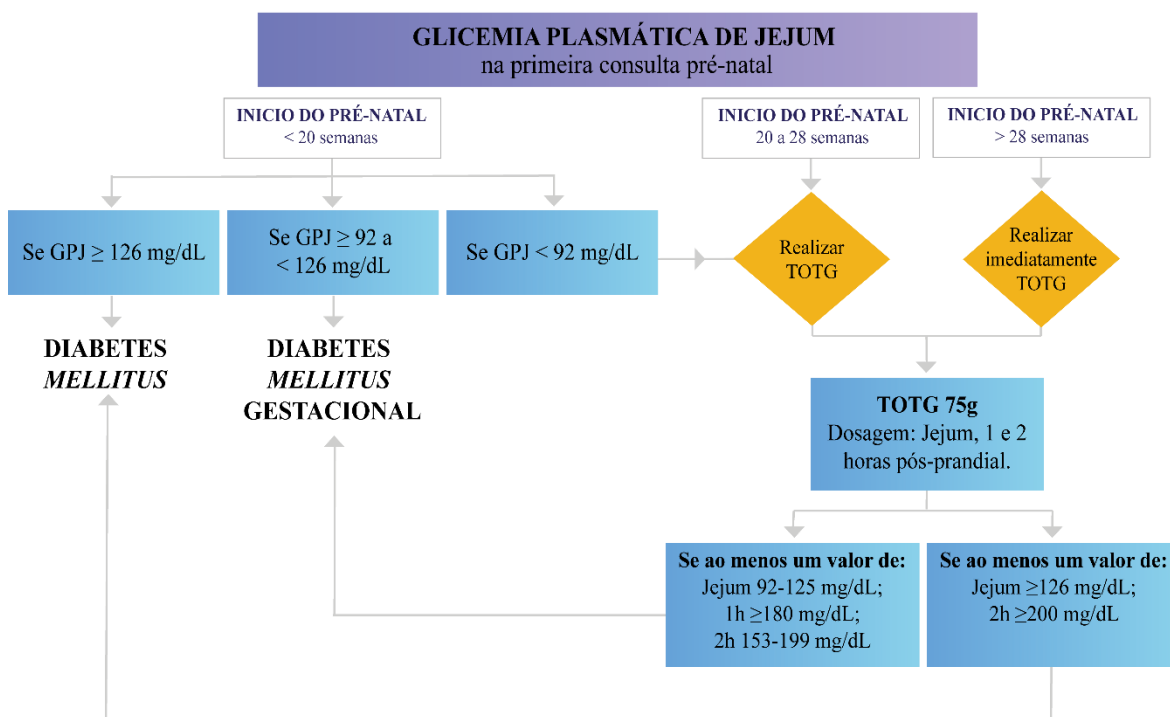
Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019.

Na seção 6.2.1, é sugerido no fluxograma 3, como realizar o diagnóstico do DMG no Brasil, em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica total; e na seção 6.2.2 é apresentado o Fluxograma 4 para Diagnóstico do DMG no Brasil, em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial

**Fluxograma 3** - Diagnóstico do DMG no Brasil, em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica total

### DIAGNÓSTICO DO DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL NO BRASIL

Em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total

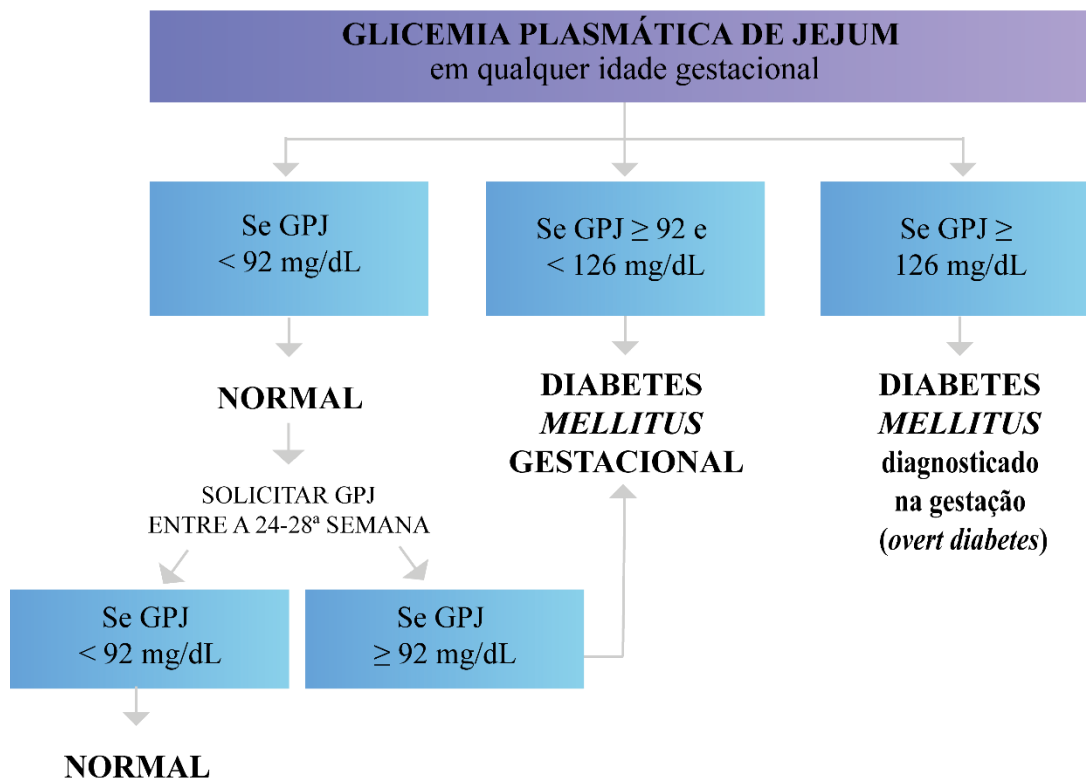


Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. GPJ, Glicemia plasmática de jejum; TOTG, Teste Oral de Tolerância à Glicose

**Fluxograma 4** - Diagnóstico do DMG no Brasil, em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial

### DIAGNÓSTICO DO DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL NO BRASIL

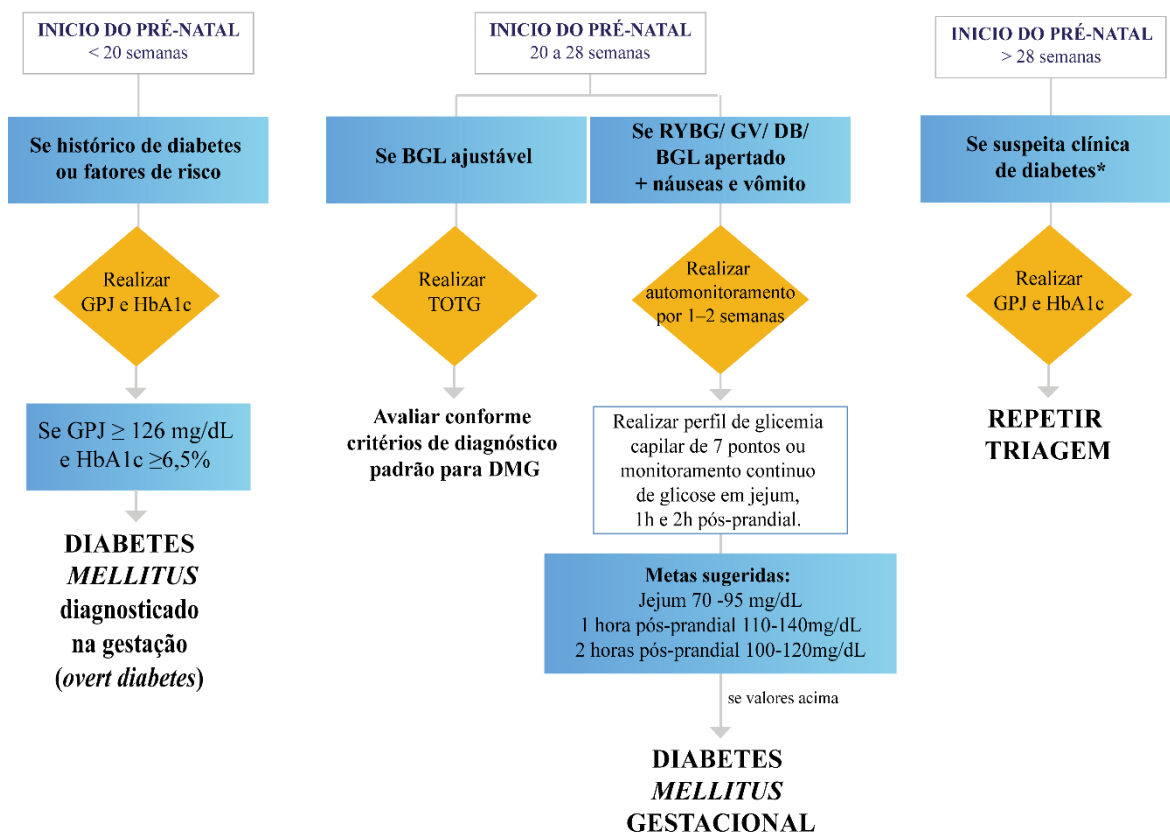
Em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica parcial



Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. GPJ, Glicemia plasmática de jejum.

Na seção 6.3 - **CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DMG APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA (CB)**, é sugerido o Fluxograma 5 - Diagnóstico do DMG em mulheres que realizaram cirurgia bariátrica. Optou-se pela inclusão deste tópico no Protocolo devido tal situação ser cada vez mais presente na prática clínica, a despeito de poucos estudos e ausência de diretrizes específicas (ADAM, AMMORI, *et al.*, 2017; SHAWE, CEULEMANS, *et al.*, 2019). No fluxograma proposto são levados em consideração os seguintes tópicos: (1) início do pré-natal; (2) tipo de cirurgia realizada; (3) presença de histórico ou fatores de risco para DMG se início pré-natal menor que 20 semanas; e (4) se suspeita clínica de DM a partir de 28 semanas de gestação. Adicionalmente, devido à escassez de dados sobre os valores de corte no TOTG durante a gravidez, após a cirurgia bariátrica, recomendamos o uso da diretriz da American Diabetes Association (ADA) para diagnóstico de DM2. Tratar como DM2 se HbA1c  $\geq 6,5\%$  e/ou Glicose plasmática de jejum  $\geq 126\text{mg/dL}$  (7,0 mmol/L) (SHAWE, CEULEMANS, *et al.*, 2019).

**Fluxograma 5 - Diagnóstico do DMG em mulheres que realizaram cirurgia bariátrica**  
**DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA**

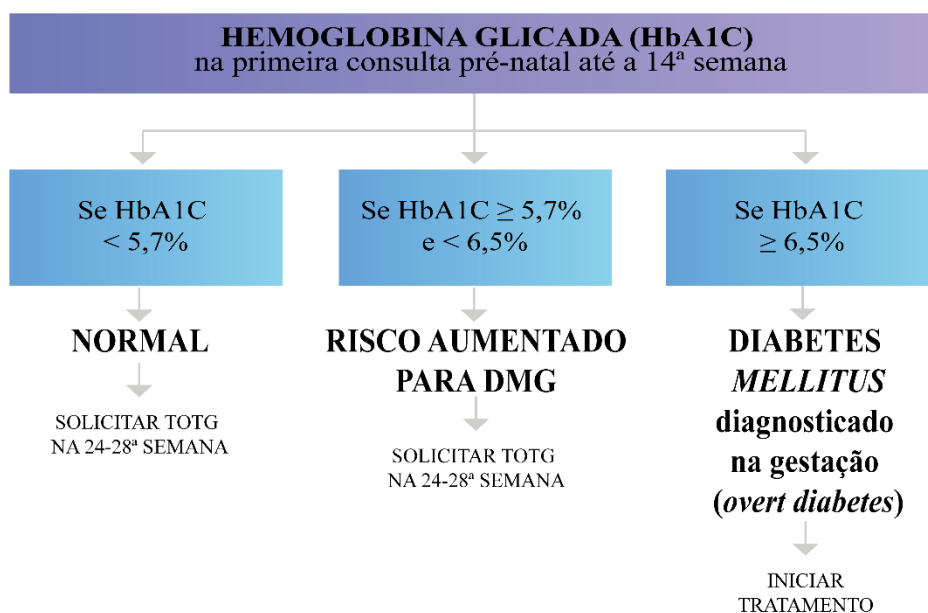


\* Exemplo: Evidência de excesso de crescimento ou adiposidade fetal no exame de crescimento

Fonte: Adaptado de QUEENSLAND CLINICAL GUIDELINES, 2022. BGL, Banda gástrica laparoscópica; RyBG, *Bypass* gástrico em Y de Roux; GV, Gastrectomia vertical; DB, Derivação biliopancreática; GPJ, Glicemia plasmática de jejum; HbA1C: Hemoglobina glicada; TOTG, Teste oral de tolerância à glicose

Na seção 6.4 - **OUTROS TESTES LABORATORIAIS NA INVESTIGAÇÃO DO DMG**, abordamos um dos tópicos mais controversos no rastreio e diagnóstico do DMG, a utilização da hemoglobina glicada (HbA1C). Optou-se aqui em adotar a recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes, publicada na última diretriz de 2022 (FLUXOGRAMA 6). Neste instrumento, na primeira consulta pré-natal de gestantes sem conhecimento prévio de DM a solicitação de HbA1C pode ser considerada, com objetivo de diagnosticar o overt diabetes e detectar risco de desenvolver DMG. O valor da HbA1c do primeiro trimestre é motivo de controvérsia. Em estudo randomizado com 73 mulheres, com HbA1C de 5,7 a 6,4 %, com menos de 14 semanas de gestação, não houve diferença no desfecho primário (prevenção de DMG por meio de TOTG entre a 26ª e 28ª semana), nem em desfechos secundários (parto cesáreo, peso ao nascer, ganho de peso e mudança na HbA1C (OSMUNDSON, *et al.*, 2016). Contudo, revisão sistemática de 10 estudos que avaliaram a correlação de desfechos perinatais adversos com níveis de HbA1c no primeiro trimestre encontrou 4 estudos que mostraram o dobro do risco de pré-eclampsia, distócia de ombro, malformação congênita e morte perinatal quando HbA1c > 5,9%. Em 2 estudos foram encontrados aumento do risco de prematuridade e bebês Grande para idade gestacional (GIG) (KATTINI, HUMMELEN, KELLY, 2020).

**Fluxograma 6 - Interpretação da Hemoglobina glicada na primeira consulta pré-natal**  
**INTERPRETAÇÃO DA HbA1C NA PRIMEIRA CONSULTA PRÉ-NATAL**

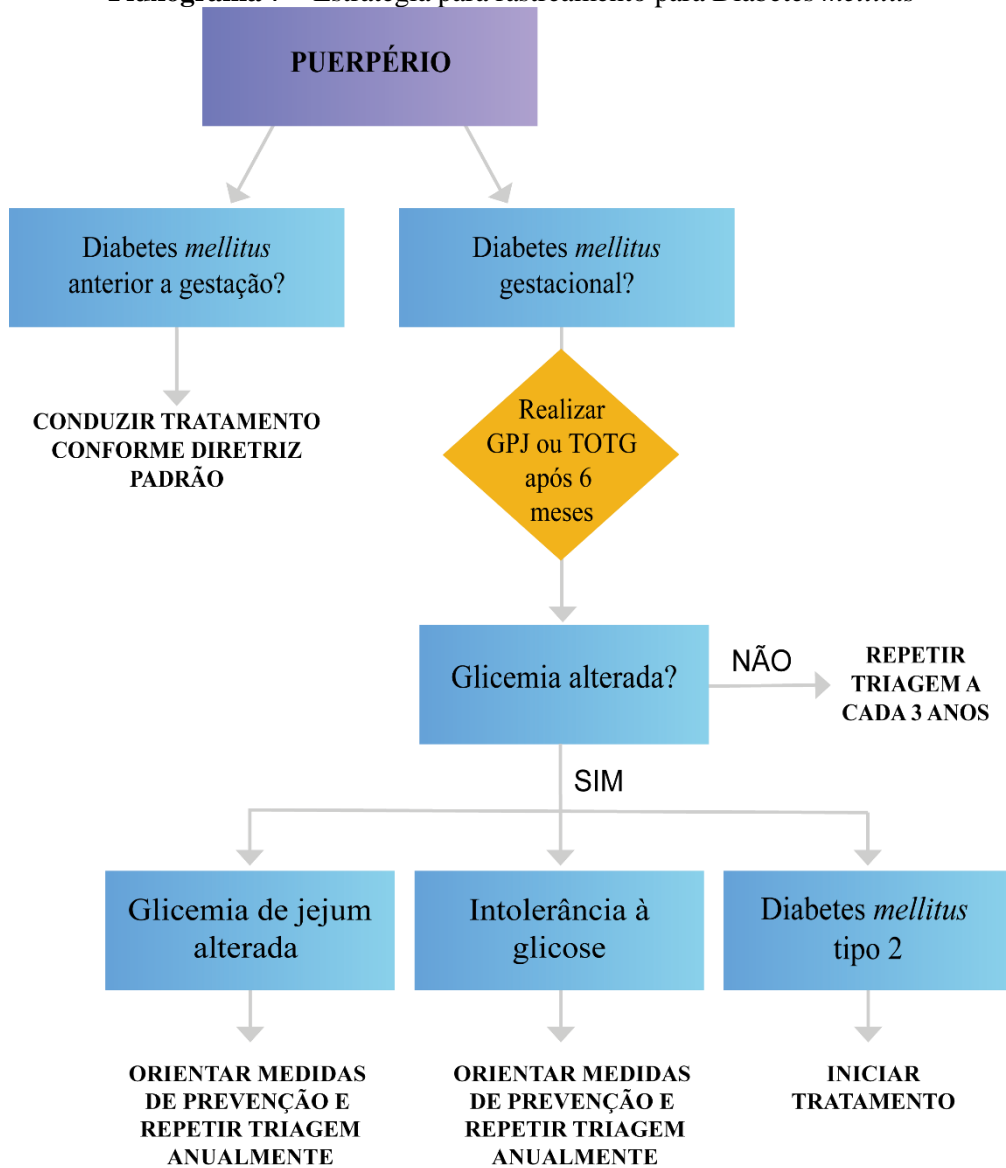


Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. HbA1c, hemoglobina glicada; DMG, Diabetes *mellitus* gestacional.

Em relação aos outros testes de triagem para DMG, como albumina glicada e miRNA, verificou-se que ainda não há indicação de realização destes testes como alternativa ao TOTG, GPJ e HbA1C, devido a falta de evidências.

Na seção 7 - **RASTREAMENTO DE DE DIABETES MELLITUS NO PÓS-PARTO**, é apresentado no Fluxograma 7 a estratégia de rastreamento de Diabetes mellitus após a gestação, no Fluxograma 8 estratégia de diagnóstico de diabetes mellitus, glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total, e no fluxograma 9, a estratégia de diagnóstico de diabetes mellitus e glicemia de jejum alterada em situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial. Nos fluxogramas desta seção, o tempo para início do rastreio de DM é estabelecido como 6 semanas após parto, o que difere da recomendação da ADA (2021), que sugere um tempo variável entre 4 a 12 semanas (ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2021). A recomendação de dosagem de HbA1c no pós-parto não está bem estabelecida, pois esse exame ainda não está validado para o diagnóstico de diabetes no puerpério, segundo a maioria das sociedades. Contudo, segundo a FEBRASGO (2019), caso o TOTG com 75 g de glicose ou a glicemia de jejum sejam normais, a paciente poderá ser avaliada anualmente por medida da HbA1c.

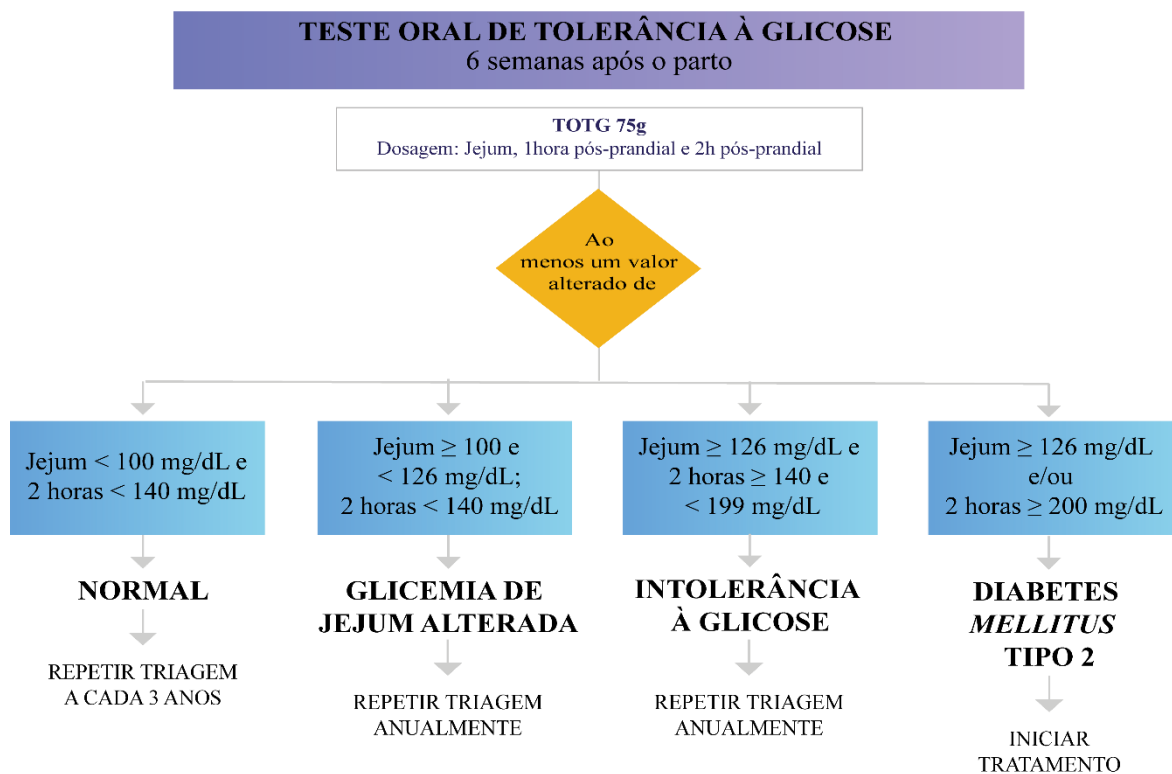
**Fluxograma 7 – Estratégia para rastreamento para Diabetes *mellitus***



Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019. GPJ, Glicemia plasmática de jejum; TOTG, Teste Oral de Tolerância à Glicose.

**Fluxograma 8** - Diagnóstico de diabetes *mellitus*, glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total

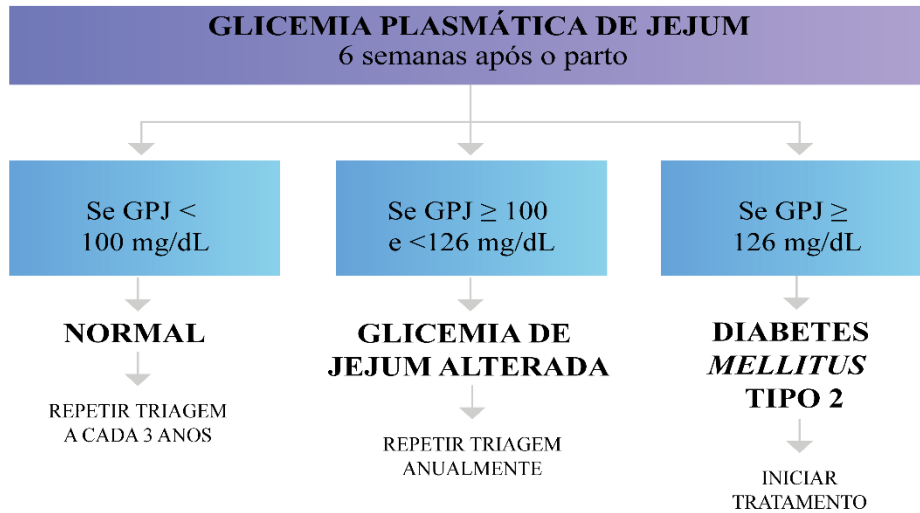
**DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS NO PUERPÉRIO**  
Em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total



Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019. TOTG, Teste Oral de Tolerância à Glicose.

