

DIABETES E GESTAÇÃO

por

Ricardo Fantasini Russi

Liberio Soncine

Newton Macuco Capella

Luissaulo Cunha

Pesquisa bibliográfica

Universidade Federal de Santa Catarina

Curso de Ginecologia Obstétrica

Florianópolis, 20 de Setembro de 1977

## SUMÁRIO

	Pág.
1 - Introdução	1
2 - Incidência	2
3 - Definição	3
4 - Conceituação	
4.1- Pré-diabetes	3
4.2- Diabetes Quimico latente	3
4.3- Diabetes Quimico	3
4.4- Diabetes Franco	4
5 - Diagnóstico	5
6 - Influência da gravidez sobre o diabetes	7
7 - Aspectos fisiopatológicos	8
8 - Influência do diabetes sobre a gestação	12
8.1- Efeitos sobre a mãe	13
8.1.1-Mortalidade materna	13
8.1.2-Esterilidade	13
8.1.3-Abortos espontâneos	13
8.1.4-Hidramnio	13
8.1.5-Toxemia gravídica	14
8.1.6-Mortalidade fetal perinata	14
8.1.7-Cetoacidose	15
8.1.8-Infecção trato urinário	15
9- Influência do diabetes sobre o concepto	15
9.1-Macrossomia fetal	16
9.2-Anomalias congênitas	16
10- Placenta diabética	17
11- Tratamento	18
11.1-Dieta	18
11.2-Insulina	18
11.3-Hipoglicemiantes orais	19
11.4-Diuréticos	19
11.5-Hormônios sexuais	20
12- Conduta Obstétrica	20
13- Classificação de White	21

## 1- Introdução

Antes da descoberta da insulina em 1921, a associação de diabetes mellitus e gravidez era quase inexistente. Somente uma de cada vinte mulheres diabéticas, em seus anos reprodutivos, eram bem sucedidas na evolução da gravidez. Muitas destas gravidezes terminaram em aborto terapêutico. A sobrevivência fetal era menor que 50%. A esterilidade tem como causa a atrofia uterina, diminuição de folículos ováricos e amênorréia.<sup>13</sup>

Com o advento da insulina, a perspectiva da paciente diabética mudou radicalmente. Não somente controlaria o diabetes clínico, mas também as anormalidades latentes despercebidas do metabolismo dos carboidratos que poderiam produzir resultados desastrosos. Desde que a mulher diabética era agora capaz de reproduzir, seria óbvio que esta doença hereditária aumentaria na população.<sup>16</sup>

A insulinoterapia proporcionou uma diminuição da mortalidade materna de 45% da era pré-insulínica para 2%. Entretanto não houve mudança significativa na sobrevivência do conceito<sup>6</sup>, cuja taxa de mortalidade gira em torno de 15 a 20%, segundo Arduino, F. e Madeira, E. e em torno de 18 a 15% segundo Gugliucci e cols. Esta taxa varia dependendo da instituição. A morte intra-uterina que ocorria frequentemente levou Peel a pensar que estas crianças atingiam a maturidade precocemente e então em 1940 ele sugeriu o parto prematuro. Com a concepção de Peel e a hospitalização com 32 semanas proposta por Pedersen, na Escandinávia, a taxa de mortalidade perinatal diminuiu para 25% em 1950. Durante os 10 a 15 anos seguintes, o declínio foi atribuído ao diagnóstico precoce, parto prematuro e avanços na monitorização.<sup>6</sup>

Tal como a etiopatogenia e a fisiopatologia do Diabetes e gravidez deixa margem a um número razoável de incógnitas e desafios terapêuticos que mantem em cifras relativamente altas o insucesso da gravidez, e, especialmente, a mortalidade perinatal. Persiste a evidência de que diabetes e gravidez são reciprocamente agravantes, embora não se haja penetrado suficientemente a intimidade das razões pelas quais o são, dos fatores que tornam a gestação respons.

sável pela evidenciação e agravação do Diabetes, bem como dos malefícios que costuma este trazer ao feto e eventualmente à gestante, mesmo quando clinicamente controlado, do que resulta a precariedade de mãos para evitá-los.<sup>6</sup>

## 2- Incidência

A incidência de Diabetes Mellitus entre mulheres em época do parto é de aproximadamente 1 em 500, enquanto que a incidência de Diabetes como uma complicação da gravidez tem sido relatada como de 1 em 200 a 1 em 500 gestantes.