**Fluxograma 9** - Diagnóstico de diabetes *mellitus* e glicemia de jejum alterada em situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial

**DIAGNÓSTICO DO DIABETES *MELLITUS* NO PUERPÉRIO**  
Em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica parcial

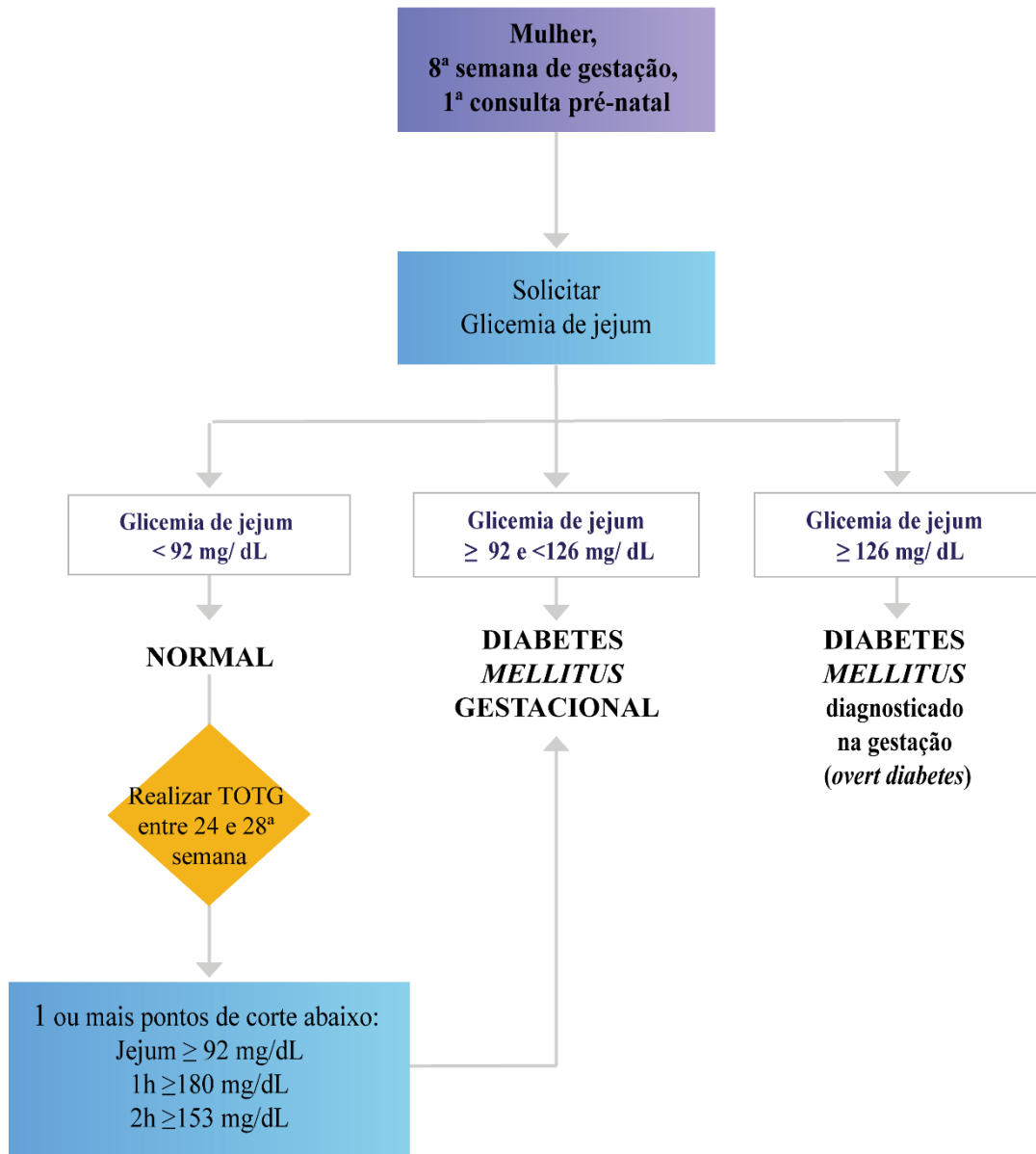


Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019. GPJ, Glicemia plasmática de jejum.

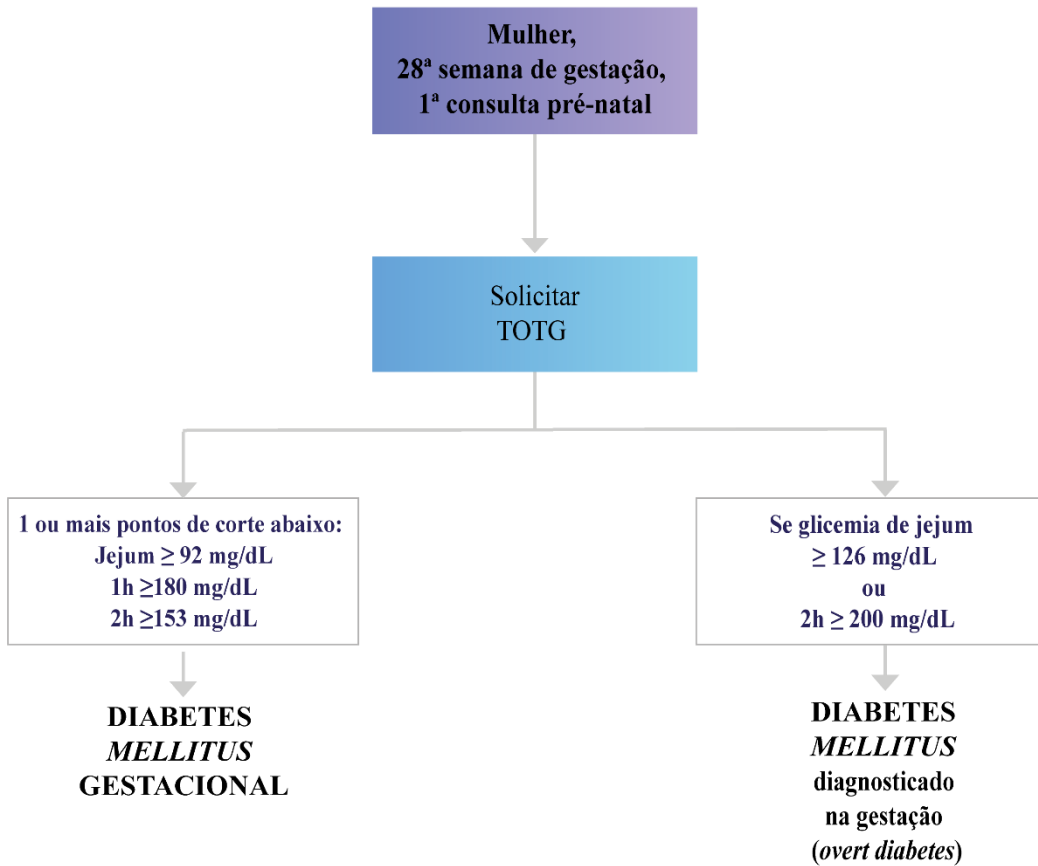
Por fim, na seção 8 - **EXEMPLOS PRÁTICOS DE DIAGNÓSTICO DE DMG**, são apresentados dois fluxogramas de treinamento sobre rastreamento e diagnóstico de DMG, a fim de instigar o raciocínio clínico dos profissionais da saúde, em especial, acadêmicos e residentes. Optou-se por considerar nesta seção apenas a situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica total, na qual a maioria dos alunos e residentes estão inseridos. Tais fluxogramas foram construídos a partir da literatura pesquisa na seção 6 e na experiência dos autores.



**Fluxograma 10** - Rastreamento e diagnóstico de DMG em mulher na 8ª semana de gestação



Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. TOTG, teste oral de tolerância à glicose.

**Fluxograma 11** - Rastreamento e diagnóstico de DMG em mulher na 28ª semana de gestação

Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. TOTG, teste oral de tolerância à glicose.

## 6. APLICABILIDADE CLÍNICA

A aplicabilidade clínica do nosso Protocolo consiste em disponibilizar uma ferramenta, não apenas para o especialista, mas para o clínico generalista na atenção primária, com o intuito de facilitar a triagem e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, a fim de minimizar as complicações relacionadas à hiperglicemia na gestação, impactando na redução dos custos ao serviço de saúde e melhorando a qualidade de atendimento.

## 7. CONCLUSÃO

A criação deste protocolo com fluxogramas, quadros e figuras trouxe uma nova ferramenta de acesso à informação sobre rastreamento e diagnóstico do DMG aos profissionais da saúde. Cada vez mais é necessário a elaboração de materiais complementares com informações atualizadas e com linguagem clara e objetiva sobre assuntos presentes no cotidiano da prática clínica.

Este trabalho produziu fluxogramas autorais, baseados na literatura e na experiência dos autores, por meio de uma análise crítica do sistema público de saúde e da vulnerabilidade socioeconômica da maioria da população.

A diferenciação entre DMG, diabetes diagnosticado na gestação (*overt diabetes*) e diabetes pré-gestacional, a atualização na fisiopatologia do DMG, o reconhecimento de fatores de risco e possíveis complicações materno-fetais a curto e longo prazo, além de promoção de medidas práticas de rastreamento e diagnóstico precoce do DMG, permitirão aos profissionais da saúde reconhecer essa condição e instituir as medidas necessárias precocemente para diminuir o atraso no diagnóstico, aumentar o número de casos que possivelmente não seriam diagnosticados e adotar medidas de intervenção que possam ter impacto positivo nos desfechos maternos e fetais.

## 8. REFERÊNCIAS

ACGO. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. **Obstet Gynecol**, v. 131, n. 2, p. e49-e64, 2018.

ACOG. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS practice bulletin: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. **Obstetrics and gynecology**, v. 99, n. 1, p. 159–167, 2002.

ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. **Diabetes Care**, v. 44 (Suppl 1), p. S200-S210, 2021.

ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. 1, p. S17-S38, 2022.

ALEJANDRO, E.U. et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 5003, 2020.

ALENZI, E.O. Cost-effectiveness analysis of polycystic ovary syndrome management and the risk of gestational diabetes in pregnant women: a decision-tree model. **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research**, v. 21, n. 5, p. 995-999, 2021.

ALFADHLI, E.M. Gestational diabetes mellitus. **Saudi medical journal**, v. 36, n. 4, p. 399-406, 2015.

AMISI, C.A. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. **World J Diabetes**, v. 13, n. 3, p. 129-149, 2022.

ANASTASIOU, E. et al. Clinical practice guidelines on diabetes mellitus and pregnancy: II. Gestational diabetes mellitus. **Hormones (Athens)**, v. 19, n. 4, p. 601-607, 2020.

ANDERSEN, M.; GLINTBORG, D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? **European journal of endocrinology**, v. 179, n. 3, p. D1-D14, 2018.

ASHCROFT, F.M. et al. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic  $\beta$  Cells? **Cell metabolism**, v. 26, n. 1, p. 17-23, 2017.

BAEYENS, L. et al.  $\beta$ -Cell adaptation in pregnancy. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 18, n. 1, p. 63-70, 2016.

BARBOUR, L.A. et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. **Diabetes care**, v. 30, n. 2, p. S112–S119, 2007.

BARKER, D.J. The origins of the developmental origins theory. **Journal of internal medicine**, v. 261, n. 5, p. 412–417, 2007.

BASTIDAS, K., et al. Perinatal outcomes associated with the diagnosis of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 15, n. 5, p. 102262, 2021.

BEHBOUDI-GANDEVANI, S. et al The Effect of Mild Gestational Diabetes Mellitus Treatment on Adverse Pregnancy Outcomes: A Systemic Review and Meta-Analysis. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 26, p.12, 2021.

BERGGREN, E.K. et al.acial disparities in perinatal outcomes among women with gestational diabetes. **Journal of women's health**, v. 21, n. 5, p. 521–527, 2012.

BERKOWITZ, G.S. et al. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. **American journal of epidemiology**, v. 135, n. 9, p. 965–973, 1992.

BHATHENA, R.K. Insulin resistance and the long-term consequences of polycystic ovary syndrome. **Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology**, v. 31, n. 2, p. 105-110, 2011.

BIN LIU, B. et al. Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus (EDoGDM) study: a protocol for a prospective, longitudinal cohort study. **BMJ Open**, v. 6, p. e012315, 2016.

BLEICHER, S.J. et al. Carbohydrate metabolism in pregnancy. V. The interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy and post partum. **The New England journal of medicine**, v. 271, p. 866–872, 1964.

BOLOGNANI, C.V.; SOUZA, S.S.; CALDERON, I.M.P. Gestational diabetes mellitus - focus on new diagnostic criteria. **Com. Ciências Saúd**, v. 22, n. 1, p. S31-S42, 2011.

BONEY, C.M. et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. **Pediatrics**, v. 115, n. 3, p. e290-e296, 2005.

BOOMSMA, C.M. et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. **Human reproduction update**, v. 12, n. 6, p. 673-683, 2006.

BRAND, J.S. et al. Gestational diabetes and ultrasound-assessed fetal growth in South Asian and White European women: findings from a prospective pregnancy cohort. **MC medicine**, v. 16, n. 1, p. 203, 2018.

BRASIL. **Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados. Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS No 27/2020. 2020.**

BRASIL. **Vigitel Brasil 2021: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021. 1ª. ed.**

BUTLER, A.E. et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. **Diabetologia**, v. 53, n. 10, p. 2167–2176, 2010.

CARPENTER, M.W. et al. Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. **Diabetes care**, v. 24, n. 7, p. 1259–1263, 2001.

CARPENTER, M.W.; COUSTAN, D.R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 144, n. 7, p. 768-773, 1982.

CATALANO, P.M. et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 180, n. 4, p. 903–916, 1999.

CATALANO, P.M. et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 165, p. 1667–1672, 1991.

CATALANO, P.M. et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. **Diabetes care**, v. 35, n. 4, p. 780-786, 2012.

CATALANO, P.M. Trying to understand gestational diabetes. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 31, n. 3, p. 273–281, 2014.

CHASAN-TABER, L. et al. Physical activity and gestational diabetes mellitus among Hispanic women. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 17, n. 6, p. 999-1008, 2008.

CHEN, C.; XU, X.; YAN, Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. **PloS one**, v. 13, n. 8, p. e0202183, 2018.

CHO, G.J. et al. Prepregnancy Factors Are Associated with Development of Hypertension Later in Life in Women with Pre-Eclampsia. **Journal of women's health (2002)**, v. 28, n. 7, p. 984–989, 2019.

CHOU DHURY, A.A; RAJESWARI, V.D. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 143, n. 112183, 2021.

CLEARY-GOLDMAN, J. et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. **Obstetrics and gynecology**, v. 105, n. 5, p. 983-990, 2005.

COMITÊ DE BOLETINS DE PRÁTICA – OBSTETRÍCIA. Boletim de Prática ACOG No. 190: Diabetes Mellitus Gestacional. **Obstet Gynecol**, v. 131, p. e49-e64, 2018.

COUSTAN, D.R. Methods of screening for and diagnosing of gestational diabetes. **Clinics in perinatology**, v. 20, n. 3, p. 593-602, 1993.

CYPRYK, K. et al. Gestational diabetes mellitus - an analysis of risk factors. **Endokrynologia Polska**, v. 59, n. 5, p. 393–397, 2008.

DI-CIANNI, G. et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v. 19, p. 259-270, 2003.

DINHAM, G.K. et al. Twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre cohort study. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 33, n. 12, p. 1659–1667, 2016.

DIONNE, G. et al. Gestational diabetes hinders language development in offspring. **Pediatrics**, v. 122, n. 5, p. e1073–e1079, 2008.

DONOVAN, L.E. et al. Population-Level Outcomes with a 2-Step Approach for Gestational Diabetes Screening and Diagnosis. **Canadian journal of diabetes**, v. 41, n. 6, p. 596-602, 2017.

DUDLEY, D.J. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, v. 34, n. 2, p. 293–ix, 2007.

DURNWALD, C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. **Seminars in perinatology**, v. 39, n. 4, p. 254–258, 2015.

EGAN, A.M.; DOW, M.L.; VELLA, A. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. **Mayo Clinic proceedings**, v. 95, n. 12, p. 2734–2746, 2020.

EHSES, J.A. et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 56, n. 9, p. 2356-2370, 2007.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. **Femina**, v. 47, n. 11, p. 789-796, 2019.

FEIG, D.S. et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 8, n. 10, p. 834–844, 2020.

FERNANDES, C.N.; BEZERRA, M.M.M. O Diabetes Mellitus Gestacional: Causa e Tratamento. **Id on Line Rev. Mult. Psic.**, v. 14, n. 49, p. 127-139, 2020.

FILARDI, T. et al. Non-Coding RNA: Role in Gestational Diabetes Pathophysiology and Complications. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 11, p. 4020, 2020.

FRASER, A. et al. Associations of existing diabetes, gestational diabetes, and glycosuria with offspring IQ and educational attainment: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. **Experimental diabetes research**, v. 2012, p. 963735, 2012.

FRASER, A.; LAWLOR, D.A. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. **Current diabetes reports**, v. 14, n. 5, p. 489, 2014.

FREINKEL, N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. **Diabetes**, v. 29, n. 12, p. 1023–1035, 1980.

FREINKEL, N. et al. Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal

metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. **Diabetes**, v. 34, n. Suppl 2, p. 1-7, 1985.

FU, J.; RETNAKARAN, R. The life course perspective of gestational diabetes: An opportunity for the prevention of diabetes and heart disease in women. **EClinicalMedicine**, v. 45, p. 101294, 2022.

GALBALLY, M. et al. The association between gestational diabetes mellitus, antipsychotics and severe mental illness in pregnancy: a multicentre study. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 60, n. 1, p. 63-69, 2020.

GANANN, R.; CILISKA, D.; THOMAS, H. Expediting systematic reviews: methods and implications of rapid reviews. **Implementation science**, v. 5, p. 56, 2010.

GOLDBERG, A.S.; HEGELE, R.A. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 97, n. 8, p. 2589-2596, 2012.

GOYAL, A.; GUPTA, Y.; TANDON, N. Overt Diabetes in Pregnancy. **Diabetes Ther**, v. 13, p. 589-600, 2022.

GREGOR, M.F.; HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual review of immunology**, v. 29, p. 415-445, 2011.

GUTAJ, P. et al. Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. **Acta diabetologica**, v. 54, n. 12, p. 1115–1121, 2017.

HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 19, p. 1991-2002, 2008.

HILLIER, T.A. et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 10, p. 895-904, 2021.

HILLIER, T.A. et al. Markedly different rates of incident insulin treatment based on universal gestational diabetes mellitus screening in a diverse HMO population. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 209, n. 5, p. 440.e1-440.e9, 2013.

HUERTA-CHAGOYA, A. et al. Genetic determinants for gestational diabetes mellitus and related metabolic traits in Mexican women. **PLoS one**, v. 10, n. 5, p. e0126408, 2015.

ILIC, S.; JOVANOVIC, L.; WOLLITZER, A.O. Is the paradoxical first trimester drop in insulin requirement due to an increase in C-peptide concentration in pregnant Type I diabetic women? **Diabetologia**, v. 43, n. 10, p. 1329-1330, 2000.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes care**, v. 33, n. 3, p. 676-682, 2010.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Estimating the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. 10<sup>a</sup>. ed. [S.l.]: [s.n.], 2021. p. 27.



JAYABALAN, N. et al. Adipose Tissue Exosomal Proteomic Profile Reveals a Role on Placenta Glucose Metabolism in Gestational Diabetes Mellitus. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 104, n. 5, p. 1735–1752, 2019.

JEYABALAN, A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. **Nutrition reviews**, v. 71, Suppl 1, p. S18–S25, 2013.

KALTENTHALER, E. et al. The use of rapid review methods in health technology assessments: 3 case studies. **BMC Med Res Methodol**, v. 108, n. 16, 2016.

KAMANA, K.C.; SHAKYA, S.; ZHANG, H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. **Ann Nutr Metab**, v. 66, n. suppl 2, p. 14-20, 2015.

KATTINI, R.; HUMMELEN, R.; KELLY, L. Early Gestational Diabetes Mellitus Screening With Glycated Hemoglobin: A Systematic Review. **J Obstet Gynaecol Canada**, v. 42, n.11, p. 1379–1384, 2020.

KHANGURA, S. et al. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. **Systematic reviews**, v. 1, p. 10, 2012.

KIM, W.; PARK, S.K.; KIM, Y.L. Fetal Abdominal Obesity Detected At 24 to 28 Weeks of Gestation Persists Until Delivery Despite Management of Gestational Diabetes Mellitus. **Diabetes & metabolism journal**, v. 45, n. 4, p. 547–557, 2021.

KLEESS, L.E.; JANICIC, N. SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN PREGNANCY: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE. **AAACE clinical case reports**, v. 5, n. 2, p. e99-e103, 2018.

KUCUKGONCU, S. et al. Antipsychotic exposure in pregnancy and the risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Schizophr Bull**, v. 46, n. 2, p. 311-318, 2020.

LEE, J. et al. Preeclampsia: A risk factor for gestational diabetes mellitus in subsequent pregnancy. **PLoS one**, v. 12, n. 5, p. e0178150, 2017.

LEKVA, T. et al. Impact of Systemic Inflammation on the Progression of Gestational Diabetes Mellitus. **Current diabetes reports**, v. 16, n. 4, p. 26, 2016.

LENDE, M.; RIJHSINGHANI, A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 24, p. 9573, 2020.

LIU, X. et al. Prevalence of congenital heart disease and its related risk indicators among 90,796 Chinese infants aged less than 6 months in Tianjin. **International journal of epidemiology**, v. 44, n. 3, p. 884–893, 2015.

LOWE JR, W.L. et al. Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. **JAMA**, v. 320, n. 10, p. 1005–1016, 2018.

LOWE JR, W.L. et al. Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Metabolism. **Current diabetes reports**, v. 16, n. 2, p. 15, 2016.

- MCINTYRE, H.D. et al. Gestational diabetes mellitus. **Nat Rev Dis Primers**, v. 5, n. 1, p. 47, 2019.
- METZGER, B.E. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. **Pediatrics**, v. 126, n. 6, p. e1545–e1552, 2010.
- MISSION, J.F. et al. Early Pregnancy Diabetes Screening and Diagnosis: Prevalence, Rates of Abnormal Test Results, and Associated Factors. **Obstetrics and gynecology**, v. 130, n. 5, p. 1136-1142, 2017.
- MOON, J.H.; JANG, H.C. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. **Diabetes & metabolism journal**, v. 46, n. 1, p. 3-14, 2022.
- MOORE, T.R. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 186, n. 4, p. 641–650, 2002.
- MORIKAWA, M. et al. Prevalence of hyperglycaemia in singleton versus twin pregnancy. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 31, n. 2, p. 198–203, 2015.
- MORISSET, A.S. et al. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 26, n. 1, p. 17-25, 2010.
- MOTTOLA, M.F. The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. **Curr Diab Rep**, v. 8, n. 4, p. 299-304, 2008.
- MURRAY, A.J. Oxygen delivery and fetal-placental growth: beyond a question of supply and demand? **Placenta**, v. 33, n. suppl 2, p. e16-e22, 2012.
- NAHUM SACKS, K. et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 215, n. 3, p. 380.e1–380.e3807, 2016.
- NANDA, S. et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. **Prenatal diagnosis**, v. 31, n. 2, p. 135–141, 2011.
- NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. **Diabetes**, v. 28, n. 12, p. 1039-1057, 1979.
- NGUYEN, B.T. et al. The effect of race/ethnicity on adverse perinatal outcomes among patients with gestational diabetes mellitus. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 2007, n. 4, p. 322.e1–322.e3226, 2012.
- NGUYEN-NGO, C. et al. Molecular pathways disrupted by gestational diabetes mellitus. **Journal of molecular endocrinology**, v. 63, n. 3, p. R51–R72, 2019.
- NICOLOSI, B.F. et al. Incidence and risk factors for hyperglycemia in pregnancy among nulliparous women: A Brazilian multicenter cohort study. **PloS one**, v. 15, n. 5, p. e0232664, 2020.

NIELSEN, L.R. et al. Pregnancy-induced rise in serum C-peptide concentrations in women with type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 32, n. 6, p. 1052–1057, 2009.

NORDMANN, T.M. et al. The Role of Inflammation in  $\beta$ -cell Dedifferentiation. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 6285, 2017.

OSMUNDSON, S.S. et al. Early Screening and Treatment of Women with Prediabetes: A Randomized Controlled Trial. **Am J Perinatol**. v. 33, n.2, p. 172-179, 2016

O'SULLIVAN, J.B.; MAHAN, C.M. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. **Diabetes**, v. 13, p. 278-285, 1964.

PADHI, S.; NAYAK, A.K.; BEHERA, A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 131, p. 110708, 2020.

PALATNIK, A. et al. Maternal racial and ethnic disparities in glycemic threshold for pharmacotherapy initiation for gestational diabetes. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 35, n. 1, p. 58–65, 2022.

PALOMBA, S. et al. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. **International journal of women's health**, v. 7, p. 745–763, 2015.

PALOMBA, S. et al. Macroscopic and microscopic findings of the placenta in women with polycystic ovary syndrome. **Human reproduction (Oxford, England)**, v. 28, n. 10, p. 2838–28, 2013.

PARSONS, J.A.; BRELJE, T.C.; SORENSON, R.L. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. **Endocrinology**, v. 130, n. 3, p. 1459–1466, 1992.

PETRY, C.J. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. **The British journal of nutrition**, v. 104, n. 6, p. 775–787, 2010.

PHELPS, R.L.; METZGER, B.E.; FREINKEL, N. Carbohydrate metabolism in pregnancy: XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 140, p. 730–736, 1981.

PLOWS, J.F. et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 11, p. 3342, 2018.

QUINTANILLA-RODRIGUEZ, B.S.; MAHDY, H. Gestational Diabetes. **In StatPearls. StatPearls Publishing.**, 2020.

RADHA, V. et al. Genetics of gestational diabetes mellitus. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 66, n. 9, p. S11–S14, 2016.

RAGHAVAN, R. et al. Dietary patterns before and during pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. **The American journal of clinical nutrition**, v. 109, n. Suppl\_7, p. 705S–728S., 2019.

RAUH-HAIN, J.A. et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 22, n. 4, p. 293–299, 2009.

RENKEMA, K.Y.; VERHAAR, M.C.; KNOERS, N.V. Diabetes-Induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Nurture and Nature at Work? **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 65, n. 5, p. 644–646, 2015.

RETNAKARAN, R. Diabetes in pregnancy 100 years after the discovery of insulin: Hot topics and open questions to be addressed in the coming years. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 119, p. 154772, 2021.

RETNAKARAN, R. et al. Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: the impact of having a boy. **Diabetes care**, v. 38, n. 5, p. 844–851, 2015.

RETNAKARAN, R. et al. Hepatic insulin resistance is an early determinant of declining beta-cell function in the first year postpartum following glucose intolerance in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 34, p. 2431-2434, 2010a.

RETNAKARAN, R. et al. xBeta-cell function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 8, p. 1798–804, 2010b.

RISKIN-MASHIAH, S. et al. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **Diabetes care**, v. 32, n. 9, p. 1639–1643, 2009.

RODACKI, M et al. Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022), 2022.

RYAN, E.A.; O'SULLIVAN, M.J.; SKYLER, J.S. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. **Diabetes**, v. 34, n. 4, p. 380–389, 1985.

SACKS, D.B. Diagnosis of gestational diabetes mellitus: it is time for international consensus. **Clinical chemistry**, v. 60, n. 1, p. 141-143, 2014.

SALVADORI, V.; SILVA, D.P. Gestational Diabetes Mellitus - Literature Review. **Rev. Saúde Mult**, v. 11, n. 1, p. 73-78, 2022.

SALVESEN, D.R. et al. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 168, n. 1, p. 88–94, 1993.

SANTANGELO, C. et al. Cross-talk between fetal membranes and visceral adipose tissue involves HMGB1-RAGE and VIP-VPAC2 pathways in human gestational diabetes mellitus. **Acta diabetologica**, v. 56, n. 6, p. 681–689, 2019.

SARAVANAN, P. et al. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. **The lancet: Diabetes & endocrinology**, v. 8, n. 9, p. 793-800, 2020.

SCHLIEFSTEINER, C. et al. Maternal Gestational Diabetes Mellitus increases placental and foetal lipoprotein-associated Phospholipase A2 which might exert protective functions against oxidative stress. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 12628, 2017.

SCOTT, D.A. et al. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, v. 6, n. 11, p. 1-161, 2002.

SIEVENPIPER, J.L. et al. Missed follow-up opportunities using a two-step screening approach for gestational diabetes. **Diabetes research and clinical practice**, v. 96, n. 2, p. e43-e46, 2012.

ŠIMJÁK, P. et al. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus. **The Journal of endocrinology**, v. 238, n. 2, p. R63–R77, 2018.

SIVAN, E.; BODEN, G. Free fatty acids, insulin resistance, and pregnancy. **Current diabetes reports**, v. 3, n. 4, p. 319–322, 2003.

SOLOMON, C.G. et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. **JAMA**, v. 278, n. 13, p. 1078-1083, 1997.

SWEETING, A. et al. A clinical update on Gestational Diabetes Mellitus. **Endocrine reviews**, p. bnac003. Advance online publication., 2022.

SWEETING, A.N. et al. Gestational diabetes in the first trimester: is early testing justified? **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 5, n. 8, p. 571-573, 2017.

SZMUILOWICZ, E.D.; JOSEFSON, J.L.; METZGER, B.E. Gestational Diabetes Mellitus. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 48, n. 3, p. 479–493, 2019.

VAN LEEUWEN, M. et al. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 119, n. 4, p. 393-401, 2012.

VAN POPPEL, M. et al. A reduction in sedentary behaviour in obese women during pregnancy reduces neonatal adiposity: the DALI randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 62, n. 6, p. 915-925, 2019.

VANDORSTEN, J.P. et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. **NIH consensus and state-of-the-science statements**, v. 29, n. 1, p. 1-31, 2013.

VENKATESH, K.K.; LANDON, M.B. Diagnosis and management of gestational. **Diabetes, Contemp. OB/GYN**, 2021.

WAGNILD, J.M.; POLLARD, T.M. Socioeconomic correlates of sedentary time during pregnancy among women at risk of gestational diabetes in the UK. **Journal of biosocial science**, p. 1-12, 2021.

WALLIS, A.B. et al. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. **American journal of hypertension**, v. 21, n. 5, p. 521–526, 2008.

WAN, H. et al. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 97, n. 2, p. e9438, 2018.

WANG, C. et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 216, n. 4, p. 340-351, 2017.

WANG, H. et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. **Diabetes research and clinical practice**, v. 109050, p. 183, 2022.

WANG, K. et al. Single Nucleotide Polymorphisms in CDKAL1 Gene Are Associated with Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Chinese Population. **Journal of diabetes research**, v. 2019, p. 3618103, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 103, n. 3, p. 341-363, 2014.

WU, S. et al. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Gestational Weight Gain Restriction in Overweight/Obese Pregnant Women: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 14, n. 12, p. 2383, 2022.

WU, Y., L. B. et al. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. **Diabetes care**, v. 43, n. 12, p. 2983–2990, 2020.

XIANG, A.H. et al. Detailed physiological characterization of the development of type 2 diabetes in Hispanic women with prior gestational diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 59, n. 10, p. 2625–30, 2010.

XUAN, D.S. et al. Brain Development in Infants of Mothers With Gestational Diabetes Mellitus: A Diffusion Tensor Imaging Study. **Journal of computer assisted tomography**, v. 44, n. 6, p. 947–952, 2020.

YANG, H. et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus in Chinese women: a prospective study of 16,286 pregnant women in China. **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, v., 26, n. 11, p. 1099–1104, 2009.

ZAJDENVERG, L. et al. Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022.

ZHANG, C. et al. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 349, p. g5450, 2014.

ZHANG, C. et al. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 29, n. 10, p. 2223-2230, 2006.

ZHANG, C. et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. **Human reproduction update**, v. 19, n. 4, p. 376–390, 2013.

ZHANG, C.; CATALANO, P. Screening for Gestational Diabetes. **JAMA**, v. 326, n. 6, p. 487–489, 2021.

ZHANG, Y. et al. High level glucose increases mutagenesis in human lymphoblastoid cells. **Int J Biol Sci**, v. 3, p. 375–379, 2007.

## ANEXO 1

### **Projeto intitulado: Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes *Mellitus* na atenção primária à saúde.**

#### **1) INTRODUÇÃO**

O coordenador do projeto é professor titular da Universidade Federal do Pará (UFPA), coordenador da disciplina endocrinologia na Universidade Federal do Pará (UFPA), coordenador do Programa de Pós-graduação em Atenção e Estudo Clínico em Diabetes (PPGDIABETES/UFPA). Realizou doutorado na Escola Paulista de Medicina, avaliando complicações crônicas do diabetes – apresentando como principais achados os efeitos do melhor controle glicêmico na reversão da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (FELÍCIO et al, 2000) e a associação da variabilidade pressórica com a retinopatia (FELÍCIO et al, 2007) e a miocardiopatia diabética (FELÍCIO et al, 2006). Posteriormente, em 2010, apresentou a variabilidade pressórica como preditora da doença renal do diabetes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (FELÍCIO et al, 2010). Ingressou como professor da disciplina de Endocrinologia da UFPA em 1998, onde desenvolve os projetos de extensão na área de diabetes, são eles “Assistência Integral ao Paciente Diabético da Comunidade Amazônica” realizando assistência de mais de 6000 pacientes diabéticos por ano e orientando alunos em projetos de extensão e iniciação científica. A partir deste ponto, fez parte, como representante da região Norte, dos projetos “Avaliação da Assistência Médica aos indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 no Brasil”, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Diabetes e de outros estudos multicêntricos financiados pelo CNPq, que resultaram em várias publicações internacionais (GROSS et al, 2011; VIANA et al, 2013; DAVISON et al, 2014; DE SOUZA et al, 2015; FELÍCIO et al, 2015). Como consequência, desde 2008, faz parte do grupo de estudo nacional *Brazilian Diabetes Study Group* que já gerou 12 publicações internacionais. Além disso, desde então, orientou 23 alunos de iniciação científica, 22 de extensão, 16 trabalhos de conclusão de curso e 19 trabalhos de conclusão de especialização. Atualmente orienta três bolsistas de iniciação científica, dois de extensão, e dois trabalhos de conclusão de curso. Além disso, atua como preceptor na residência de Endocrinologia e Metabologia da UFPA desde o princípio, contribuiu para formação de mais de 25 endocrinologistas. Nesse período, foi criado também o Centro Público de Pesquisa Clínica em Endocrinologia da UFPA, que atua principalmente na área de diabetes - gerando trabalhos sobre doença renal do diabetes (PARVING et al, 2012; BAKRIS et, 2008), sobre risco cardiovascular no paciente diabético



(NEAL et al, 2017; MARSO et al, 2016) e avaliação de novos tratamentos do diabetes (BOWERING et al, 2012), no qual atuou como investigador principal de projetos de pesquisa vinculados a Fundação de Amparo e Desenvolvimento da Pesquisa (FADESP), a qual é a fundação de apoio da Universidade Federal do Pará, e outras instituições. Professor Felício atua desde o início do centro como pesquisador principal coordenando todas as pesquisas e pesquisadores no centro. Além das publicações oriundas das pesquisas, o centro também contribui para iniciação à pesquisa e formação de pesquisadoras, durante sua existência já foram desenvolvidos 30 estágios remunerados nas áreas de biologia, biomedicina, recursos humanos e medicina. A pesquisa clínica já foi submetida a duas autorias pelo *U.S Food & Drug Administration (FDA)* -anos de 2016 e 2018- nas quais o centro foi elogiado pelo seu trabalho. Na editora da Universidade Federal do Pará, publicou duas edições do livro: Urgências em endocrinologia e metabolismo: Diagnóstico e Tratamento na criança, no adulto e na gestante. (2. ed., 2018; 1ed, 2008). Em 2011, ingressou na Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas (doutorado) como membro do colegiado, e desde então iniciou a orientação de mestrados e doutorandos, tendo concluído a orientação de nove mestrados e dois doutorados e estando com mais quatro doutorados em andamento, em conjunto com pesquisadores das ciências básicas, com o intuito de fazer a relação entre as áreas, e desenvolver inovação para a área de complicações crônicas do diabetes. Desde 2014, iniciou estudo sobre os possíveis efeitos da vitamina D sobre o diabetes, que resultou em publicação de cinco artigos (FELICIO et al, 2016; FELICIO et al, 2017; FELICIO et al, 2018, QUEIROZ et al, 2020; QUEIROZ et al, 2020) e também contribuiu para autoria em capítulo de livro: Qualidade de vida dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1, de livro publicado em livro da Sociedade Brasileira de Diabetes: Diabetes tipo 1 no Brasil (2019). Em 2019 foi aprovado no CAPES o primeiro mestrado profissional em diabetes do Brasil na Universidade Federal do Pará - Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes (PPGDIABETES/ UFPA – onde exerce atividade de coordenador. O mestrado iniciou em 2020, e no momento há 20 mestrados matriculados.

A equipe também é composta por 3 professoras da UFPA, membros do PPGDIABETES, médicas endocrinologistas, uma fisioterapeuta, uma nutricionista com experiência em diabetes e comportamento; e um psicólogo com vasta experiência em saúde coletiva e em gestão em saúde. O grupo tem experiência em diabetes e em educação em

saúde que os habilita para um projeto intervencionista com objetivo de melhorar os indicadores de saúde relacionados ao DM2 na atenção primária à saúde.

## **2) JUSTIFICATIVA DO PROJETO INCLUINDO A RELEVÂNCIA DO PROJETO PARA O DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO OU DE INOVAÇÃO;**

Atualmente, cerca de 465 milhões de pessoas são acometidas pelo diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e sua prevalência está em crescimento, estima-se que o número de pessoas diabéticas em todo o mundo chegue a 700 milhões em 2045. (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). No Brasil, o diabetes mellitus tipo 2, também apresenta alta prevalência. Em 2017, foram estimados 12,5 milhões de portadores desta doença no país, e a incidência crescente faz com que sejam previstos 20,3 milhões de indivíduos com DM2 no Brasil em 2045 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). Além de relevância pela abrangência populacional, destaque-se a elevada morbimortalidade resultante, uma vez que o DM2 é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morte no Brasil (BRASIL, 2017).

Adicionalmente, os impactos individuais e coletivos causados por esta doença são de grande relevância (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). O DM2 e suas complicações reduzem a qualidade de vida, tempo de vida economicamente ativo, dias trabalhados, aumenta a necessidade de afastamentos e incapacidades. Por ser uma doença de alta prevalência, apresenta grandes repercussões sobre as políticas de Saúde Pública, uma vez que estima-se que as internações em decorrência do Diabetes e condições relacionadas custaram R\$463 milhões aos cofres públicos em 2014, representando 4,3% dos custos totais de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (ROSA et al, 2018).

Neste sentido, o HIPERDIA foi instituído em 2008 e a farmácia popular com liberação gratuita de medicamentos para DM2 em 2004, ambos com objetivo de otimizar o controle da hipertensão arterial sistêmica e do DM2 (BRASIL, 2020).

Entretanto, apesar de tais esforços governamentais, o DM2 ainda se apresenta subdiagnosticado na população brasileira, aumentando a incidência de suas complicações. Entre os portadores, 50% desconhecem o diagnóstico, sendo feito na maioria das vezes por exames de rotina e de forma tardia (GROSS et al, 2002; COSTA et al, 2011).

Adicionalmente, estudos que avaliaram pacientes da atenção primária verificaram baixa incidência de metas glicêmicas no alvo contribuindo para os impactos negativos desta condição (ASSUNÇÃO, SANTOS e GIGANTE, 2001).

A gravidade do DM2 e complicações associadas justificam a necessidade de inovar ao modelo presente medidas de intervenção práticas e de baixo custo que possam impactar significativamente na redução das consequências negativas dessas patologias. Neste sentido, tem-se como objetivo avaliar as lacunas atuais, implementar protocolos de rastreio diagnóstico, orientações, controle glicêmico e de triagem de complicações do DM2 na atenção primária à saúde.

O desenvolvimento de protocolos de intervenção no controle do diabetes contribuirá para obtenção de maior conhecimento da situação atual da assistência ao paciente com DM2, em especial detecção dos principais fatores que dificultam o controle glicêmico destes. Adicionalmente, permitirá aos profissionais da Saúde adoção de ferramentas que possam ajudar a aumentar o número de pacientes diagnosticados com DM, melhorar os níveis glicêmicos e adesão ao tratamento, iniciar rastreio de complicações crônicas da doença, identificar indivíduos que necessitem de atenção secundária ou terciária.

### **3) OBJETIVO GERAL;**

Elaborar e implementar protocolos na atenção primária à saúde para propiciar o melhor controle do Diabetes Mellitus tipo 2.

#### **Objetivos específicos:**

Avaliar a efetividade do modelo atual de atenção ao diabetes mellitus tipo 2 em unidade de atenção primária estudada.

Criar e validar protocolos para rastreio do DM2 e suas complicações.

Criar e validar protocolos para controle glicêmico do Diabetes Mellitus tipo 2

Avaliar o impacto dos protocolos sobre os indicadores de saúde locais.

#### **4) DESFECHOS, INDICADORES E METAS A SEREM ALCANÇADAS, COM A DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS PARA O CUMPRIMENTO DOS OBJETIVOS E METAS DO PROJETO;**

Por meio da criação e validação dos protocolos espera-se alcançar os seguintes desfechos:

- 1) Melhorar o controle do diabetes visando a redução em pelo menos 10% da hemoglobina glicada e da glicemia de jejum dos pacientes acompanhados na unidade.
- 2) Treinamento de cem por cento dos profissionais de saúde de Unidade Básica de Saúde (UBS) e agentes de saúde da comunidade quanto a triagem de diabetes, avaliação de adesão ao tratamento e rastreamento de suas complicações crônicas.
- 3) Aumentar em 50% número de pessoas encaminhadas para rastreio de diabetes mellitus tipo 2 por meio de triagem de indivíduos com fatores de risco, os quais serão submetidos a exames de glicemia e hemoglobina glicada.
- 4) Redução do absenteísmo às consultas em pelo menos 10% com a equipe de saúde.
- 5) Melhorar aderência em pelo menos 5% às medicações dispensadas pela farmácia da Unidade de Saúde.
- 6) Aumento em 50% da identificação dos pacientes com diabetes mellitus com complicações crônicas como nefropatia, retinopatia, neuropatia diabética, orientar prevenção e autocuidado e encaminhar aqueles em risco ou já acometidos à rede de atenção secundária à saúde.

#### **5) MÉTODO;**

- **Desenho do estudo:** será realizado um estudo populacional, intervencionista, prospectivo na Unidade Básica de Saúde da Condor
- **Local:** Unidade Básica de Saúde da Condor - Distrito D'água
- **Amostra:** 100 pacientes.
- **Período:** janeiro/ 2021 a dezembro/2022
- **Etapas:**
  - a) **Primeira Etapa:** avaliação da efetividade do modelo de atenção no controle da DM na APS.

Nesta etapa serão verificados os dados sócio-demográficos e os dados da unidade de saúde como: média de sujeitos encaminhados para rastreio de diabetes, número de diagnóstico de diabetes mellitus, avaliação do controle do diabetes mellitus (através de glicemia e hemoglobina glicada), dados antropométricos dos pacientes, média de diagnósticos de complicações do DM2 e de encaminhamentos ao serviço de referência. Os dados serão acessados através dos documentos fontes da unidade e serão considerados como indicadores pré-intervenção. Além disso, será aplicado um questionário para os pacientes com DM2 (APÊNDICE A) e para os profissionais de saúde (APÊNDICE B) com objetivo de identificar as principais dificuldades apresentadas no modelo da unidade.

#### **b) Segunda Etapa: Elaboração protocolos e material educativo**

Com base na identificação dos principais fatores de dificuldade do modelo de atenção na unidade, somado a literatura serão elaborados protocolos para os profissionais de saúde e para os pacientes diabéticos com objetivo de melhorar o modelo de atenção em diabetes na APS.

Os protocolos que serão criados:

1- Protocolo de rastreio e diagnóstico do DM2. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo com objetivo de orientar como identificar a população de risco para DM2, encaminhamento e solicitação de exames para possibilitar diagnóstico precoce adaptando para a realidade da APS. Inovação do protocolo: criar fluxo simples e funcional de encaminhamento, realização de exames, consulta e orientação dessa população.

2- Protocolo de controle do DM2. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo didático e prático que possa auxiliar no contexto e com as medidas possíveis na APS no controle do DM2, desde conduta medicamentosa, como orientações para modificação do estilo de vida (alimentação e atividade física). Inovação do protocolo: fluxograma adaptado para as medicações e exames disponíveis na atenção primária à saúde.

3- Protocolo de Insulinoterapia. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo com orientações de como iniciar e titular a dose da insulinoterapia, e como ensinar o paciente a aplicação e o auto-cuidado relacionado a esta terapia. Inovação do protocolo: simplificar a prescrição e titulação de dose de insulina dos pacientes para que o esquema preconizado consiga ser alcançado mesmo na atenção básica.

4- Protocolo de Rastreamento de Complicações do DM2. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo para orientar de maneira exequível o rastreamento de neuropatia periférica, doença renal do diabetes e neuropatia autonômica cardiovascular. Inovação do protocolo: acessibilidade do rastreamento através de exame clínico e laboratorial factíveis a serem realizados na APS, cronograma individual de rastreamento de complicações, instituição do dia de rastreamento de complicações dentro da Rede de Atenção às Doenças Crônicas.

5- Protocolo de dispensação de medicamentos para DM2. Público-alvo: profissionais da área de saúde. Protocolo para otimizar a dispensação dos medicamentos para DM2, inclusive com protocolo para controle da frequência de dispensação dos medicamentos. Inovação do protocolo: garantir a entrega de medicamento pela equipe de saúde, controle do comparecimento para dispensação de medicamentos como ferramenta de controlar aderência.

6- Cartilha para pacientes diagnosticados com DM2. Público-alvo: pacientes com DM2. Cartilha com orientações gerais para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo cuidados com os pés, possíveis efeitos colaterais dos medicamentos mais utilizados. Inovação: cartilha adaptada para a realidade socioeconômica da população.

7- Manual nutricional para paciente com DM2. Público-alvo: pacientes com DM2. Inovação: manual adaptado para a realidade socioeconômica e cultural da população.

8- Manual para paciente sobre aplicação de insulina. Público-alvo: pacientes com DM2. Manual com orientações em linguagem acessível com instruções sobre armazenamento, aplicação, descarte e mistura da insulina, assim como orientações sobre identificação e conduta nas hipoglicemias. Inovação: manual adaptado para a realidade socioeconômica da população.

9- Manual sobre atividade física para paciente com DM2. Público-alvo: pacientes com DM2. Manual com orientações sobre as atividades físicas para os pacientes, e os cuidados específicos dessas atividades para os pacientes com diabetes. Inovação: manual adaptado para a realidade socioeconômica e cultural da população.

### **c) Terceira Etapa: Implementação dos protocolos**

Nesta etapa, os protocolos serão apresentados a equipe da unidade de saúde que será dividida de acordo com as suas funções e haverá treinamento sobre os protocolos de maneira

interativa com momento prévio teórico e acompanhamento prático da implementação dos protocolos.

O treinamento teórico será realizado através de reuniões interativas com os profissionais de saúde da unidade com duração de cerca de quatro horas para cada protocolo. Após, será realizada supervisão prática de pelo menos seis horas por profissional de cada protocolo.

**d) Quarta Etapa: Avaliação dos indicadores após implantação do protocolo e adaptação.**

Nesta etapa os indicadores avaliados antes da implementação dos protocolos serão avaliados novamente para mensurar a efetividade dos protocolos. A equipe e os pacientes serão entrevistados sobre a experiência com os protocolos.

Após análise dos resultados e da entrevista, os protocolos serão adaptados para fins de melhoria e melhor aplicabilidade em larga escala.

**e) Quinta Etapa: Levantamento dos custos para expansão**

Levantamento dos custos em saúde minimizados pela implementação do protocolo e os custos de sua implantação em larga escala na APS.

**6) CRITÉRIOS DE SELEÇÃO**

• **Critérios de inclusão**

1- População residente na área de abrangência da Unidade Básica de Saúde da Condor e que aceitem participar do projeto.

2- Profissionais de saúde que atuem na Unidade Básica de Saúde da Condor e que aceitem participar do projeto.

3- Idade acima de 18 anos

• **Critérios de exclusão**

1- Recusa em participar do projeto.

2- Para população residente na área da UBS: expectativa de mudança de residência fora da área da unidade nos próximos 24 meses do início da pesquisa.

3- Para os profissionais de saúde: previsão de não trabalhar na UBS nos próximos 24 meses do início da pesquisa.

4 - Profissionais que não estejam dispostos a participar do treinamento dos protocolos.

### **7) ANÁLISE CRÍTICA DAS POSSÍVEIS DIFICULDADES E RESPECTIVAS AÇÕES PARA SUPERAR OS POSSÍVEIS OBSTÁCULOS.**

A fim de que a infraestrutura não seja um obstáculo para os objetivos do protocolo, todos esses serão adequados para a estrutura existente de modo que sejam de execução factível. Será dada prioridade a avaliação dos exames disponíveis para o controle do diabetes, cuja melhoria é o objetivo principal da implantação desse protocolo.