Cerca de 1/4 dos casos, o Diabetes é diagnosticado durante a gestação.<sup>1</sup> Horger III encontrou uma incidência de 1/111 gravidezes.<sup>7</sup>

A incidência de aborto no 1º trimestre foi 3,5% (5 casos). Alguns tem relatado taxas variando de 12 a 18%.<sup>5,6,8</sup> Um total de 137 gravidezes foram conduzidas em ponto de viabilidade fundamentadas em um peso fetal de 1 Kg. Destes 19 fetos (13,9%) eram natimortos, enquanto que 5 (3,6%) crianças morreram no período neonatal. O total de gravidezes, incluindo abortos, foi de 21%. A perda de crianças que alcançaram viabilidade foi de 17,5%. (mortalidade perinatal).<sup>7</sup>

O diabetes Mellitus complicando 1 em cada 111 gravidezes sugere que a incidência de diabetes está aumentando. Este aumento pode ser devido ao aumento natural da incidência da doença, ou devido ao maior conhecimento do diagnóstico.<sup>7</sup>

A mortalidade perinatal foi a mesma tanto no pré-diabetes como no diabetes franco. A severidade do diabetes materno influi na percentagem da mortalidade perinatal.

No trabalho de Horger e cols.<sup>7</sup> num trabalho estudando 88 mulheres e 520 gestações, obteve aborto espontâneo em número de 70 (13,5%), 33 natimortos (6,3%). O número exato de mortes neonatais não foi avaliado. Foi encontrado 21% de fetos perdidos antes e após o diagnóstico de diabetes. Muitos investigadores acham que prejuízos nas gravidezes em mulheres pré-diabéticas são piores que nas diabéticas francas.

Segundo Carrington<sup>3</sup> a mortalidade perinatal foi de 16,4% em 119 partos com 122 crianças de mães com diabetes franco. Nas crianças de mães com diabetes suspeito foi de 6,4% a mortalidade perinatal.

Incidência relativamente alta de gêmeos em ambos os grupos é interessante totalizando 1:41 gravidez diabética e 1:43 gravidez suspeita.

### 3- Definição

A definição de diabetes mellitus, mesmo em estado não gravídico, é motivo de controvérsia entre os diabetólogos. Conhecimentos atuais definem o diabetes mellitus como uma doença hereditária crônica, caracterizada por hiperglicemia e glicosúria. "O defeito básico é uma deficiência absoluta ou relativa de insulina a qual leva a anormalidades do metabolismo não somente dos carboidratos, mas também de proteínas e gordura segundo Marble<sup>6</sup>.

### 4- Conceituação

A progressão das anormalidades no metabolismo dos carboidratos foi classificada por Marble em :

4.1 Pré-diabetes: esta condição é apresentada em virtude de uma forte predisposição genética. Os testes laboratoriais convencionais para avaliação da glicemia não mostram anormalidade. Os pacientes enquadrados nesta categoria têm uma alta probabilidade de desenvolver diabetes em algum tempo. Neste grupo, algumas mudanças bioquímicas e na estrutura microvascular foram demonstradas por Siperstein, Camerini-Davalos e outros.

4.2- Diabetes químico latente: a anormalidade da tolerância à glicose é revelada após administração de esteróides. Stress, gravidez ou infecção podem causar tolerância anormal à glicose. (corresponde ao diabetes químico suspeito segundo Arduino.)

4.3- Diabetes químico-: Uma resposta anormal à glicose ocorre sem stress, mas a glicemia de jejum é normal. Corresponde ao diabetes químico latente segundo Arduino.

4.4- Diabetes franca : esta é geralmente sintomática. Tanto a glicemia comum quanto a de jejum são anormais. A glicemia é, portanto, definitivamente anormal <sup>6</sup>.

Faz-se necessário nesta fase uma referência especial ao diabetes potencial. Considera-se diabético potencial aquele paciente que se enquadra em qualquer um dos itens abaixo:

- gêmeo univetelino cujo irmão é diabético.
- pais diabéticos.
- um progenitor diabético e o outro, não diabético, que tem ou teve um pai diabético, sibling, ou prole, ou um sibling com uma criança diabética.
- mulher que tenha dado a luz a uma criança viva ou natimorto pesando 4,5 Kg ou mais ao nascimento, ou uma criança com hiperplasia de células pancreáticas sem relação com incompatibilidade Rh.
- óbito intra utero ou neonatal não explicado.
- grande aquisição de peso na gravidez ou após o parto.
- toxemias repetidas.
- abortamento habitual.
- glicosúria significativa na gravidez.
- ocorrência prévia de má-formações <sup>12,13</sup>.