Nas etapas iniciais do projeto é possível que haja dificuldade em adesão a população no rastreio para o diagnóstico do DM2, visto que em sua grande maioria o grupo de risco é assintomático, portanto pode não comparecer a unidade para rastreio do DM2, esse obstáculo será superado com orientação e reforço; orientação sobre a necessidade de ir a unidade e o porque do diagnóstico precoce, e o reforço com o acompanhamento das pessoas encaminhadas e retorno a encaminhar aqueles que não compareçam.

Quanto aos profissionais de saúde as possíveis dificuldades em realizar e manter os protocolos serão sanadas com educação continuada e acompanhamento prático da execução dos protocolos. Assim como após a implantação dos protocolos será feita uma avaliação para verificar os obstáculos em sua execução e resolvê-los.

### **8) ASPECTOS ÉTICOS;**

Trabalho aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Os riscos de quebra de sigilo serão minimizados pela assinatura do termo de compromisso dos pesquisadores, por meio do qual todos se comprometeram por escrito a manter absoluto sigilo sobre os dados coletados e usá-los exclusivamente para fins de pesquisa científica, seguindo todas as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, estabelecida pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução 196/96.



Será solicitado que os pacientes a serem entrevistados ou que venham responder questionários assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C). Da mesma forma, os profissionais da área da saúde que serão treinados nos protocolos deverão assinar outro TCLE (APÊNDICE D).

- **Riscos**

Para os pacientes estudados, o estudo a ser realizado oferece o risco da divulgação de dados pessoais, com possível discriminação, estigmatização e constrangimento a partir do conteúdo revelado. Quanto aos riscos de quebra de privacidade, a fim de preservar o paciente, todo conjunto de informações colhido será exclusivo para a finalidade da pesquisa e não serão utilizados dados que identifiquem o paciente, promovendo, assim, o sigilo das informações, sendo os pesquisadores responsáveis pelo manejo, análise, arquivamento e acesso exclusivo dos dados pessoais dos pacientes e estes se comprometem a não permitir sua divulgação. Haverá também arquivamento sigiloso dos dados necessários ao estudo por cinco anos.

Para os profissionais da área da saúde, o risco consiste em receber treinamento inadequado nos protocolos de atenção à saúde do paciente diabético, contudo tal risco será minimizado, uma equipe com ampla experiência em diabetes promoverá o treinamento desses profissionais e supervisionará a implantação dos protocolos.

Há, para os investigadores, o risco de publicação de dados não confiáveis devido interpretação equivocada das informações obtidas por meio de entrevistas, questionários e documentos-fonte da Unidade. Para evitar esse risco, o preenchimento destes deverá ser feito de maneira cautelosa sob supervisão da equipe de pesquisa e por meio de revisões periódicas da aplicação dos mesmos.

Em relação à comunidade científica, há o risco da publicação de dados não fidedignos ou enviesados caso o treinamento dos profissionais e/ ou aplicação dos protocolos não sejam corretamente executados.

- **Benefícios**

Para os pesquisadores, os benefícios serão a aquisição de novos conhecimentos quanto ao controle do diabetes na população estudada, bem como elaboração de materiais

educativos a serem utilizados no aprimoramento do cuidado desses pacientes e na formação dos profissionais envolvidos na assistência dessa população.

Para os pacientes os benefícios serão o recebimento de informações sobre o diabetes, melhorando assim a educação destes quanto a sua própria doença. E também receberão melhor assistência, tendo em vista que serão acompanhados por profissionais da saúde bem treinados para suas funções.

A comunidade científica também será beneficiada pelo presente trabalho, posto que ele contribuirá com a expansão dos conhecimentos disponíveis sobre o assunto bem como a elaboração de materiais educativos e protocolos. Além disso, novas questões poderão ser levantadas a partir deste trabalho, estimulando a comunidade científica a pesquisar mais sobre o tema.

#### **9) PLANO DE DIVULGAÇÃO DAS AÇÕES E RESULTADOS DECORRENTES DO ESTUDO;**

A primeira etapa do trabalho que versa sobre a avaliação do modelo de atenção no que tange ao diabetes será apresentado para os próprios profissionais de saúde da Unidade. No Seminário de Acompanhamento e Avaliação Parcial serão apresentados os resultados parciais do projeto. Após a implantação dos protocolos e avaliação posterior, os dados serão apresentados para os integrantes do corpo de saúde e população abrangida na Unidade de Saúde. Os resultados finais serão reunidos para publicação em manual técnico com ISBN e serão apresentados como dissertação de mestrados dos pós-graduandos que participaram da elaboração e implementação dos protocolos.

#### **10) CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO;**

<b>Atividades</b>	<b>Início</b>	<b>Término</b>
Análise dos registros da Unidade e aplicação de questionário / entrevistas que avaliem a efetividade do modelo de atenção ao diabetes em uso na UBS	02/01/2021	31/03/2021

Criação de protocolo para rastreio do DM2, controle glicêmico, adesão ao tratamento e rastreio de complicações crônicas da doença.	01/04/2021	31/05/2021
Treinamento dos profissionais de saúde da UBS para implantação dos protocolos	02/05/2021	31/07/2021
Aplicação dos protocolos criados	01/08/2021	31/01/2022
Análise do impacto da adoção dos protocolos implementados na comunidade estudada.	01/02/2022	30/04/2022
Análise de custo-benefício da aplicação dos protocolos	02/05/2022	31/05/2022
Elaboração de produto técnico (manual, cartilhas)	01/06/2022	30/11/2022
Relatório final do projeto	01/12/2022	31/12/2022

### **11) PLANO DE FORMAÇÃO E CAPACITAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS, QUANDO COUBER;**

A implementação dos protocolos ocorrerá com capacitação da equipe de saúde multiprofissional atuante na área do projeto através de treinamento teórico e prático.

Cada protocolo terá treinamento com duração de dez horas, sendo quatro horas de treinamento teórico com aprendizado em equipe e interação com o interlocutor e seis horas de supervisão prática da implantação do protocolo.

### **12) PRINCIPAL RESULTADO DO PROJETO, ESPECIFICANDO COMO O PRODUTO E/OU PROCESSO GERADO PODERÁ SER UTILIZADO PARA A SAÚDE PÚBLICA DO PAÍS;**

O principal resultado esperado do projeto é a melhora do controle glicêmico dos pacientes, além de redução do subdiagnóstico do DM2, e promoção de diagnóstico precoce das complicações desta doença. A partir da implementação dos protocolos com inovações práticas e avaliação dos seus resultados com a expectativa de que eles modifiquem os indicadores de saúde e apresentem melhora na saúde pública. Portanto espera-se padronizar esses protocolos e em seguida expandi-los na APS do município.

### **REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO;**

ASSUNCAO, Maria Cecília F; SANTOS, Iná da Silva dos; GIGANTE, Denise P. Atenção primária em diabetes no Sul do Brasil: estrutura, processo e resultado. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 88-95, Feb. 2001. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102001000100013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102001000100013&lng=en&nrm=iso)>. access on 07 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000100013>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Brasília, DF, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF, 2020 (não sei como citar o Farmácia Popular, mas também é Ministério da Saúde).

COSTA, Jorge de Assis et al. Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. **Ciênc. Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 2001-2009, mar. 2011. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232011000300034&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000300034&lng=en&nrm=iso)>. Access on 07 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000300034>.

DAVISON, K. et al. Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. **Nutrition journal**, v. 13, n. 1, p. 19, 2014.

DE SOUZA, A. C. et al. Health-related quality of life in people with type 1 Diabetes Mellitus: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Health and quality of life outcomes**, v. 13, n. 204, p. 1-9, 2015.

FELÍCIO, KM; SOUZA, A. C. C. B.; ABRAHAO NETO, J. F.; MELO, F. T. C.; CARVALHO, C. T.; ARBAGE, T. P.; BRITO, H. A. R.; PEIXOTO, A. S.; OLIVEIRA, A. F.; RESENDE, F. S.; REIS, S. S.; MOTTA, A. R.B. ; MIRANDA, H. C. ; JANAU, L. C. ; YAMADA, E. S. ; SOARES, J.F . Glycemic variability and insulin needs in patients with type 1 diabetes mellitus supplemented with vitamin D: a pilot study using continuous glucose monitoring system. **Current Diabetes Review**, v. 14, p. 395-403, 2018.

FELÍCIO, J. S. et al. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 11, p. 1149-1154, 2000.

FELÍCIO, J. S. et al. Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus in the different geographical regions of Brazil: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 7, n. 87, p. 1-9, 2015.

FELÍCIO, J. S. et al. Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients. **Cardiovascular Diabetology**, v. 5, n. 19, p. 1-7, 2006

FELÍCIO, J. S. et al. Impaired reduction of nocturnal systolic blood pressure and severity of diabetic retinopathy. **Experimental & Clinical Cardiology**, v. 12, n. 3, p. 157-160, 2007.

FELÍCIO, J. S. et al. Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. **Cardiovascular diabetology**, v. 9, n. 36, p. 1-6, 2010.

FELÍCIO, J. S. et al. Vitamin D on early stages of Diabetic Kidney Disease: a cross-sectional study in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. **Frontiers in endocrinology**, v. 7, n. 146, p. 1-6, 2016.

FELÍCIO, J. S. et al. Albuminuria Reduction after High Dose of Vitamin D in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. **Frontiers in endocrinology**, vol. 8: 199, 2017.

GROSS, Jorge L. et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-26, Feb. 2002. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302002000100004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000100004&lng=en&nrm=iso)>. access on 07 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000100004>.

GROSS, J. L. et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. **Annals of internal medicine**, v. 154, n. 10, p. 672-679, 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas 2019** – 9th Edition. Disponível em: <[https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_IDFATLAS9e-final-web.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf)> Acesso em 12 de agosto de 2020.

NEAL, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 644-657, 2017.

MARSO, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, p. 311-322, 2016.

QUEIROZ, N. N. M. et al. Vitamin D and PTH: data from a cross-sectional study in an equatorial population. **Endocr Connect**.v.9, n. 7, p. 667-675, 2020.

QUEIROZ, N. N. M. et al. High-dose Cholecalciferol Supplementation Reducing Morning Blood Pressure in Normotensive DM1 Patients. *Current Diabetes Review*, v. 16, p. 1, 2020.

PARVING, H. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 23, p. 2204-2213, 2012.

ROSA, Michelle Quarti Machado; ROSA, Roger dos Santos; CORREIA, Marcelo; et al. Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. Diretrizes 2019-2020. CLANAD Editora Científica: São Paulo, 383p., 2019.

VIANA, L. V. et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. **BMJ open**, v. 3, n. 9, p. e003336, 2013.

**APÊNDICE A**

**PROPOSTA DE PROTOCOLO DE RASTREIO E DIAGNÓSTICO DO DIABETES  
*MELLITUS* GESTACIONAL**



**PPG**  
**DIABETES**

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM  
ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO DIABETES



## **PROTOSCOLOS DE DIABETES MELLITUS**

# **VOLUME X – TRIAGEM E DIAGNÓSTICO DE DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL**



**AUTORES:**

Larissa Mayane Reis Barros de Souza  
Ana Carolina Contente Braga de Souza  
João Soares Felício



**EBSERH**  
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

## **SOBRE OS AUTORES**

### **ANA CAROLINA CONTENTE BRAGA DE SOUZA**

Médica, doutora pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Pará. Professora de endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará e membro do programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da UFPA.

### **LARISSA MAYANE REIS BARROS DE SOUZA**

Biomédica, mestranda do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da UFPA. Coordenadora de Estudo no Centro de Estudos e Pesquisa Clínica Cemec-Oncológica.

### **JOÃO SOARES FELÍCIO**

Médico, professor titular e coordenador da disciplina Endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará. Doutor em medicina pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes na Faculdade de Medicina da UFPA.

## **PREFÁCIO**

Este protocolo tem como objetivo a criação de um material prático e atual sobre o rastreio e diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional. O volume X deste documento traz as principais atualizações sobre tal assunto para médicos generalistas e especialistas, a fim de diminuir o atraso no diagnóstico desta condição, aumentar o número de casos diagnosticados e prevenir complicações materno-fetais a curto e longo prazo.

Escrito por autores experientes na área da endocrinologia, o presente trabalho inova, pois apresenta o conteúdo didático por meio de quadros e fluxogramas de forma clara e objetiva, considerando o contexto no qual o profissional de saúde está inserido e as características sócioeconômicas da população brasileira, em especial do Pará.

Agradecemos aos colaboradores que trabalharam na idealização e realização deste protocolo. Esperamos contribuir por meio da produção deste volume, composto de informações atualizadas, com a prática médica em todos os níveis de atenção à saúde.

## **COAUTORES – EXTERNOS À PÓS-GRADUAÇÃO**

**Fernando Moraes da Costa Chagas**

Integrante do Programa de Extensão “Assistência integral ao paciente obeso, com ênfase em obesidade infantil” e Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará

**Sabinaluz Natal Malheiros da Silva**

Integrante do Programa de Extensão “Assistência integral ao paciente obeso, com ênfase em obesidade infantil” e Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará

## **COLABORADORES - DOCENTES DA PÓS-GRADUAÇÃO**

**Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos**

**Daniela Lopes Gomes**

**Karem Miléo Felício**

**Franciane Trindade Cunha de Melo**

**Márcia Costa dos Santos**

**Maria Teresa Zanella**

**Natali Valim Oliver Bento Torres**

**Natércia Neves Marques de Queiroz**

**Pedro Paulo Freire Piani**

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
CARDIA	<i>Coronary artery risk development in young adults</i>
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
DOHaD	<i>Developmental origins of health and disease</i>
GPJ	Glicemia plasmática de jejum
HAPO	<i>Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IADPSG	<i>International association of diabetes and pregnancy study groups</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFN- $\gamma$	Interferon gama
IL	Interleucina
IMC	ndice de massa corporal
IR	Receptor de insulina
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LPL	Lipoproteína lipase
MS	Ministério da Saúde
NDDG	<i>National diabetes data group</i>
OMS	Organizao Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
SUS	Sistema nico de Saúde
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
TOTG	Teste Oral de Tolerância  Glicose

VIGITEL Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

VLDL *Very Low Density Lipoprotein*

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1 - CATEGORIAS DE HIPERGLICEMIA NA GESTAÇÃO .....</b>	<b>2</b>
<b>FIGURA 2 - CÉLULAS BETA, GLICOSE NO SANGUE E SENSIBILIDADE À INSULINA DURANTE A GRAVIDEZ.....</b>	<b>3</b>
<b>FIGURA 3 – CIRCULAÇÃO MATERNA VERSUS FETAL DURANTE O DMG .....</b>	<b>5</b>
<b>FIGURA 4 - ESQUEMATIZAÇÃO DA FISIOPATOLOGIA NO DMG .....</b>	<b>6</b>
<b>FIGURA 5 - RESISTÊNCIA À INSULINA, FUNÇÃO DAS CÉLULAS BETA E GLICEMIA DURANTE O DMG.....</b>	<b>7</b>
<b>FIGURA 6 - ALTERAÇÕES GLICÊMICAS AO LONGO DA GRAVIDEZ.....</b>	<b>8</b>
<b>FIGURA 7 - O DIABETES DURANTE A GRAVIDEZ CAUSA INTERFERÊNCIAS RECORRENTES TANTO NA SAÚDE MATERNA QUANTO NO CRESCIMENTO FETAL .....</b>	<b>14</b>
<b>FIGURA 8 - PROPOSTA PARA O DIAGNÓSTICO DE DMG NO BRASIL .....</b>	<b>18</b>
<b>FIGURA 9 - ESTIMATIVA DE CASOS DETECTADOS SEGUNDO DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE VIABILIDADE FINANCEIRA E DISPONIBILIDADE.....</b>	<b>19</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1 - POSSÍVEIS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA FISIOPATOLOGIA DO DMG.....</b>	<b>9</b>
<b>QUADRO 2 - NOVOS POTENCIAIS MARCADORES E SEU COMPORTAMENTO NA PATOGÊNESE DO DMG EM COMPARAÇÃO COM GRAVIDEZ NORMAL.....</b>	<b>11</b>
<b>QUADRO 3 - PRINCIPAIS FATORES DE RISCOS PARA DIABETES <i>MELLITUS</i> GESTACIONAL .....</b>	<b>12</b>
<b>QUADRO 4 - PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE DIABETES <i>MELLITUS</i> GESTACIONAL PARA MULHERES COM SOBREPESO OU OBESAS .....</b>	<b>46</b>

## LISTA DE FLUXOGRAMAS

<b>FLUXOGRAMA 1 - HIPERGLICEMIA NA GESTAÇÃO .....</b>	<b>2</b>
<b>FLUXOGRAMA 2 – ESTRATÉGIA PARA RASTREAMENTO PARA DMG.....</b>	<b>17</b>
<b>FLUXOGRAMA 3 - DIAGNÓSTICO DO DMG NO BRASIL, EM SITUAÇÕES DE VIABILIDADE FINANCEIRA E/OU DISPONIBILIDADE TÉCNICA TOTAL.....</b>	<b>20</b>
<b>FLUXOGRAMA 4 - DIAGNÓSTICO DO DMG NO BRASIL, EM SITUAÇÕES DE VIABILIDADE FINANCEIRA E/OU DISPONIBILIDADE TÉCNICA PARCIAL .....</b>	<b>21</b>
<b>FLUXOGRAMA 5 - DIAGNÓSTICO DO DMG EM MULHERES QUE REALIZARAM CIRURGIA BARIÁTRICA.....</b>	<b>22</b>
<b>FLUXOGRAMA 6 - INTERPRETAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA NA PRIMEIRA CONSULTA PRÉ-NATAL .....</b>	<b>25</b>
<b>FLUXOGRAMA 7 – ESTRATÉGIA PARA RASTREAMENTO PARA DIABETES <i>MELLITUS</i>.....</b>	<b>27</b>
<b>FLUXOGRAMA 8 - DIAGNÓSTICO DE DIABETES <i>MELLITUS</i>, GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA E INTOLERÂNCIA À GLICOSE EM SITUAÇÃO DE VIABILIDADE FINANCEIRA E DISPONIBILIDADE TÉCNICA TOTAL .....</b>	<b>28</b>
<b>FLUXOGRAMA 9 - DIAGNÓSTICO DE DIABETES <i>MELLITUS</i> E GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA EM SITUAÇÃO DE VIABILIDADE FINANCEIRA E/OU DISPONIBILIDADE TÉCNICA PARCIAL .....</b>	<b>29</b>
<b>FLUXOGRAMA 10 - RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DE DMG EM MULHER NA 8ª SEMANA DE GESTAÇÃO .....</b>	<b>59</b>
<b>FLUXOGRAMA 11 - RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DE DMG EM MULHER NA 28ª SEMANA DE GESTAÇÃO .....</b>	<b>60</b>



## SUMÁRIO

<b>1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....</b>	<b>1</b>
<b>3. FISIOLOGIA DA GRAVIDEZ .....</b>	<b>3</b>
3.1 <i>METABOLISMO MATERNO NA GRAVIDEZ SAUDÁVEL .....</i>	3
3.2 <i>METABOLISMO MATERNO NO DMG.....</i>	5
3.3 <i>PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO NO DMG .....</i>	10
3.4 <i>NOVOS POTENCIAIS MARCADORES NA PATOGÊNESE DO DMG.....</i>	10
<b>4. FATORES DE RISCO PARA DMG .....</b>	<b>11</b>
<b>5. COMPLICAÇÕES.....</b>	<b>13</b>
<b>6. TRIAGEM E DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>15</b>
6.1 <i>TRIAGEM.....</i>	15
6.2 <i>CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DMG EM SITUAÇÕES DE VIABILIDADE FINANCEIRA E DISPONIBILIDADE TÉCNICA TOTAL.....</i>	19
6.3 <i>CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DMG EM SITUAÇÕES DE VIABILIDADE FINANCEIRA E DISPONIBILIDADE TÉCNICA PARCIAL.....</i>	20
6.4 <i>CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DMG APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA (CB).....</i>	21
6.5 <i>OUTROS TESTES LABORATORIAIS NA INVESTIGAÇÃO DO DMG .....</i>	23
6.5.1 <i>CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO COM BASE NA HEMOGLOBINA GLICADA.....</i>	24
6.5.2 <i>ALBUMINA GLICADA .....</i>	25
6.5.3 <i>MI-RNA .....</i>	26
<b>7. AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE DIABETES MELLITUS NO PÓS-PARTO... ..</b>	<b>26</b>
<b>8. EXEMPLOS PRÁTICOS DE DIAGNÓSTICO DE DMG .....</b>	<b>30</b>
<b>9. REFERÊNCIA.....</b>	<b>32</b>

## 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) é uma das doenças metabólicas mais prevalentes que se desenvolve durante a gravidez (MARUICHI, AMADEI, ABEL, 2012; ANASTASIOU, *et al.*, 2020), o que aumenta o risco de consequências adversas a curto e longo prazo tanto para a mãe quanto para a prole (MOON, JANG, 2022).

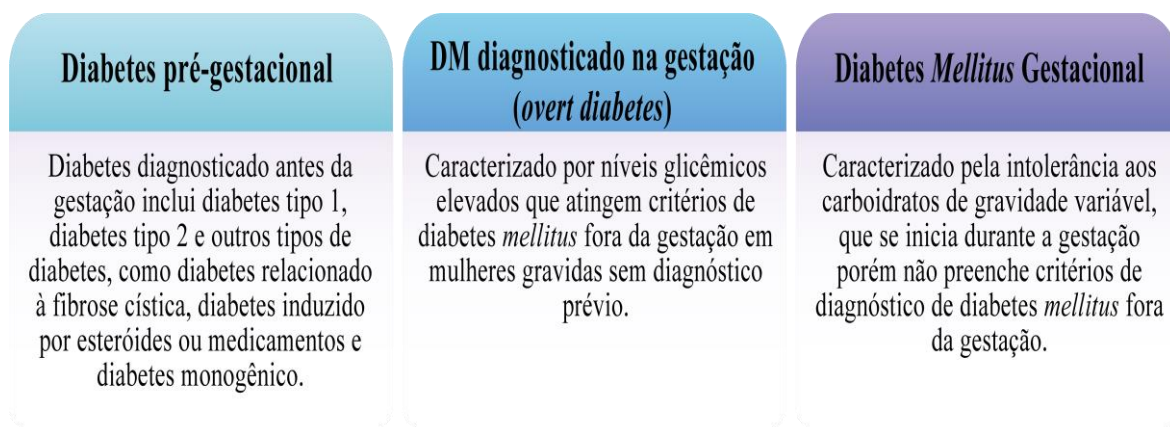
A hiperglicemia na gestação acomete uma em cada seis gestações em todo o mundo (16,7%), e esse número deve aumentar com a crescente epidemia de obesidade. Destas 80,3% foram decorrentes de DMG, 10,6% decorrentes de diabetes detectado antes da gravidez e 9,1% devido ao diabetes (incluindo Diabetes *Mellitus* tipo 1 - DM1 e diabetes *Mellitus* tipo 2 - DM2) detectado pela primeira vez na gravidez (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

No Brasil, as estimativas populacionais de frequência de hiperglicemia durante a gestação são conflitantes, porém estima-se que a prevalência de DMG no Sistema Único de Saúde (SUS) seja de aproximadamente 18%, utilizando-se os critérios diagnósticos atualmente propostos na literatura. Uma porcentagem para a qual devemos ficar atentos, uma vez que, o aumento da glicemia materna traz sérias consequências que podem pôr o feto e a mãe em risco (NEGRATO, ZAJDENVERG, MONTENEGRO-JÚNIOR, 2016; TRUJILLO, *et al.*, 2016).

## 2. CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a hiperglicemia detectada pela primeira vez na gestação deve ser diferenciada em duas categorias: DM diagnosticado na gestação (do inglês *overt diabetes*) ou Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) (Figura 1) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022). Adicionalmente, uma terceira categoria tem sido proposta para incluir o diabetes pré-gestacional (DM1 e DM2 pré-existent) (SARAVANAN, *et al.*, 2020).

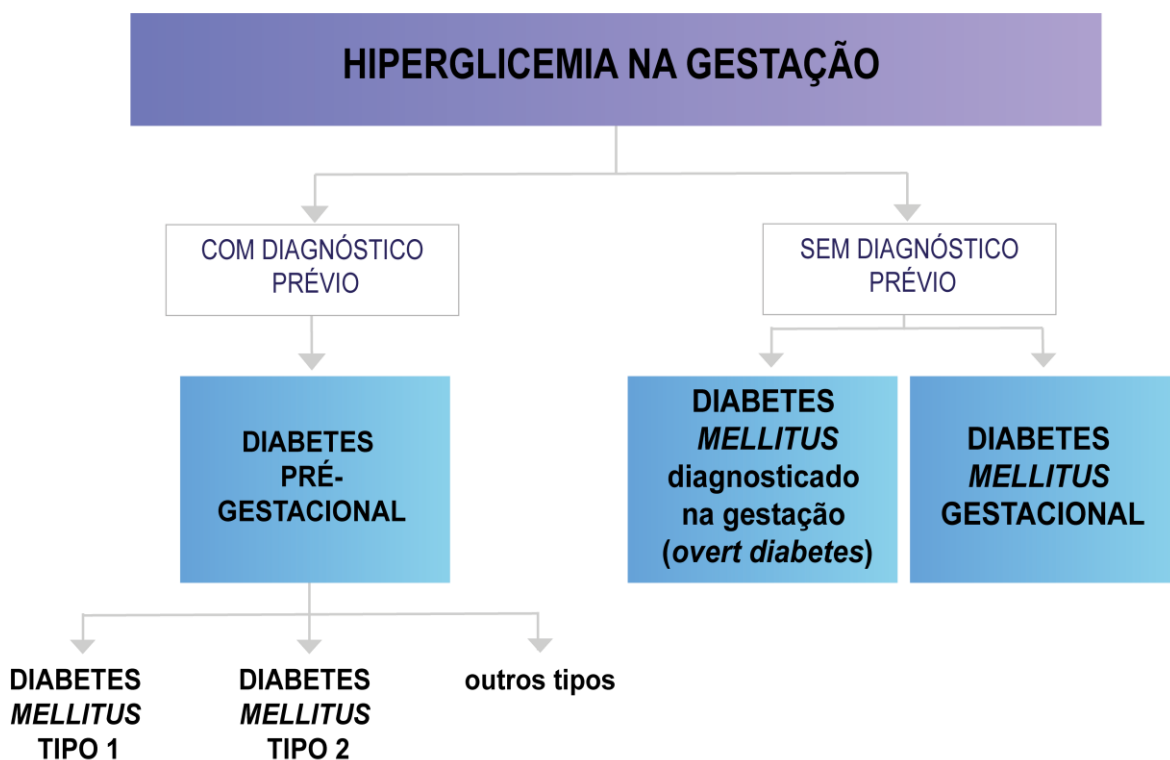
**Figura 1** - Categorias de hiperglicemia na gestação.



Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022

O fluxograma 1, apresenta de forma simplificada a categorização da hiperglicemia na gestação.

**Fluxograma 1** - Hiperglicemia na gestação.



Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022

Identificar o grupo de mulheres que estão susceptíveis em desenvolver o DMG é primordial a fim de definir estratégias de prevenção, triagem e diagnóstico precoce,

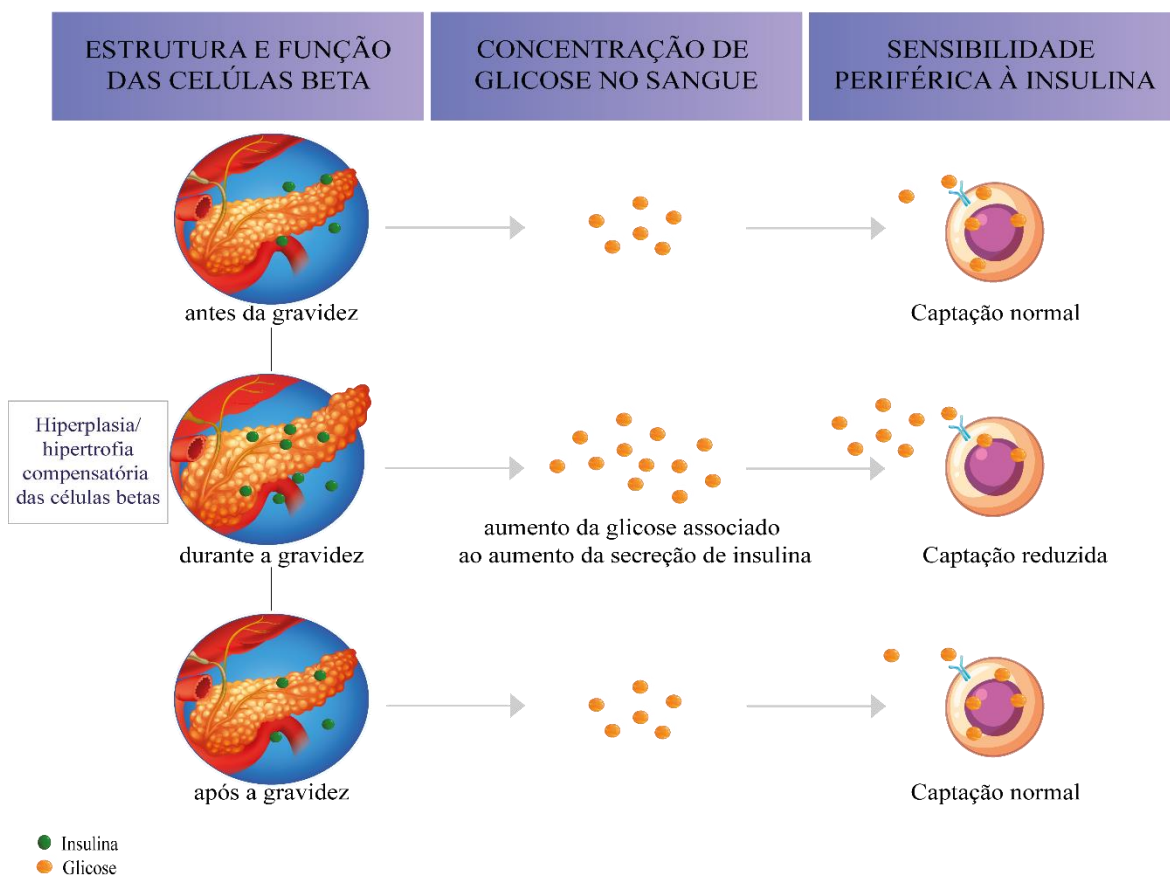
intervenção adequada e rastreamento para comorbidades e complicações crônicas (ZHANG, CATALANO, 2021).

### 3. FISILOGIA DA GRAVIDEZ

#### 3.1 METABOLISMO MATERNO NA GRAVIDEZ SAUDÁVEL

Durante a gravidez saudável, o corpo da mãe passa por uma série de mudanças fisiológicas para atender às demandas do feto em crescimento, as quais incluem adaptações nos sistemas cardiovascular, renal, hematológico, respiratório e metabólico. Uma importante adaptação metabólica está na sensibilidade à insulina (Figura 2) (PLOWS, *et al.*, 2018).

**Figura 2** - Células beta, glicose no sangue e sensibilidade à insulina durante a gravidez.  
GRAVIDEZ NORMAL



Fonte: Adaptado de PLOWS, *et al.*, 2018

Embora o início da gravidez seja um período de relativa sensibilidade à insulina, essa sensibilidade diminui acentuadamente no segundo e no início do terceiro trimestre da

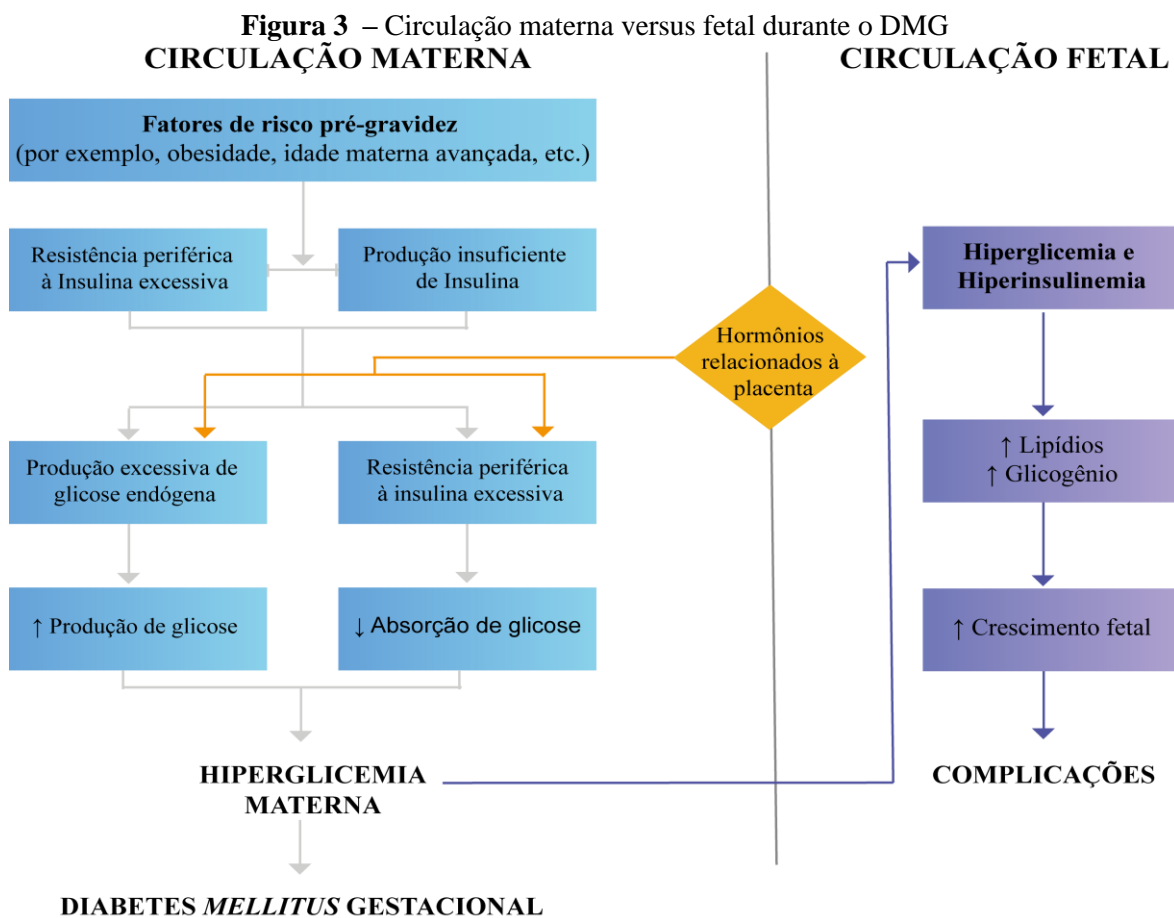
gravidez (CATALANO, *et al.*, 1999; BLEICHER, 1964; EGAN, DOW, VELLA, 2020). Tal fato resulta em redução da captação de glicose dependente de insulina nos músculos e tecido adiposo e serve como uma adaptação fisiológica materna para preservar carboidratos para o feto em desenvolvimento (SIVAN, BODEN, 2003; EGAN, DOW, VELLA, 2020).

À medida que a gravidez progride, uma “onda” de hormônios locais e placentários, incluindo estrogênio, progesterona, leptina, cortisol, hormônio lactogênio placentário e hormônio de crescimento placentário promovem um estado de resistência à insulina a partir do segundo trimestre e progride durante o terceiro trimestre (CATALANO, *et al.*, 1991; PLOWS, *et al.*, 2018; ALFADHLI, 2015) para aumentar o suprimento de glicose do feto (CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021). Como resultado, a glicose no sangue é ligeiramente elevada, e essa glicose é prontamente transportada através da placenta para nutrir o feto em crescimento (PHELPS, METZGER, FREINKEL, 1981; PLOWS, *et al.*, 2018).

Em resposta a essa resistência à insulina da segunda metade da gestação, as células betas pancreáticas aumentam a secreção de insulina para que a homeostase da glicose seja mantida (FU, RETNAKARAN, 2022). Evidências sugerem que, para manter a homeostase da glicose, pode ocorrer hipertrofia e hiperplasia das células beta pancreáticas, bem como aumento da secreção de insulina estimulada pela glicose (PARSONS, BRELJE, SORENSON, 1992; BUTLER, *et al.*, 2010; PLOWS, *et al.*, 2018; CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021).

Na parte final da gravidez, o feto desvia uma quantidade crescente de glicose materna para si mesmo, o que leva a uma diminuição nos níveis de glicose materna. A fim de manter o gradiente de concentração de glicose através da placenta entre a mãe e o feto, a resistência materna à insulina aumenta, assim como a produção hepática de glicose (BAEYENS, *et al.*, 2016). Por sua vez, as células beta aumentam a secreção de insulina para evitar a entrega excessiva de glicose ao feto (LENDE, RIJHSINGHANI, 2020).

A resistência materna à insulina é um fenômeno fisiológico que se desenvolve para manter o suprimento de energia fetal durante toda a gestação. Embora essa adaptação metabólica seja branda na maioria dos casos, algumas mulheres desenvolvem DMG (Figura 3) (SCHLIEFSTEINER, *et al.*, 2017; CHOUDHURY, RAJESWARI, 2021).

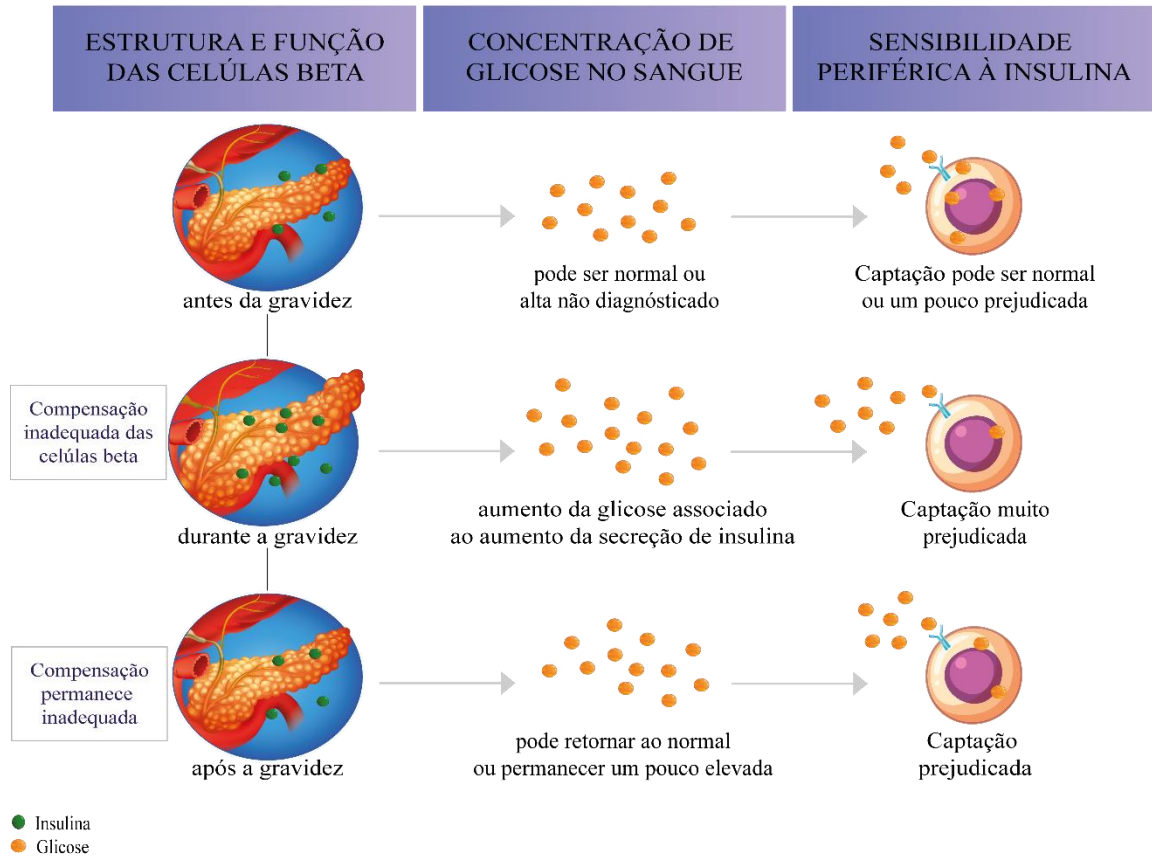


Fonte: Adaptado de MCINTYRE, *et al.*, 2019

### 3.2 METABOLISMO MATERNO NO DMG

A fisiopatologia do DMG não é totalmente compreendida, mas tem sido associada a desequilíbrios hormonais que afetam a sensibilidade à insulina e disfunção das células beta pancreáticas (Figura 4) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014; FILARDI, *et al.*, 2020).

**Figura 4 -** Esquematização da fisiopatologia no DMG.  
GRAVIDEZ COM DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL



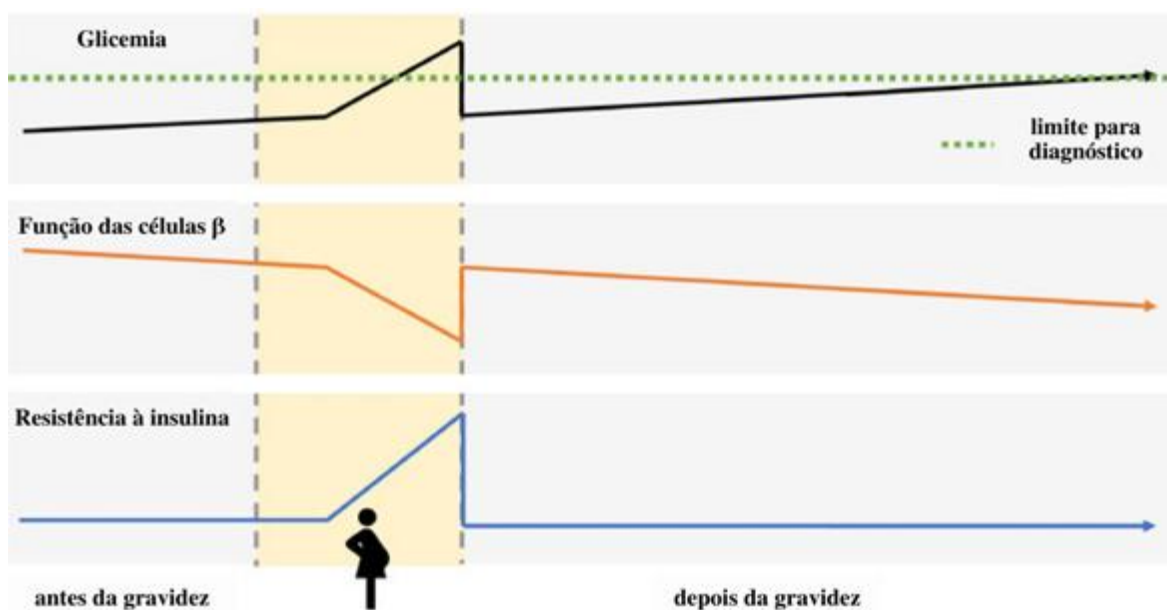
Fonte: Adaptado de PLOWS, *et al.*, 2018

No DMG, a disfunção das células beta é exacerbada pela resistência à insulina (PLOWS, *et al.*, 2018), como consequência do comprometimento da sinalização periférica da insulina (FILARDI, *et al.*, 2020), que resulta em diminuição da captação de glicose, aumento da gliconeogênese hepática e hiperglicemia materna (BARBOUR, *et al.*, 2007; SWEETING, *et al.*, 2022).

Quando o controle glicêmico materno é prejudicado ocorre a hiperglicemia materna e parte dessa glicose atravessa a placenta. Assim, no segundo trimestre, o pâncreas fetal, que agora é capaz de secretar insulina, começa a responder à hiperglicemia e a secretar insulina de forma autônoma, independentemente da estimulação da glicose. Esta combinação de hiperinsulinemia (sendo a insulina um hormônio anabólico importante) e hiperglicemia (sendo a glicose um combustível anabólico importante) leva a um aumento nas reservas de gordura e proteína do feto (KAMANA, SHAKYA, ZHANG, 2015).

Uma vez que começar a disfunção das células beta, um ciclo vicioso de hiperglicemia, resistência à insulina e mais disfunção das células beta é acionado (PLOWS, *et al.*, 2018). Embora a hiperglicemia normalmente se resolva no pós-parto com a redução da resistência à insulina da gravidez, a piora progressiva da função das células beta nos anos seguintes medeia os riscos elevados de desenvolver pré-diabetes e DM2 nesta população de pacientes (Figura 5) (RETNAKARAN, *et al.*, 2010a; RETNAKARAN, *et al.*, 2010b; XIANG, *et al.*, 2010; KRAMER, *et al.*, 2014; FU, RETNAKARAN, 2022).

**Figura 5** - Resistência à insulina, função das células beta e glicemia durante o DMG.



Fonte: Adaptado de FU, RETNAKARAN, 2022.

No início da gestação a sensibilidade a insulina permanece inalterada, enquanto que a secreção de insulina aumenta. Contudo, por volta da vigésima semana de gestação, a sensibilidade à insulina diminui progressivamente e é ainda mais baixa no terceiro trimestre. Geralmente, após o nascimento, os níveis elevados de glicemia associados ao DMG geralmente voltam ao normal conforme ilustrado na Figura 6 (ALFADHLI, 2015; PLOWS, *et al.*, 2018).



**Figura 6** - Alterações glicêmicas ao longo da gravidez.

Fonte: Adaptado de ALFADHLI, 2015; PLOWS, *et al.*, 2018

Os mecanismos subjacentes à disfunção das células beta não foram totalmente descobertos, mas provavelmente se sobrepõem aos descritos para DM2. Em grande parte, foram descritas alterações em cada etapa da síntese ou secreção de insulina, e a disfunção das células beta é desencadeada por hiperglicemia e hiperlipidemia (DURNWALD, 2015). Além disso, vários órgãos e sistemas adicionais contribuem ou são afetados pelo DMG, inclusive o cérebro, tecido adiposo, fígado, músculo e placenta conforme resumido na Quadro 1 (PLOWS, *et al.*, 2018; BERBEROGLU, 2019).

**Quadro 1** - Possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia do DMG.

 <b>PÂNCREAS</b>	Disfunção das células beta pancreática Hiperglicemia
 <b>CÉREBRO</b>	↑ Appetite ↓ Energia gasta
 <b>TECIDO MUSCULAR</b>	Resistência à insulina Deposição de gordura ectópica ↓ Função mitocôndria ↑ ROS
 <b>INTESTINO</b>	Alteração do microbioma
 <b>PLACENTA</b>	Resistência à insulina ↑ Leptina da placenta ↑ Citocinas pró-inflamatórias ↑ Transporte da placenta ↑ Crescimento fetal ↑ Linfócitos T helper 17
 <b>TECIDO ADIPOSEO</b>	Resistência à insulina ↓ Expansibilidade ↑ Lipólise ↑ Ácidos graxos livres ↑ Leptina ↑ Macrófagos M1, linfócitos T helper 1 e T citotóxicos. ↓ Adiponectina, IL-10 ↑ Citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6) ↑ Hipertrofia e morte de adipócitos ↑ Lipotoxicidade
 <b>FÍGADO</b>	Resistência à insulina ↑ Gluconeogênese Deposição de gordura ectópica ↑ ROS (espécie reativas de oxigênio)

Fonte: Adaptado de PLOWS, *et al.*, 2018; BERBEROGLU, 2019. IFN- $\gamma$ , Interferon- $\gamma$ ; ROS: Espécie reativas de oxigênio; IL, Interleucina; TNF- $\alpha$ , Fator de necrose tumoral  $\alpha$ .

### 3.3 PAPEL DO TECIDO ADIPOSO NO DMG

A ativação excessiva do tecido adiposo desempenha um papel importante na patogênese do DMG, pois é no tecido adiposo que se inicia um processo inflamatório (RUSZALA, *et al.*, 2021). A hiperinsulinemia é um fator importante que afeta o crescimento da gordura corporal em mulheres grávidas. Consequentemente, uma massa corporal excessiva acelera o desenvolvimento de DMG. O tecido adiposo é uma fonte de monócitos e macrófagos que produzem fatores inflamatórios (GAO, *et al.*, 2016).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) tem atividade pró-apoptótica, promove diferenciação e recrutamento celular. O TNF- $\alpha$  também estimula a síntese de prostaglandinas e inicia o estresse oxidativo. Um dos papéis centrais desta citocina é o enfraquecimento da expressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT 4) no tecido adiposo, músculos esquelético e cardíaco supõe-se que mais TNF- $\alpha$  seja secretado pela placenta do que pelo tecido adiposo (XU, *et al.*, 2014; GAO, *et al.*, 2016).