Neste item também faz-se referência ao diabetes gestacional- implica numa anormalidade transitória do metabolismo dos carboidratos durante a gravidez. De acordo com White é um diabetes de qualquer grau de severidade que aparece durante a gravidez com remissão após o parto. A referência inicial o diabetes gestacional foi feita por Bennowitz no início de 1900, quando descreveu um caso notável de uma mulher de 20 anos que era diabética somente quando grávida e em outro período era saudável <sup>6</sup>.

## 5- Diagnóstico

O diagnóstico de diabetes é feito através a investigação de: história familiar de diabetes( irmão gêmeo diabético, pais diabéticos, outros parentes diabéticos); história obstétrica com recém-nascidos ou natimortos com peso maior que 4,54 Kg, toxemia gravídica, polidramnios, malformações congênitas em filhos, hiperplasia de ilhotas pancreáticas em natimortos anteriores, abortos espontaneos; obesidade; maior susceptibilidade à infecções; e, sinais e sintomas de diabetes clínico e suas complicações.( retinianas, cardiovasculares e sinais)e prematuridade recorrente hipertensão, idade acima de 35 anos, poliídramnio na atual gravidez<sup>6</sup>.

A investigação a partir destas pistas se faz por meio da glicemia e glicosúria em volume nictemérto, teste de tolerância à glicose com e sem a potencialização pela cortisona, prednisona(que dispensa a carga oral de glicose), e a resposta glicêmica ao teste da tolbutamida.

Deve-se lembrar no entanto, que a glicosúria, demonstrada não faz diagnóstico pois durante a gravidez o limiar renal de excreção de glicose é rebaixado e esta glicosúria renal deve ser investigada periodicamente através testes de tolerancia a glicose.

Nos casos em que há antecedentes diabéticos e a glicemia em jejum é normal, submete-se a paciente a curva glicêmica. Segundo O'Sullivan e Mahan( o mais adotado) a curva é considerada positiva quando dois valores são iguais ou superiores as estabelecidas.

jejum - 90 mg %

1 hora - 165 mg%

2 hora - 145 mg %

3 hora - 125 mg %

Os valores em jejum são mais baixos devido à utilização de glicose pelo feto, que consome 2 a 3,5 mg/Kg min. Os valores da glicemia mais elevados na 2ª e 3ª horas são explicados pelo esvazizamento gástrico retardado e pela absorção intestinal mais lenta.

Quando a curva glicêmica for negativa deve ser repetida na 28ª e 32ª semanas de gestação, fase em que há elaboração máxima dos hormônios antagonistas à insulina pela placenta. A grande maioria das pacientes com curva glicêmica positiva, retorna, após o parto, ao estado pré-diabetes, constituindo as chamadas diabéticas gestacionais, 20% delas no entanto o diabetes continua clínico.

Na presença de história obstétrica de aborto, hidrânio toxemia, aumento excessivo de peso, mesmo com curva glicêmica normal, a paciente deve ser considerada pré-diabética e ser tratada como tal.

Num estudo de 12 anos follow-up de Abe Mickal e cols.<sup>10</sup> Sobre TGC relacionado com fetos excessivamente grandes (acima de 4.500 g), concluiu que: 1- obesidade, curva glicose anormal, e, repetidos partos de crianças com peso acima de 4.500 g são significativos quanto ao futuro desenvolvimento de diabetes. 79% das pacientes estudadas que tiveram esta tríade, são agora diabéticas. 2- Das 67 pacientes testadas, 24 (36%) são diabéticas e 14 (21%) tem uma anormal curva no estado não gravídico. 3- 60% das mulheres que deram a luz a uma curva diabética ou pré-diabética.

Wright e cols., tomando como critério de seleção para investigação de diabetes em grávidas a história familiar, recém-nascidos anteriores de peso maior que 4,08 Kg, a presença de glicosúria e utilizando GTT e teste de tolerância à prednisona, encontraram, em 377 gestantes, 36% de pacientes normais, 43% de glicosúria renal, 15% de diabetes latente, 1% de diabetes provável e apenas 5% de diabetes indiscutível e assintomático.