A obesidade pré-gestacional e o ganho de peso excessivo durante a gravidez parecem ser as principais causas de DMG. O tecido adiposo é capaz de secretar hormônios, ou seja, adipocinas, que podem contribuir para a resistência à insulina. Um “hormônio da saciedade” chamado leptina prejudica o transporte de glicose dependente de insulina para os adipócitos. Durante a gravidez, os níveis de leptina aumentam porque a leptina também é produzida pela placenta. Os efeitos da leptina placentária na mãe podem contribuir para as alterações mediadas pelo sistema endócrino no balanço energético, como a mobilização da gordura, o que poderia agravar ainda mais a resistência à insulina associada à gravidez e o início do DMG. Como órgão endócrino, a placenta secreta muitas citocinas e adipocinas, incluindo adiponectina, que medeiam o desenvolvimento e metabolismo materno (RUSZALA, *et al.*, 2021).

### 3.4 NOVOS POTENCIAIS MARCADORES NA PATOGÊNESE DO DMG

Além das já conhecidas moléculas com comprovada importância na patogênese do DMG, incluindo adiponectina e leptina, o papel potencial de algumas novas biomoléculas deve ser discutido (RUSZALA, *et al.*, 2021). As biomoléculas menos populares e menos conhecidas de interesse incluem: galectinas, GDF-15, quemerina, omentina-1, osteocalcina, resistina, visfatina, vaspina, irisina, apalina, FABP4, FGF21 e lipocalina-2. Recente revisão de Ruszala *et al.* (2021), sugere que altos níveis de FABP4; níveis elevados de uma forma

de osteocalcina (ucOC) e baixos níveis de irisina no soro de gestantes podem ser usados como marcadores preditivos no diagnóstico de DMG (Quadro 2).

**Quadro 2** - Novos potenciais marcadores e seu comportamento na patogênese do DMG em comparação com gravidez normal.

MARCADORES	DMG
Osteocalcina	↑
FABP4	↑
Irisina	↓

Fonte: Adaptado de Ruzsala, *et al.*, 2021. DMG, Diabetes *Mellitus* Gestacional; ↑, níveis elevados; ↓, níveis reduzidos.

#### 4. FATORES DE RISCO PARA DMG

Vários fatores de riscos associados ao DMG foram identificados (Quadro 2) (PLOWS, *et al.*, 2018; SWEETING, *et al.*, 2017; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022). Os principais fatores de riscos encontram-se na Quadro 3, os mais importantes incluem história familiar de DM2 ou DMG, principalmente nos parentes de primeiro grau, história prévia de DMG ou recém-nascido macrossômico, idade materna avançada e obesidade (DI-CIANNI, *et al.*, 2003; ŠIMJÁK, *et al.*, 2018).

Vários estudos associaram o aumento do risco de desenvolvimento do DMG com a vários grupos étnicos (NANDA, *et al.*, 2011; SWEETING *et al.*, 2017; MCINTYRE, *et al.*, 2019; PALATNIK, *et al.*, 2022), incluindo mulheres hispânicas, nativos americanos, afro-americanas e asiáticas, têm um risco maior de DMG em comparação com mulheres brancas não hispânicas (BERKOWITZ, *et al.*, 1992; SWEETING, *et al.*, 2017). Entretanto, Bolognani, Souza e Calderoni (2011) afirmam que, apesar de existirem dados na literatura que incluem a etnia como fator de risco, a população brasileira é extremamente miscigenada o que dificulta estabelecer uma relação entre a etnia e o DMG no Brasil (BOLOGNANI, SOUZA, CALDERON, 2011).

**Quadro 3** - Principais fatores de riscos para Diabetes *Mellitus* Gestacional.

- Idade materna avançada;
- Sobrepeso ou obesidade;
- Ganho excessivo de peso na gravidez atual;
- Presença de condições associadas a resistência insulínica:
  - *Acantosis nigricans*;
  - Obesidade central,
  - Hipertrigliceridemia,
  - Hipertensão arterial sistêmica;
  - Síndrome dos ovários policísticos;
- História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau;
- Crescimento fetal excessivo;
- Polidrâmnio;
- Hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual;
- Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição;
- Malformações; Morte fetal ou neonatal;
- Macrossomia prévia;
- DMG prévio;
- Hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 5,7\%$  no primeiro trimestre;
- Baixa estatura (inferior a 1,5m);
- Etnia;
- Polimorfismos genéticos.

Fonte: Adaptado de ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022a; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022.

Quando se trata de mulheres obesas ou com sobrepeso, a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda considerar um ou mais dos fatores de risco descritos no Quadro 4 durante triagem de diabetes pré-gestacional ou DMG (ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022a).

**Quadro 4** - Principais fatores de risco para desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* Gestacional para mulheres com sobrepeso ou obesas.

- Inatividade física;
- Parente de primeiro grau com diabetes;
- Raça ou etnia de alto risco;
- Ter dado à luz anteriormente um bebê pesando 4.000 gramas ou mais;
- Anteriormente diabetes gestacional, hipertensão;
- Nível de HDL menor que 35 mg/dL;
- Nível de triglicérido maior que 250 mg/dL;
- Mulheres com síndrome do ovário policístico;
- Hemoglobina A1c maior que 5,7% no primeiro trimestre;
- Teste de tolerância à glicose prejudicada;
- Glicose em jejum prejudicada;
- História de doença cardiovascular;
- Outras condições clínicas associadas à resistência à insulina;

Fonte: Adaptado de ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022a;

Outros fatores de risco para DMG incluem: Baixos níveis séricos de 25(OH) vitamina D (SADEGHIAN, *et al.*, 2020), idade de menarca antes de 11 anos (SUN, *et al.*, 2018), distúrbios do sono (XU, *et al.*, 2018), multiparidade (DI-CIANNI, *et al.*, 2003; CYPRYK, *et al.*, 2008; NICOLOSI, *et al.*, 2020), gravidez gemelar (RAUH-HAIN, *et al.*, 2009; DINHAM, *et al.*, 2016), macrossomia prévia (PETRY, 2010), história de complicações perinatais (CYPRYK, *et al.*, 2008), mãe pequena para idade gestacional (CYPRYK, *et al.*, 2008), inatividade física (SOLOMON, *et al.*, 1997; CHASAN-TABER, *et al.*, 2008; MOTTOLA, 2008), status socioeconômico (WAGNILD, POLLARD, 2021), dietas com baixo teor de fibras e alta carga glicêmica (ZHANG, *et al.*, 2006), maior ingestão de gordura na dieta e menor ingestão de carboidratos (MORISSET, *et al.*, 2010), medicamentos como glicocorticóides e agentes antipsicóticos (KUCUKGONCU, *et al.*, 2020; GALBALLY, *et al.*, 2020) e fatores genéticos (LOWE JR, *et al.*, 2016; RADHA, *et al.*, 2016; WANG, *et al.*, 2019).

## 5. COMPLICAÇÕES

O diabetes durante a gravidez causa interferências recorrentes tanto na saúde materna quanto no crescimento fetal (Figura 7) (SHEN, *et al.*, 2020).

O estudo HAPO mostrou que existem associações contínuas entre a glicemia materna e ambos (i) desfechos adversos (incluindo necessidade de cesariana primária, parto prematuro, distocia de ombro ou lesão no nascimento, pré-eclâmpsia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia neonatal e necessidade de cuidados intensivos neonatais) e (ii) consequências clínicas da glicemia materna que contribuem para essas associações - ou seja, supercrescimento fetal (ou seja, peso ao nascer acima do percentil 90) e hiperinsulinemia fetal (como evidenciado pelo soro do cordão umbilical C-peptídeo acima do percentil 90) (HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 2008).

**Figura 7** - O diabetes durante a gravidez causa interferências recorrentes tanto na saúde materna quanto no crescimento fetal.

	<p><b>GRAVIDEZ</b></p> <p>Pré-eclâmpsia; Hipertensão gestacional; Hidrânio; Obesidade; Surgimento ou agravamento de complicações crônicas.</p>	<p><b>PARTO</b></p> <p>Parto prematuro; Cesária; Infecção no trato urinário; Trauma durante o parto; Rasgos perineais; Hemorragia pós-parto; dificuldade em iniciar e/ou manter a amamentação; Depressão pré-natal,</p>	<p><b>A LONGO PRAZO</b></p> <p>Diabetes mellitus tipo 2; Síndrome metabólica; Dislipidemia; Hipertensão; Doença isquêmica do coração; Doença hepática gordurosa não alcoólica; Doença renal crônica; Câncer.</p>
	<p><b>GRAVIDEZ</b></p> <p>Malformações congênitas (overt diabetes); Natimortos; Corioamnionite; Asfixia ao nascimento; Nascimento prematuro; Morte neonatal; Macrossomia; Cardiomiopatia; Hiper-glicemia fetal; Polidrânio.</p>	<p><b>PARTO</b></p> <p>Grande para a idade gestacional; Trauma ao nascimento; Distocia do ombro; Fratura óssea; Lesão do plexo braquial; Hipoglicemia; Síndrome do desconforto respiratório; Taquipneia; Policitemia; Hiperbilirrubinemia; Hipocalcemia.</p>	<p><b>A LONGO PRAZO</b></p> <p>Obesidade/sobrepeso; Aumento da adiposidade abdominal; Síndrome metabólica; Resistência à insulina; Tolerância diminuída à glicose; Doença cardiovascular de início mais precoce; Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; Transtorno do espectro do autismo; Diabetes mellitus tipo 1 e 2; Diabetes mellitus gestacional; Hipertensão arterial sistêmica.</p>

FONTE: Adaptado de BASTIDAS, *et al.*, 2021; SWEETING, *et al.*, 2022.

O DM1 está associado a um risco duas a cinco vezes maior de complicações maiores, incluindo anomalia, natimorto e morte neonatal; e 50% dos bebês apresentam complicações como prematuridade, grandes para a idade gestacional e admissão em uma unidade de terapia

intensiva neonatal (EVERS, *et al.*, 2002; PERSSON, NORMAN, HANSON, 2009; MURPHY, *et al.*, 2017).

Mulheres com DM2 apresentam alterações menos dramáticas no metabolismo da glicose e são menos propensas a cetoacidose diabética e parto cesáreo em comparação com aquelas com DM1. No entanto, os dados são conflitantes em relação aos impactos da hiperglicemia sobre a prole, em especial sobre taxas de malformações congênitas e natimortos em comparação com aqueles com DM1 (BALSELLS, *et al.*, 2009; OWENS, *et al.*, 2015).

As mulheres com DMG também têm maior risco de pré-eclâmpsia, distúrbios hipertensivos da gravidez, aumento da taxa de parto cesáreo, crescimento fetal anormal, trauma do parto materno, doenças cardiovasculares na vida adulta nas mães e risco aumentado de macrosomia (HOPMANS, *et al.*, 2015; ZHU, ZHANG, 2016; MIRGHANIDIRAR e DOUPIS, 2017; MCINTYRE, *et al.*, 2019). Além do risco aumentado de desenvolver DM2 em 3 a 6 anos após a gravidez (SONG, *et al.*, 2018).

Filhos de mulheres com DMG apresentam risco aumentado de macrosomia, distócia de ombro, trauma de parto, problemas respiratórios e complicações metabólicas (hipoglicemia, hiperbilirrubinemia). Assim como é descrita maior prevalência de obesidade, DM2 e transtornos do espectro do autismo na infância e início da idade adulta nessa população (XIANG, *et al.*, 2015; FARRAR, *et al.*, 2016; ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022a).

## **6. TRIAGEM E DIAGNÓSTICO**

### **6.1 TRIAGEM**

Desde a descrição inicial do DMG em 1964 (O'SULLIVAN, MAHAN, 1964), há um debate contínuo sobre o protocolo de triagem adequado e identificação desta condição (RETNAKARAN, 2021). Estudos reconhecem que o início do diabetes gestacional pode ocorrer tão cedo quanto 16-20 semanas (CARPENTER, *et al.*, 2001; RISKIN-MASHIAH, *et al.*, 2009; SARAVANAN, 2020).

A triagem precoce e a implementação de medidas preventivas podem dar à unidade materno-fetal mais tempo para responder e evitar o aparecimento de alterações de



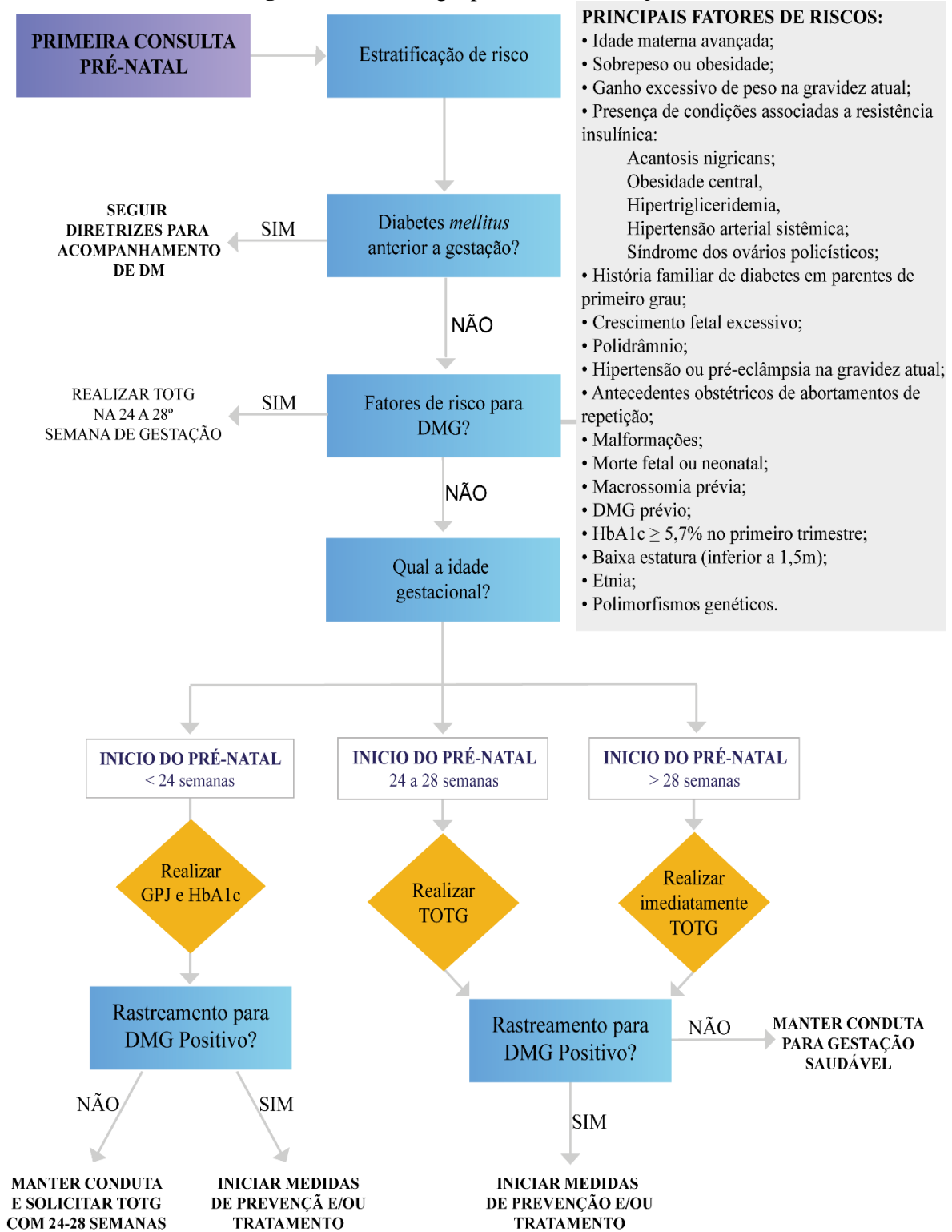
crescimento fetal (ZHANG, CATALANO, 2021). Os benefícios de uma intervenção precoce mostraram-se eficaz para reduzir a adiposidade neonatal, como o aconselhamento sobre alimentação saudável, implementação de atividade física com o intuito de diminuir o comportamento sedentário na 16ª semana de gestação (VAN POPPEL, *et al.*, 2019).

Dado o enorme impacto do DMG, é crucial estabelecer critérios diagnósticos adequados para prevenir complicações por meio do manejo adequado. Na prática clínica, o objetivo do rastreamento e diagnóstico do DMG é identificar mulheres em risco para um desfecho adverso da gravidez (MOON, JANG, 2022).

Os critérios da *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group* (IADPSG) são os mais recomendados e adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Federação Brasileira de Ginecologia e Obstétrica (FEBRASGO) e o Ministério da Saúde do Brasil (MS) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

A recomendação do Ministério da Saúde é que o rastreio de DMG deve ser feito na primeira consulta do pré-natal a partir da glicemia plasmática de jejum e hemoglobina glicada (Fluxograma 2). A triagem para DG deve ser universal, ou seja, todas as mulheres devem realizar a glicemia de jejum e hemoglobina glicada (até 20 semanas de idade gestacional) para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação (NEGRATO et al 2010; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019).

**Fluxograma 2 – Estratégia para rastreamento para DMG**



Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019; ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. TOTG, Teste Oral de Tolerância Glicose; GPJ, Glicemia Plasmática de Jejum; DMG, Diabetes Mellitus Gestacional; HbA1c, Hemoglobina Glicada.

A proposta para o diagnóstico de DMG no Brasil considera 4 pontos relevantes para o diagnóstico: fatores clínicos de risco, diagnóstico universal, teste com melhor sensibilidade/especificidade, viabilidade financeira e disponibilidade técnica do teste proposto (Figura 8) (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019).

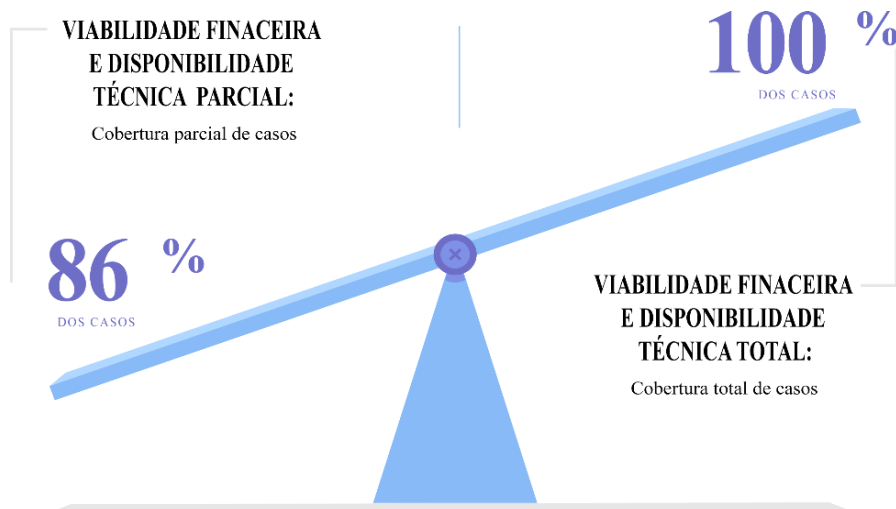
**Figura 8 - Proposta para o diagnóstico de DMG no Brasil.**



Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019

Tal proposta de diagnóstico para DMG, elaborada pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), também leva em consideração a adaptabilidade do sistema de testagem segundo a viabilidade técnica e financeira de cada localidade. Devido às especificidades do Brasil, duas estratégias de diagnóstico de DMG foram elaboradas para nossa população e, assim, alcançar a maior cobertura possível e, dessa forma, diminuir a iniquidade de acesso (Figura 9) (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019).

**Figura 9** - Estimativa de casos detectados segundo diferentes estratégias de viabilidade financeira e disponibilidade.



Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019.

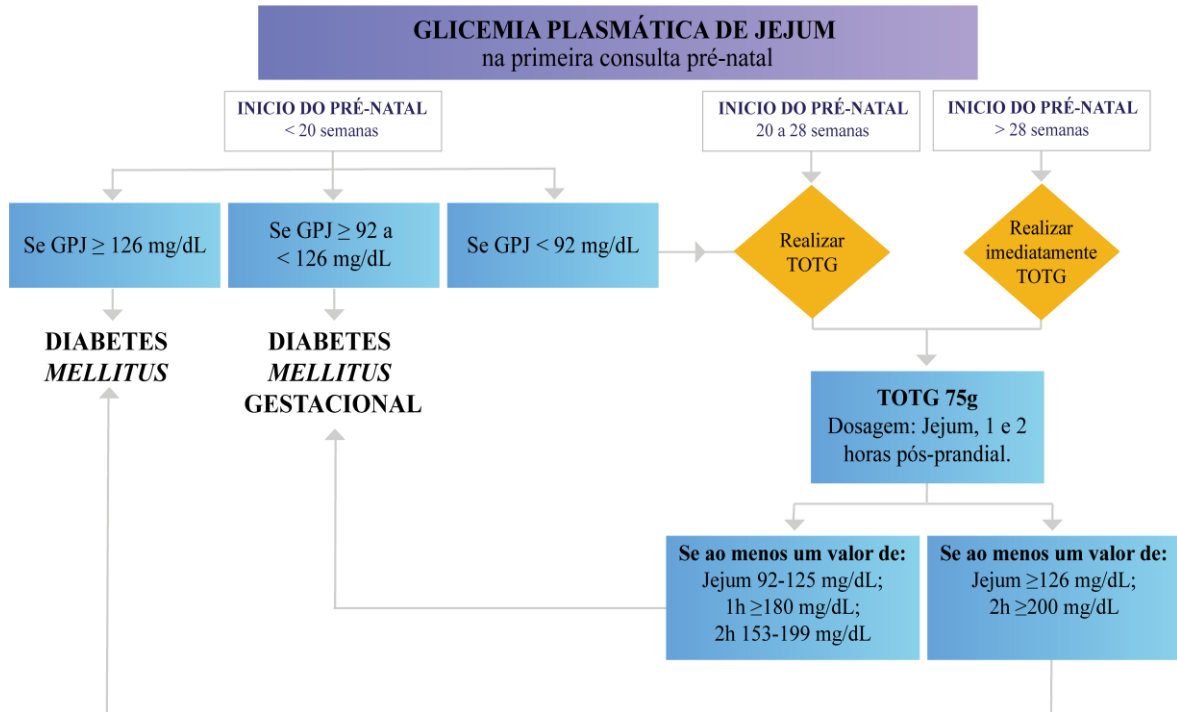
## 6.2 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DMG EM SITUAÇÕES DE VIABILIDADE FINANCEIRA E DISPONIBILIDADE TÉCNICA TOTAL

Em situações de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total, deve-se realizar a glicemia de jejum (até 20 semanas de idade gestacional) para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação. Caso a glicemia de jejum apresente valores inferiores a 92 mg/dL, deve-se realizar o TOTG com 75 g de glicose de 24 a 28 semanas. Se o início do pré-natal for tardio, deve-se realizar o TOTG visando ao diagnóstico com a maior brevidade possível. Estima-se que, assim, sejam detectados 100% dos casos (Fluxograma 3) (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019).

**Fluxograma 3 - Diagnóstico do DMG no Brasil, em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica total.**

**DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NO BRASIL**

Em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total



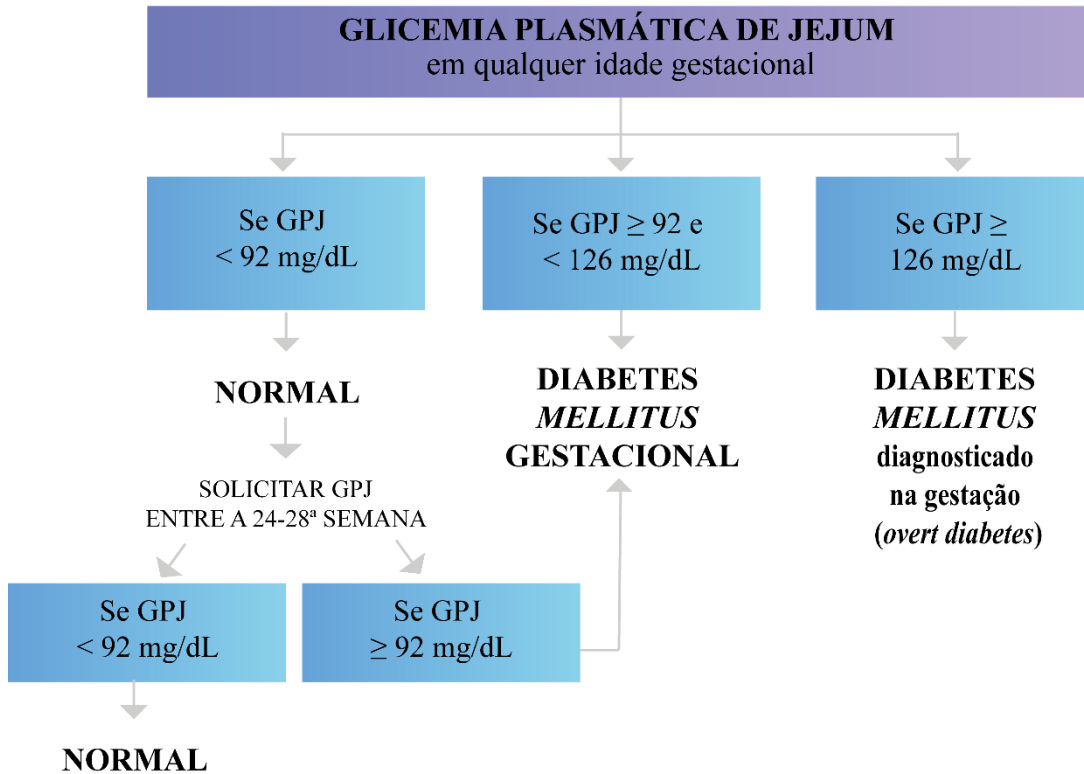
Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. GPJ, Glicemia plasmática de jejum; TOTG, Teste Oral de Tolerância à Glicose.