Em outra amostra de 29 pacientes em que dois fatores a arrolados coincidiam, os resultados foram: 28% normais, 31% com glicosúria renal, 34% com diabetes latente e 7% de diabetes assintomático.

É importante salientar que a glicosúria renal é causa frequente de falsos diagnósticos. Usando dietas restritas, hipoglicemiantes e insulina nestes casos estaremos correndo risco de causar graves acidentes hipoglicêmicos principalmente durante episódios de hiperemese gravídica, em que a nutrição da paciente está gravemente prejudicada.



No trabalho de Carrington e cols. o TGC era administrado oralmente em doses de 50 mg 8 e meia e 2h antes do teste para pacientes com peso inferior a 160 lb (72,7 Kg) ; uma dose de 62,5 mg era dado nos mesmos intervalos se o peso fosse de 160 lb ou mais. O critério mais aceito para a detecção de uma anormalidade significativa no metabolismo dos carboidratos durante a gravidez é o encontro de valores glicêmicos iguais ou superiores a :

jejum - 110 mg %

1 h - 160 mg %

2 h - 140 mg %

3 h - 110 mg %

Devido a incidência de diabetes não suspeitada previamente parece razão suficiente para encorajar o uso da determinação da glicemia 2 h pós prandial como um teste de rotina em toda mulher grávida. Segundo o trabalho realizado por Carrington e cols. Se ele fosse feito junto com outros estudos sanguíneos de rotina no pre-natal, poder-se-ia selecionar mais pacientes com anormalidades metabólicas grosseiras, algumas das quais poderiam facilmente escapar a atenção e ao mesmo tempo evitar a realização do teste de tolerância à glicose numa paciente em diabetes franco.

Existem controvérsias quanto a realização do TGC oral ou intra venoso. Na ausência de problemas de absorção, Carrington e cols. continuam a usar o teste oral por sua simplicidade.

Nos casos de linha limítrofes torna-se útil o TGC potencializado pela cortisona.

## 6- Influência da gravidez sobre o diabetes

A gestação, sem dúvida, desenvolve uma ação diabetogênica demonstrada pelo aumento das necessidades de insulina da mulher diabética durante a gravidez, pela ocorrência de diabetes gestacional em pacientes com predisposição genética, pela hiperplasia das ilhotas de Langerhans e elevação dos níveis de insulina plasmática nas gestantes não diabéticas, segundo Spellacy, W.N. e cols. e Bleicher, S. J. e cols. Aumento do conteúdo total de insulina pancreática de ratas prenhes foi também observado por Rizhi e colaboradores. Segundo alguns a maior incidência do diabetes na mu-

lher após os 45 anos em relação ao homem do mesmo grupo etário seria consequência das gestações, e a relação entre diabetes e paridade seria outro argumento segundo Ryke, D. A. Segundo Jackson não existem elementos seguros para afirmar que a paridade seja fator importante na produção do diabetes franco. Segundo ele a gravidez tem um efeito diabetogênico apenas transitório. As discussões surgem devido a maior fertilidade da mulher pré-diabética.

Durante a gravidez há necessidade de doses progressivamente maiores de insulina, principalmente no último trimestre. No puerpério imediato existe restabelecimento das condições pré-gestacionais havendo necessidade de suspensão ou redução das doses de insulina e uma boa reavaliação clínica e bioquímica para evitar hipoglicemia. A insulinoterapia é a melhor assistência pré e perinatal diminuindo consideravelmente a mortalidade materna, mas ainda morrem 0,37 a 0,7% (0,52 % em média, segundo Kyle) por cetoacidose, toxemia gravídica, acidente vascular, anestésico ou obstétrico.

Um mau prognóstico é revelado na presença de insuficiência renal, insuficiência coronariana, hipertensão, alterações retinianas, proteinúria, sendo necessária internação hospitalar com frequentes determinações de glicemia, cetonemia, eletrocardiografia, azotemia, reserva alcalina e pH sanguíneo, verificações das cifras tensionais periódicas e fundoscopia.

U aborto terapêutico pode ser necessário na presença de infecções incontroláveis, insuficiência coronariana progressiva, insuficiência renal crescente e toxemia gravídica.