### 6.3 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DMG EM SITUAÇÕES DE VIABILIDADE FINANCEIRA E DISPONIBILIDADE TÉCNICA PARCIAL

Em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial, deve-se realizar a glicemia de jejum no início do pré-natal para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação e, caso o resultado do exame apresente valores inferiores a 92 mg/dL, antes de 24 semanas de idade gestacional, deve-se repetir a glicemia de jejum de 24 a 28 semanas. Estima-se que, assim, sejam detectados 86% dos casos (Fluxograma 4) (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019).

**Fluxograma 4** - Diagnóstico do DMG no Brasil, em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial.

**DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NO BRASIL**  
Em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica parcial



Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. GPJ, Glicemia plasmática de jejum.

#### 6.4 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DMG APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA (CB)

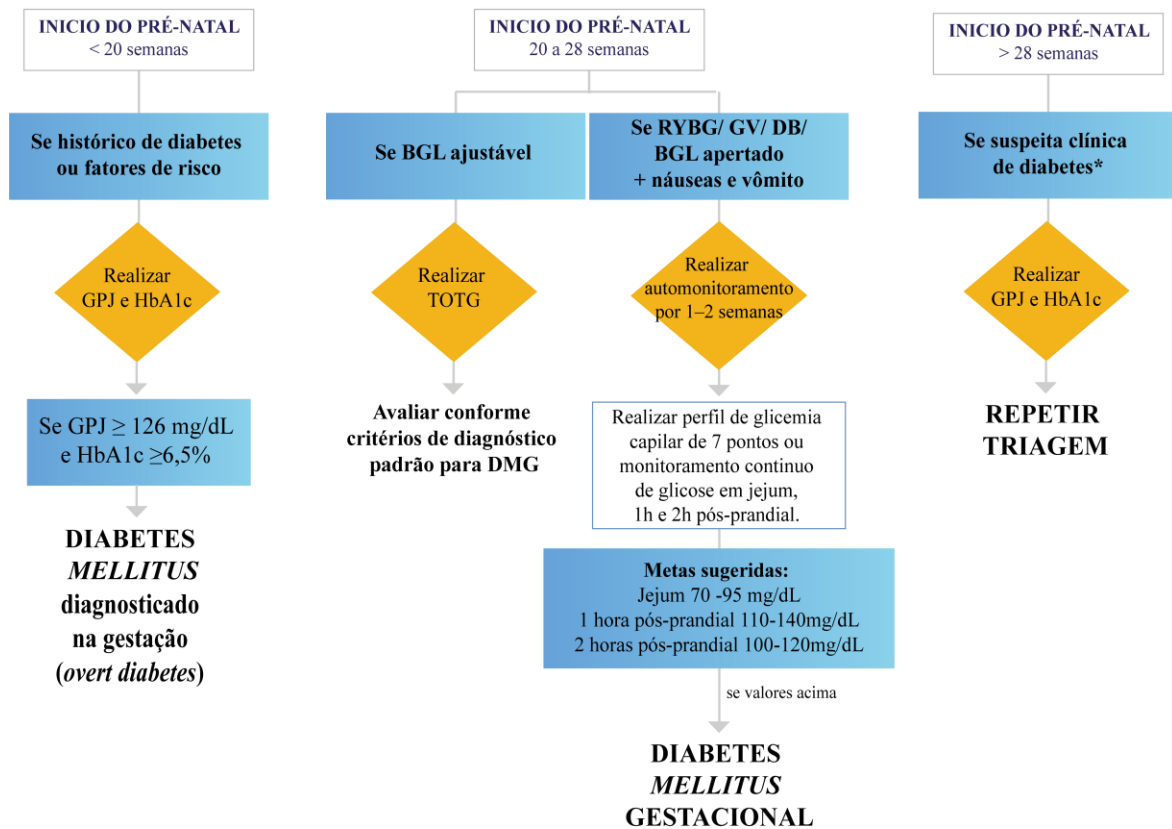
Não há diretrizes específicas sobre rastreamento de DMG em mulheres com histórico de cirurgia bariátrica (Fluxograma 5). O teste padrão para o diagnóstico de DMG é o TOTG, mas geralmente não é bem tolerado em pacientes de cirurgia bariátrica. Estudo avaliou a tolerância do TOTG em 128 pacientes de cirurgia bariátrica, dos quais 30% eram gestantes, mostrou eventos adversos em 65%, sendo as mais comuns náuseas (38%), tontura (30%), fraqueza (26%) e diarreia (23%) (ANDRADE, *et al.*, 2016).

A despeito de poucos estudos, acredita-se que durante a gravidez, as mulheres com história de CB devem ser rotineiramente rastreadas para DMG (ADAM, *et al.*, 2017; SHAW, *et al.*, 2019). Portanto, recomenda-se primeiro rastrear diabetes evidente na primeira consulta pré-natal antes de 20 semanas, medindo a glicemia de jejum (8 a 12 horas) ou hemoglobina glicada (HbA1c) (BENHALIMA, *et al.*, 2018). Como faltam dados sobre

os valores de corte durante a gravidez após a cirurgia bariátrica, Shawe *et al.* (2019), recomenda o uso da diretriz da *American Diabetes Association* (ADA) para diagnóstico de DM2. Tratar como DM2 se HbA1c  $\geq 6,5\%$  e/ou Glicose plasmática de jejum  $\geq 126\text{mg/dL}$  (7,0 mmol/L) (SHAWE, *et al.*, 2019).

**Fluxograma 5** - Diagnóstico do DMG em mulheres que realizaram cirurgia bariátrica.

### DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA



\* Exemplo: Evidência de excesso de crescimento ou adiposidade fetal no exame de crescimento

Fonte: Adaptado de QUEENSLAND CLINICAL GUIDELINES, 2022. BGL, Banda gástrica laparoscópica; RyBG, *Bypass* gástrico em Y de Roux; GV, Gastrectomia vertical; DB, Derivação biliopancreática; GPJ, Glicemia plasmática de jejum; HbA1C: Hemoglobina glicada; TOTG, Teste oral de tolerância à glicose.

O TOTG é apropriado para mulheres com Banda Gástrica Ajustável (BGA) e pode ser usado para rastrear DMG entre 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semanas de gestação. No entanto, dadas as alterações fisiológicas associadas ao *Bypass gástrico em Y de Roux* (RYGB), Gastrectomia Vertical e Derivação biliopancreática, existem preocupações válidas com relação à tolerabilidade (dumping) e precisão do TOTG nessas mulheres (ADAM, *et al.*, 2017; GÖBL, *et al.*, 2017; SHAWE, *et al.*, 2019). Estudos sugeriram que o uso de um perfil de glicemia

capilar de sete pontos ou monitoramento contínuo de glicose (CGM) por 1 a 2 semanas entre as 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semanas, é o método mais apropriado para triagem de DMG nessas mulheres (SHAWE, *et al.*, 2019).

Benhalma *et al.* (2018) sugere que para as metas glicêmicas de diagnósticos e de intervenção, seja utilizado os mesmos alvos para o tratamento do DMG conforme recomendado pela ADA (2022b) (BENHALIMA, *et al.*, 2018; ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022a). As metas recomendadas pela ADA são as seguintes: Glicose em jejum 70–95 mg/dL (3,9–5,3 mmol/L) e qualquer um; Glicose pós-prandial de uma hora 110–140 mg/dL (6,1–7,8 mmol/L) ou; Glicose pós-prandial de duas horas 100–120 mg/dL (5,6–6,7 mmol/L) (ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022b).

Monitoramento contínuo de glicose (CGM) e exames de sangue capilar ainda não demonstraram um impacto favorável nos resultados da gravidez. No entanto, as medições de glicemia capilar podem atualmente ser a alternativa mais aceitável ao TOTG para triagem na gravidez após cirurgia bariátrica (ADAM, *et al.*, 2017).

Se após 28<sup>a</sup> semanas evidência de excesso de crescimento e/ou adiposidade fetal no exame de crescimento, repetir novamente o teste de rastreio (QUEENSLAND CLINICAL GUIDELINES, 2022). Mais pesquisas são necessárias para definir melhor a disglucemia em uma gravidez após a cirurgia bariátrica (BENHALIMA, *et al.*, 2018).

## **6.5 OUTROS TESTES LABORATORIAIS NA INVESTIGAÇÃO DO DMG**

Apesar das variações mundiais de processos e critérios, o TOTG é considerado o “padrão ouro” no diagnóstico de DMG (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014), contudo existem várias limitações práticas, incluindo a necessidade de testar pacientes em jejum, amostragem de sangue repetida e baixa tolerabilidade por muitas mulheres grávidas (PUNNOSE, *et al.*, 2020).

Para diminuir o número de TOTGs realizados para o diagnóstico de DMG, testes de triagem alternativos, como glicose plasmática de jejum (GPJ), hemoglobina glicada (HbA1c) e albumina glicada foram propostos por alguns pesquisadores (AGARWAL, *et al.*, 2001; SEVKET, *et al.*, 2014; AGARWAL, *et al.*, 2018).



### 6.5.1 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO COM BASE NA HEMOGLOBINA GLICADA

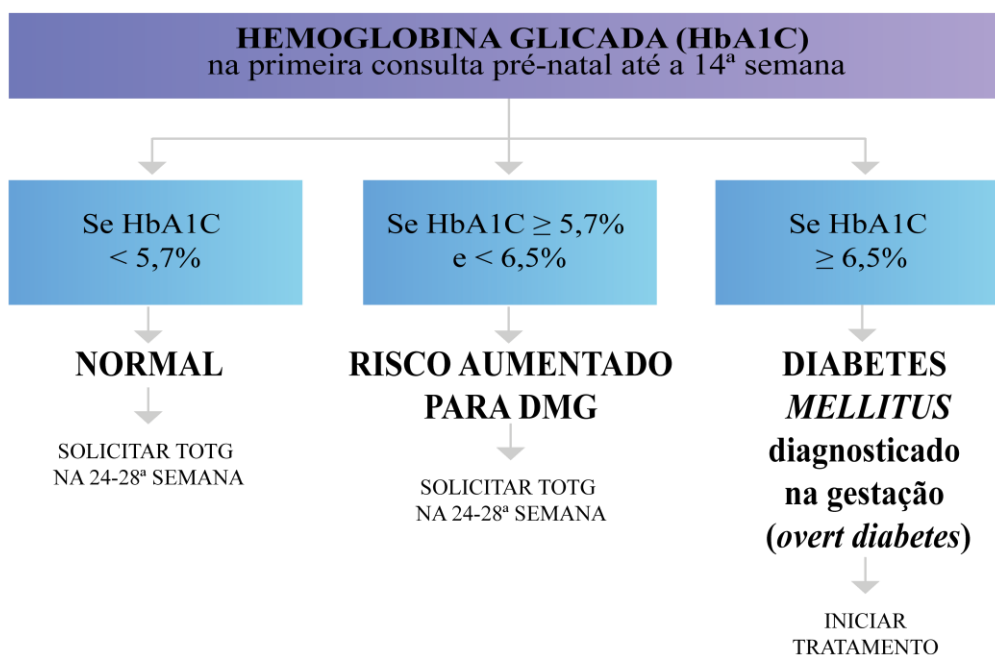
A medição de HbA1c tem vantagens em relação ao TOTG, como exigir uma única amostra sem jejum, ter maior estabilidade pré-analítica e reprodutibilidade e não mostrar interferência de condições estressantes agudas (PUNNOSE, et al., 2020). A precisão do HbA1c como um teste de triagem para DMG foi extensivamente estudado nas últimas três décadas, mas os resultados ainda são inconclusivos (AGARWAL, et al., 2005; RAJPUT, et al., 2012; MOSES, 2012; KHALAFALLAH, et al., 2016).

A SBD (2022) recomenda que na primeira consulta pré-natal de gestantes sem conhecimento prévio de DM a solicitação adicional da hemoglobina glicada (HbA1c) pode ser considerada com o objetivo de diagnosticar DM (*overt diabetes*) ou detectar risco de desenvolver DMG (Fluxograma 6). Portanto, mulheres com HbA1c > 6,5% na primeira consulta pré-natal fossem diagnosticadas com DM diagnosticado na gestação (*overt diabetes*), mulheres com HbA1c  $\geq$  5,6% e < 6,5% fossem diagnosticadas com DMG (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL, 2010; ZAJDENVERG, et al., 2022).

Entretanto, como a hemoglobina glicada tem menor sensibilidade na gestação o seu uso como rastreamento não é recomendado amplamente (HOLLANDER, PAARLBERG, HUISJES, 2007; SIRICHAROENTHAI, PHUPONG, 2020).

Acreditamos, que em ambas situações, tanto de viabilidade parcial (TOTG não esteja disponível), ou viabilidade total, a HBA1C possa ser utilizada como exame complementar, desde que o método deste teste seja certificado segundo o *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSSP), e padronizado para o ensaio *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT).

**Fluxograma 6 - Interpretação da Hemoglobina glicada na primeira consulta pré-natal.**  
**INTERPRETAÇÃO DA HbA1C NA PRIMEIRA CONSULTA PRÉ-NATAL**



Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. HbA1c, hemoglobina glicada; DMG, Diabetes *mellitus* gestacional.

### 6.5.2 ALBUMINA GLICADA

A frutossamina (1-amino-1-desoxi frutose), é uma cetoamina estável, formada pela reação entre a glicose e o grupo amino da proteína (predominantemente albumina, mas também incluindo globulinas e lipoproteína) (GOUNDEN, NGU, *et al.*, 2021).

A Albumina Glicada (AG) é uma das frutossaminas com a vantagem de não ser influenciada pela concentração de outras proteínas séricas uma vez que é específica para as taxas de glicação da albumina. Comparada à HbA1c a AG não é afetada pela presença de processos hemolíticos e hemoglobina anormal (FREEDMAN, *et al.*, 2010; SANY, ELSHAHAWY, ANWAR, 2013).

A medição AG fornece informações sobre o controle da glicose nas 2-3 semanas anteriores. Outra diferença importante com a HbA1c é a taxa de glicação não enzimática da albumina, que é aproximadamente 9 a 10 vezes maior que a da HbA1c (GINGRAS, *et al.*, 2018).

Além disso, em condições como anemia, gravidez, hiperglicemia pós-prandial e DM utilizando insulina, a AG parece ser um melhor marcador glicêmico que a HbA1c e é

especialmente indicada para pacientes com diabetes em hemodiálise (FREEDMAN, *et al.*, 2010; SANY, ELSHAHAWY, ANWAR, 2013).

Xiong, *et al.* (2021), publicou revisão sistemática com três estudos sobre DMG (n=894) e meta-análise de 16 estudos com pacientes não-DMG, compreendendo uma amostra total de 12.876. Os valores médios de corte de AG relatados para diagnóstico de DMG foram muito menores do que para aqueles para não-DMG. Diagnosticando DM por meio de AG com cut-off de 14,0% teve uma sensibilidade 0,766 (IC 95%: 0,539, 0,901), especificidade de 0,687 (IC 95%: 0,364, 0,894). Portanto, a AG pode ser utilizada como um teste adicional, mas não é recomendada como alternativa para HbA1c ou TOTG.

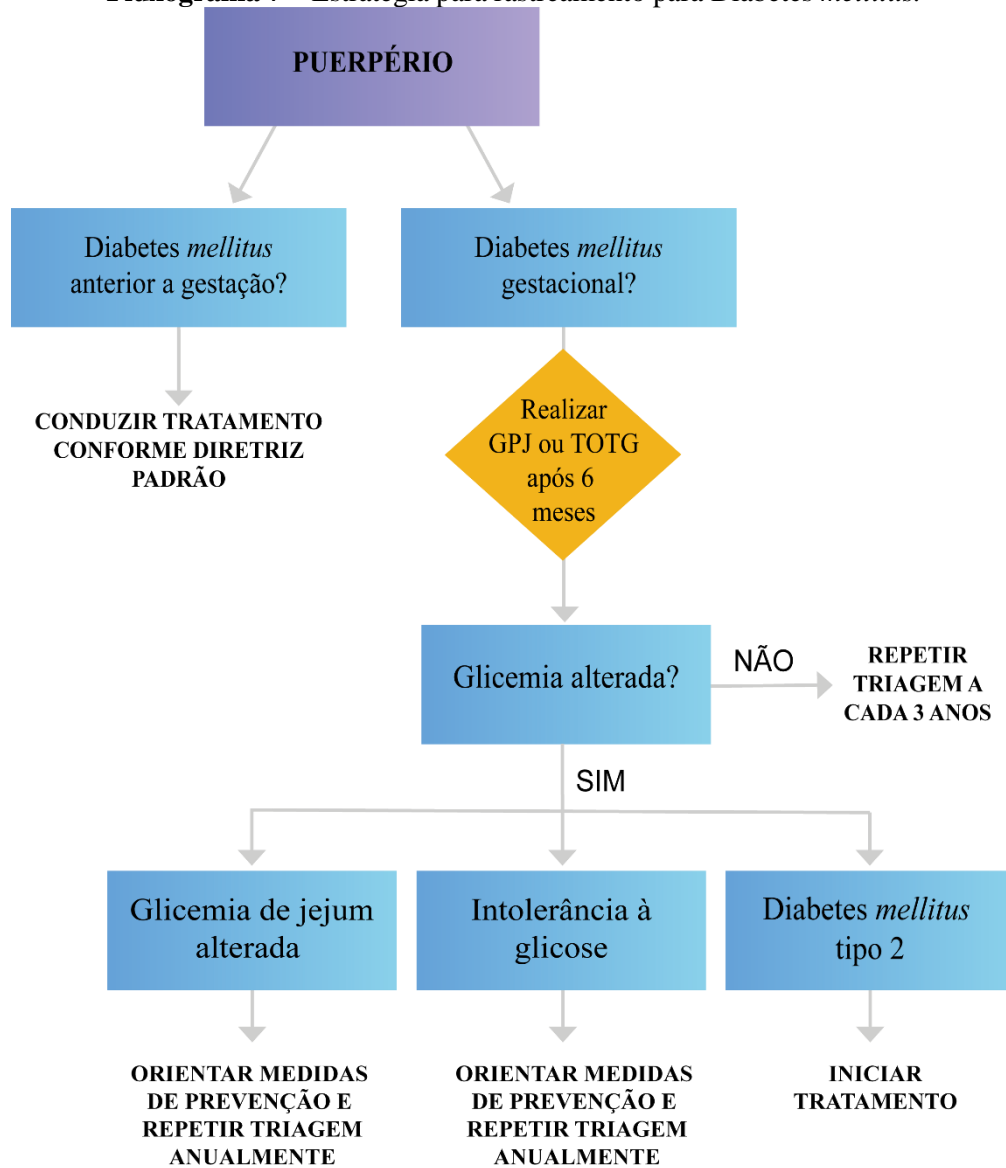
### **6.5.3 mi-RNA**

Uma ligação concebível entre os miRNAs circulantes, miRNAs placentário e disfunção das células  $\beta$  pancreáticas maternas no DMG tem sido descrita (LIU, *et al.*, 2021). Embora vários miRs tenham sido detectados no primeiro trimestre de gravidez, nota-se que a coleta de amostras para análise de miRNA, na maioria dos estudos revisados por Liu, *et al.* (2021), foram restritas ao final do segundo trimestre de gestação. Assim, ainda existe uma carência de evidências sobre miRNAs no DMG.

## **7. AVALIAÇÃO LABORATÓRIAL DE DIABETES MELLITUS NO PÓS-PARTO**

A incidência de DM entre mulheres com história prévia de DMG varia de 3 a 65%. É de suma importância a sensibilização dos profissionais de saúde sobre a necessidade de se realizar a reclassificação pós-natal das mulheres que apresentaram quadro de DMG. A reclassificação deve ser feita, idealmente, seis semanas após o parto para todas as mulheres que tiveram DMG, utilizando-se os critérios padronizados para a população de não gestantes (Fluxograma 7, 8 e 9) (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019).

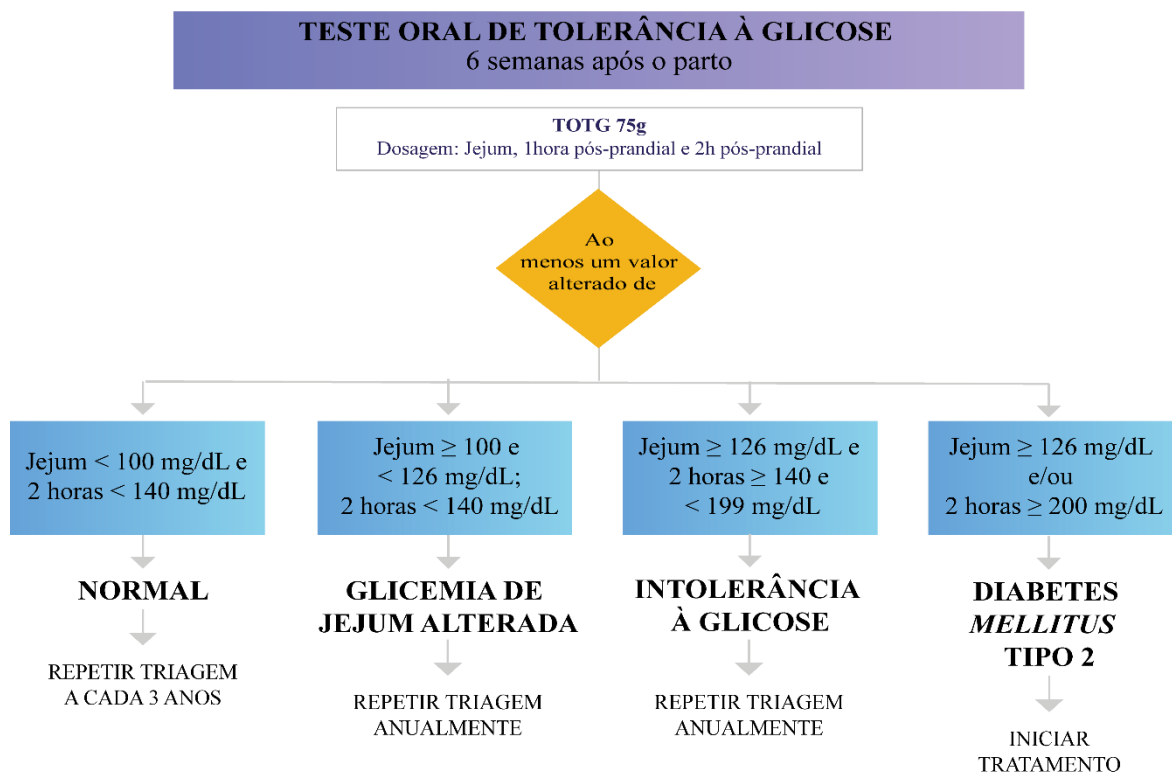
**Fluxograma 7** – Estratégia para rastreamento para Diabetes *mellitus*.



Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019. GPJ, Glicemia plasmática de jejum; TOTG, Teste Oral de Tolerância à Glicose.

**Fluxograma 8** - Diagnóstico de diabetes *mellitus*, glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total.

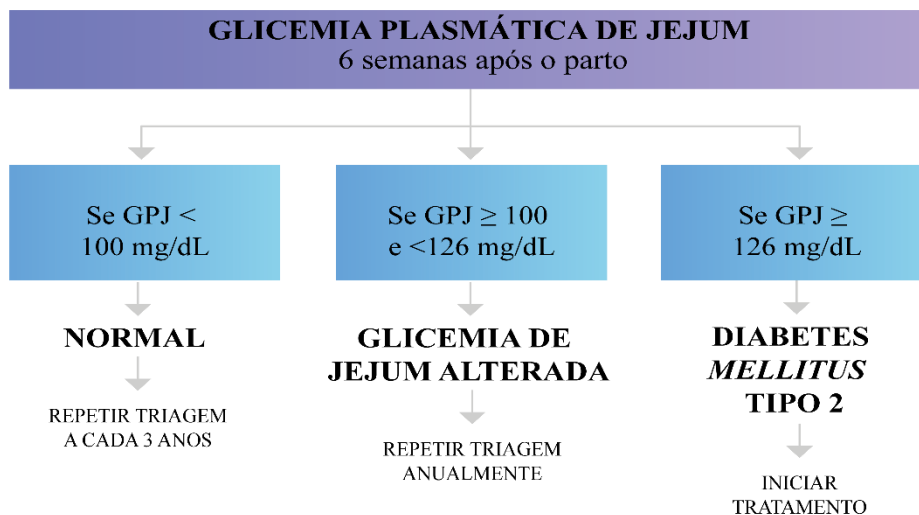
**DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS NO PUERPÉRIO**  
Em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total



Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019. TOTG, Teste Oral de Tolerância à Glicose.

**Fluxograma 9** - Diagnóstico de diabetes mellitus e glicemia de jejum alterada em situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial.

**DIAGNÓSTICO DO DIABETES *MELLITUS* NO PUERPÉRIO**  
Em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica parcial

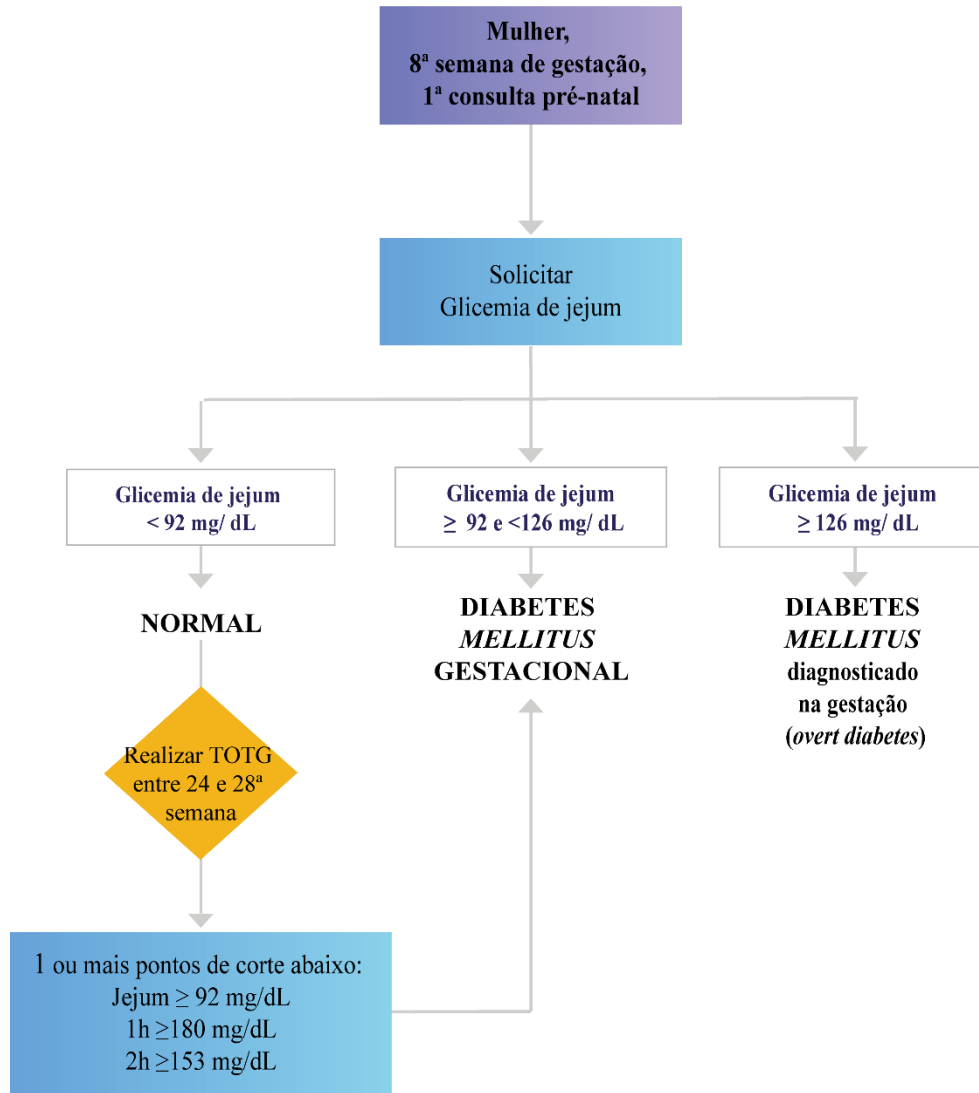


Fonte: Adaptado de FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2019. GPJ, Glicemia plasmática de jejum.

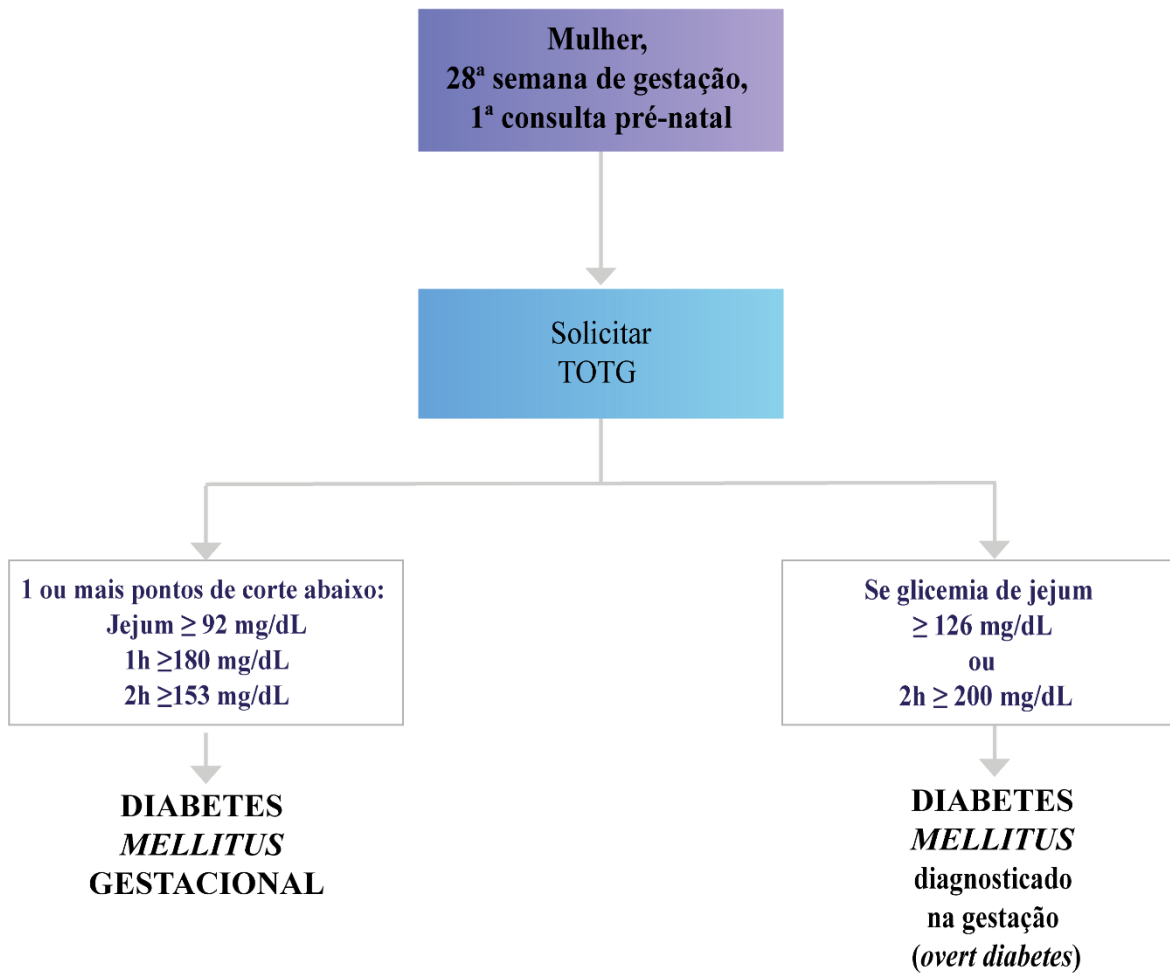
O TOTG é recomendado acima da HbA1C no pós-parto porque a HbA1C pode ser persistentemente impactada (reduzida) pelo aumento do volume de glóbulos vermelhos relacionado à gravidez, pela perda de sangue no parto ou pelo perfil de glicose dos 3 meses anteriores. TOTG é mais sensível na detecção de intolerância à glicose, incluindo pré-diabetes e diabetes. Mulheres em idade reprodutiva com pré-diabetes podem desenvolver DM2 na próxima gravidez e precisarão de avaliação pré-concepcional (ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2022b).

## 8. EXEMPLOS PRÁTICOS DE DIAGNÓSTICO DE DMG

**Fluxograma 10** - Rastreamento e diagnóstico de DMG em mulher na 8ª semana de gestação.



Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. TOTG, teste oral de tolerância à glicose.

**Fluxograma 11** - Rastreamento e diagnóstico de DMG em mulher na 28ª semana de gestação.

Fonte: Adaptado de ZAJDENVERG, *et al.*, 2022. TOTG, teste oral de tolerância à glicose.



## 9. REFERÊNCIA

ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, v. 45, n. (Supplement\_1), p. s232-s243, 2022b.

ADA PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. 1, p. S17-S38, 2022a.

ADAM, S. et al. Pregnancy after bariatric surgery: screening for gestational diabetes. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 356, p. j533, 2017.

AGARWAL, M.M. et al. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycosylated proteins. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 51, n. 1, p. 67-73, 2001.

AGARWAL, M.M. et al. Gestational Diabetes Mellitus: Using the Fasting Plasma Glucose Level to Simplify the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Diagnostic Algorithm in an Adult South Asian Population. **Canadian journal of diabetes**, v. 42, n. 5, p. 500-504, 2018.

AGARWAL, M.M. et al. Gestational diabetes: a reappraisal of HBA1c as a screening test. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 84, n. 12, p. 1159-1163, 2005.

ALFADHLI, E.M. Gestational diabetes mellitus. **Saudi medical journal**, v. 36, n. 4, p. 399-406, 2015.

ANASTASIOU, E. et al. Clinical practice guidelines on diabetes mellitus and pregnancy: II. Gestational diabetes mellitus. **Hormones (Athens)**, v. 19, n. 4, p. :601-7, 2020.

ANDRADE, H.F. et al. Adverse effects during the oral tolerance test in post-bariatric surgery patients. **Arch endocrinol metab**, v. 60, p. 307-313, 2016.

BAEYENS, L. et al.  $\beta$ -Cell adaptation in pregnancy. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 18, n. 1, p. 63-70, 2016.

BALSELLS, M. et al. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 94, n. 11, p. 4284–4291, 2009.

BARBOUR, L.A. et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. **Diabetes care**, v. 30, n. Suppl 2, p. S112–S119, 2007.

BASTIDAS, K., et al. Perinatal outcomes associated with the diagnosis of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 15, n. 5, p. 102262, 2021.

BENHALIMA, K. et al. Analysis of Pregnancy Outcomes Using the New IADPSG Recommendation Compared with the Carpenter and Coustan Criteria in an Area with a Low Prevalence of Gestational Diabetes. **International journal of endocrinology**, p. 248121, 2013.

BEHBOUDI-GANDEVANI, S. et al The Effect of Mild Gestational Diabetes Mellitus Treatment on Adverse Pregnancy Outcomes: A Systemic Review and Meta-Analysis. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 26, p.12, 2021.

BERBEROGLU, Z. Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **EMJ Diabet**, v. 7, n. 1, p. 97-106, 2019.

BLEICHER, S.J. et al. Carbohydrate metabolism in pregnancy. V. The interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy and post partum. **The New England journal of medicine**, v. 271, p. 866–872, 1964.

BUTLER, A.E. et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. **Diabetologia**, v. 53, n. 10, p. 2167–2176, 2010.

CARPENTER, M.W. et al. Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. **Diabetes care**, v. 24, n. 7, p. 1259–1263, 2001.

CATALANO, P.M. et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 180, n. 4, p. 903–916, 1999.

CATALANO, P.M. et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 165, p. 1667–1672, 1991.

CHASAN-TABER, L. et al. Physical activity and gestational diabetes mellitus among Hispanic women. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 17, n. 6, p. 999-1008, 2008.

CHOUDHURY, A.A; RAJESWARI, V.D. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 143, n. 112183, 2021.

CYPRYK, K. et al. Gestational diabetes mellitus - an analysis of risk factors. **Endokrynologia Polska**, v. 59, n. 5, p. 393–397, 2008.

DI-CIANNI, G. et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v. 19, p. 259-270, 2003.

DINHAM, G.K. et al. Twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre cohort study. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 33, n. 12, p. 1659–1667, 2016.

DURNWALD, C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. **Seminars in perinatology**, v. 39, n. 4, p. 254–258, 2015.

EGAN, A.M.; DOW, M.L.; VELLA, A. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. **Mayo Clinic proceedings**, v. 95, n. 12, p. 2734–2746, 2020.

EVERS, I.M. et al. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. **Diabetologia**, v. 45, n. 11, p. 1484-1489, 2002.

FARRAR, D. et al. The identification and treatment of women with hyperglycaemia in pregnancy: an analysis of individual participant data, systematic reviews, meta-analyses and an economic evaluation. **Health technology assessment (Winchester, England)**, v. 20, n. 86, p. 1-348, 2016.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. **Femina**, v. 47, n. 11, p. 789-796, 2019.

FILARDI, T. et al. Non-Coding RNA: Role in Gestational Diabetes Pathophysiology and Complications. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 11, p. 4020, 2020.

FREEDMAN, B.I. et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. **Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, v. 30, n. 1, p. 72-79, 2010.

FU, J.; RETNAKARAN, R. The life course perspective of gestational diabetes: An opportunity for the prevention of diabetes and heart disease in women. **EClinicalMedicine**, v. 45, p. 101294, 2022.

GALBALLY, M. et al. The association between gestational diabetes mellitus, antipsychotics and severe mental illness in pregnancy: a multicentre study. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 60, n. 1, p. 63-69, 2020.

GAO, L.; GU, Y.; YIN, X. High Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. **PloS one**, v. 11, n. 10, p. e0164021, 2016.

GINGRAS, V. et al. Mid-Pregnancy Fructosamine Measurement-Predictive Value for Gestational Diabetes and Association with Postpartum Glycemic Indices. **Nutrients**, v. 10, n. 12, 2018.

GÖBL, C.S. et al. Assessment of glucose regulation in pregnancy after gastric bypass surgery. **Diabetologia**. v. 60, n. 12, p. 2504-2513, 2017.

GOUNDEN, V. et al. Fructosamine. **In StatPearls. StatPearls Publishing**, 2021.

HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 19, p. 1991-2002, 2008.

HOLLANDER, M.H.; PAARLBERG, K.M.; HUISJES, A.J. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 62, n. 2, p. 125-136, 2007.

HOPMANS, T.E. et al. Verhoogd risico op diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten na diabetes gravidarum: een systematische review [Increased risk of type II diabetes mellitus and cardiovascular disease after gestational diabetes mellitus: a systematic review]. **Ned Tijdschr Geneesk.**, v. 159: A8043, 2015.

ILIC, S.; JOVANOVIC, L.; WOLLITZER, A.O. Is the paradoxical first trimester drop in insulin requirement due to an increase in C-peptide concentration in pregnant Type I diabetic women? **Diabetologia**, v. 43, n. 10, p. 1329-1330, 2000.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes care**, v. 33, n. 3, p. 676-682, 2010.

KAMANA, K.C.; SHAKYA, S.; ZHANG, H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. **Ann Nutr Metab**, v. 66, n. suppl 2, p. 14-20, 2015.

KHALAFALLAH, A. et al. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. **BMJ Open**, v. 6, p. e011059, 2016.

KRAMER, C.K. et al. Each degree of glucose intolerance in pregnancy predicts distinct trajectories of beta-cell function, insulin sensitivity and glycemia in the first 3 years postpartum. **Diabetes Care**, v. 37, p. 3262–3269, 2014.

KUCUKGONCU, S. et al. Antipsychotic exposure in pregnancy and the risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Schizophr Bull.** , v. 46, n. 2, p. 311-318, 2020.

LENDE, M.; RIJHSINGHANI, A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 24, p. 9573, 2020.

Liu, Z.N. et al. MiRNAs in Gestational Diabetes Mellitus: Potential Mechanisms and Clinical Applications. **Journal of diabetes research**, v. 2021, p. 4632745, 2021.

LOWE JR, W.L. et al. Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Metabolism. **Current diabetes reports**, v. 16, n. 2, p. 15, 2016.

MARUICHI, M.D.; AMADEI, G.; ABEL, M.N.C. Gestational diabetes mellitus. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, v. 57, p. 124-8, 2012.

MCINTYRE, H.D. et al. Gestational diabetes mellitus. **Nat Rev Dis Primers**, v. 5, n. 1, p. 47, 2019.

MIRGHANI-DIRAR, A.; DOUPIS, J. Gestational diabetes from A to Z. **World J Diabetes**, v. 8, n. 12, p. 489-511, 2017.

MOON, J.H.; JANG, H.C. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. **Diabetes & metabolism journal**, v. 46, n. 1, p. 3-14, 2022.

MORISSET, A.S. et al. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 26, n. 1, p. 17-25, 2010.

MOSES, R.G. HbA1c and the diagnosis of gestational diabetes mellitus—a test whose time has not yet come. **Diab Res Clin Pract**, v. 98, n. 1, p. 3-4, 2012.

MOTTOLA, M.F. The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. **Curr Diab Rep**, v. 8, n. 4, p. 299-304, 2008.

MURPHY, H.R. et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1668-1677, 2017.

NEGRATO, C.A.; ZAJDENVERG, L.; MONTENEGRO-JÚNIOR, R.M. Diabetes melito e gestação. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica*. 6<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p. 716-29.

NICOLOSI, B.F. et al. Incidence and risk factors for hyperglycemia in pregnancy among nulliparous women: A Brazilian multicenter cohort study. **PloS one**, v. 15, n. 5, p. e0232664, 2020.

NIELSEN, L.R. et al. Pregnancy-induced rise in serum C-peptide concentrations in women with type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 32, n. 6, p. 1052–1057, 2009.

O'SULLIVAN, J.B.; MAHAN, C.M. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. **Diabetes**, v. 13, p. 278-285, 1964.

OWENS, L.A. et al. Comparing type 1 and type 2 diabetes in pregnancy- similar conditions or is a separate approach required? **BMC pregnancy and childbirth**, v. 15, n. 69, 2015.

PARSONS, J.A.; BRELJE, T.C.; SORENSON, R.L. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. **Endocrinology**, v. 130, n. 3, p. 1459–1466, 1992.

PERSSON, M.; NORMAN, M.; HANSON, U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study. **Diabetes Care**, v. 32, n. 11, p. 2005-2009, 2009.

PETRY, C.J. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. **The British journal of nutrition**, v. 104, n. 6, p. 775–787, 2010.

PHELPS, R.L.; METZGER, B.E.; FREINKEL, N. Carbohydrate metabolism in pregnancy: XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 140, p. 730–736, 1981.

PLOWS, J.F. et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 11, p. 3342, 2018.

PUNNOSE, J. et al. Glycated haemoglobin in the first trimester: A predictor of gestational diabetes mellitus in pregnant Asian Indian women. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 159, p. 107953, 2020.

QUEENSLAND CLINICAL GUIDELINES. Gestational diabetes mellitus (GDM). Guideline No. MN21.33-V6-R26. **Queensland Health**, 2022.

RADHA, V. et al. Genetics of gestational diabetes mellitus. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 66, n. 9, p. S11–S14, 2016.

RAJPUT, R. et al. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. **Diabetes research and clinical practice**, v. 98, n. 1, p. 104-107, 2012.

RAUH-HAIN, J. A. et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 22, n. 4, p. 293–299, 2009.

RETNAKARAN, R. Diabetes in pregnancy 100 years after the discovery of insulin: Hot topics and open questions to be addressed in the coming years. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 119, p. 154772, 2021.

RETNAKARAN, R. et al. Hepatic insulin resistance is an early determinant of declining beta-cell function in the first year postpartum following glucose intolerance in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 34, p. 2431-2434, 2010a.

RETNAKARAN, R. et al.  $\alpha$ Beta-cell function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 8, p. 1798–804, 2010b.

RISKIN-MASHIAH, S. et al. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **Diabetes care**, v. 32, n. 9, p. 1639–1643, 2009.

RUSZAŁA, M. et al. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 21, p. 11578, 2021.

SADEGHIAN, M. et al. Circulating vitamin D and the risk of gestational diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. **Endocrine**, v. 24, n. 70, p. 36-47, 2020. ISSN 1.

SANY, D.; ELSHAHAWY, Y.; ANWAR, W. Glycated albumin versus glycated hemoglobina as glycemic indicator in hemodialysis patients with diabetes mellitus: variables that influence. **Saudi J Kinei Dis Transpl.**, v. 24, n. 2, p. 260-273, 2013.

SARAVANAN, P. et al. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. **The lancet: Diabetes & endocrinology**, v. 8, n. 9, p. 793-800, 2020.

SCHLIEFSTEINER, C. et al. Maternal Gestational Diabetes Mellitus increases placental and foetal lipoprotein-associated Phospholipase A2 which might exert protective functions against oxidative stress. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 12628, 2017.

SEVKET, O. et al. The use of HbA1c as an aid in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. **Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology**, v. 34, n. 4, p. 690-692, 2014.

SHAWE, J. et al. regnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. **Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 20, n. 11, p. 1507–1522, 2019.

SHEN, Z. et al. Protective effects of syringin against oxidative stress and inflammation in diabetic pregnant rats via TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 131, p. 1-8, 2020.

ŠIMJÁK, P. et al. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus. **The Journal of endocrinology**, v. 238, n. 2, p. R63–R77, 2018.

SIRICHAROENTHAI, P.; PHUPONG, V. Diagnostic accuracy of HbA1c in detecting gestational diabetes mellitus. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 33, n. 20, p. 3497–3500., 2020.

SIVAN, E.; BODEN, G. Free fatty acids, insulin resistance, and pregnancy. **Current diabetes reports**, v. 3, n. 4, p. 319–322, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Classificação e diagnóstico do diabetes mellitus. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes Biênio 2019-2020**, p. 269-278, 2019.

SOLOMON, C.G. et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. **JAMA**, v. 278, n. 13, p. 1078-1083, 1997.

SONG, C. et al. Long-term risk of diabetes in women at varying durations after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis with more than 2 million women. **Obes Rev.**, v. 19, n. 3, p. 421-429, 2018.

SUN, X. et al. Age at menarche and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Endocrine**, v. 61, n. 2, p. 204-209, 2018.

SWEETING, A. et al. A clinical update on Gestational Diabetes Mellitus. **Endocrine reviews**, p. bnac003. Advance online publication., 2022.

TRUJILLO, J. et al. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 105, n. 3, p. 322-326, 2016.

VAN POPPEL, M. et al. A reduction in sedentary behaviour in obese women during pregnancy reduces neonatal adiposity: the DALI randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 62, n. 6, p. 915-925, 2019.

WAGNILD, J.M.; POLLARD, T.M. Socioeconomic correlates of sedentary time during pregnancy among women at risk of gestational diabetes in the UK. **Journal of biosocial science**, p. 1-12, 2021.

WANG, K. et al. Single Nucleotide Polymorphisms in CDKAL1 Gene Are Associated with Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Chinese Population. **Journal of diabetes research**, v. 2019, p. 3618103, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 103, n. 3, p. 341-363, 2014.

XIANG, A.H. et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. **JAMA**, v. 313, n. 14, p. 1425-1434, 2015.

XIANG, A.H. et al. Detailed physiological characterization of the development of type 2 diabetes in Hispanic women with prior gestational diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 59, n. 10, p. 2625-30, 2010.

XIONG JY, et al. Glycated albumin as a biomarker for diagnosis of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **World J Clin Cases**. v. 9, n.31, p. 9520-9534, 2021.

XU, J. et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **TheScientificWorldJournal**, v. 2014, p. 926932, 2014.

XU, Y-H. et al. Association between sleep duration during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. **Sleep Med**, v. 52, p. 67-74, 2018.

ZAJDENVERG, L. et al. Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022.

ZHANG, C. et al. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 29, n. 10, p. 2223-2230, 2006.



ZHANG, C.; CATALANO, P. Screening for Gestational Diabetes. **JAMA**, v. 326, n. 6, p. 487–489, 2021.

ZHU, Y.; ZHANG, C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. **Curr Diab Rep**, v. 16, n. 1, p. 7, 2016.