## 7- Aspectos fisiopatológicos

Foi demonstrado em estudos que pacientes não diabéticos apresentam níveis de insulina elevados para manter o TGC normal antes e após o parto. Entretanto, na diabética grávida, apesar de haver uma insulinemia mais elevada, há uma piora no seu TGC. Estes fatos demonstram que, durante a gravidez, há algum fator ou fatores que interferem ou antagonizam a ação insulínica.

Fatores estressantes: 1 - Aumento dos glicocorticóides. Sabe-se que durante a gestação ocorre acentuada elevação do cortisol plasmático, sem correspondente aumento de sua eliminação urinária ou de

urinária ou de seus metabólitos (Martin, J. D. e Mills, I. H. ) e também não há manifestações clínicas de hipercorticoïdismo. Esse fato é atribuído a conjugação do cortisol a uma globulina plasmática (transcortina), que está aumentando na gravidez (Peterson, R.E. e cols. e Mills, I.H. e cols. ). Como o cortisol conjugado é biologicamente inativo, torna-se duvidosa a sua contribuição ao efeito diabetogenico da gravidez.

2 - Lactogenio placentário humano. (somatotrofina ou hormônio do crescimento corionico). É secretado pelo sinciciotrofoblasto e constitui uma das principais causas do efeito diabetogenico da gestação. Tem ação mamotrópica, luteotrópica, anabólica, diminuindo a tolerância à glicose e aumentando a mobilização dos ácidos graxos livres. Sua passagem para a circulação fetal é de pequena monta.

O HPL é um hormônio imunologicamente similar ao hormônio de crescimento. A determinação radioimuno deste hormônio tem mostrado valores elevados, podendo chegar ao fim da gravidez de até 500 vezes o seu valor inicial, com uma produção diária de 300 mg.

Embora o HPL tenha menos ação que o hormônio do crescimento hipofisário sobre o metabolismo dos carboidratos, sua elevada concentração sanguínea pode explicar o aumento das necessidades insulínicas. (atinge cerca de 1.000 vezes a concentração do hormônio do crescimento na gestação a termo). O HPL, na gestante normal, surge no soro em torno da sexta semana, a partir daí eleva-se progressivamente até atingir um platô entre a 34ª e a 36ª semanas. (Varma, K. e cols.). Na gestante diabética, os níveis do HPL são normais até a 20ª ou 22ª semanas. A partir daí eleva-se mais rápida e acentuadamente até o termo. O ritmo de secreção parece estar relacionado com a massa secretora da placenta.

Malaisse e cols. avaliaram o conteúdo pancreático e o ritmo de secreção de insulina em tecido pancreático incubado de rata normal, grávida, e hipofisectomizada, mas tratada pelo hormônio do crescimento corionico. Verificaram que ambos só aumentaram na rata hipofisectomizada, alteração da função pancreática semelhante a da gravidez. Kalkhoff e cols. fazendo infusão venosa de

HPL em mulheres normais e com diabetes subclínico, no período pós parto, mantendo níveis sanguíneos equivalentes aos da gestação produzem os seguintes efeitos: nas mulheres normais, o HPL não influi significativamente no TGT nem na IRI, mas, nas mulheres com diabetes sub-clínico, o TGT é do tipo diabético e o nível de IRI não excede os valores alcançados no TGT senão na 2ª hora apesar da elevação glicêmica acentuada. Três mulheres normais e três diabéticas foram estudadas antes e depois do parto, sendo que neste último caso foram submetidas a uma infusão venosa de HPL. O HPL altera o aspecto do TGT somente nas diabéticas, com redução da tolerância maior que no período pré-parto. Pode ser explicado pelo fato de a infusão de HPL produzir um stress agudo, diferente da gestação em que há tempo de desenvolvimento de um mecanismo de compensação (hipertrofia e hiperplasia das ilhotas de Langerhans e maior secreção de insulina). Kalkhoff e cols. concluíram dessa maneira que o HPL constitui um dos fatores diabetogênicos da gravidez.

3 - Hormônios sexuais. Com o advento dos supressores hormonais da ovulação, principalmente a associação noretinodrel-mestranol, foram logo observados o aparecimento de diabetes em mulheres geneticamente predispostas e a agravação do diabetes já manifesto durante a terapêutica prolongada por esses hormônios.

Certas observações tem mostrado que cerca de 45% das mulheres que usam anticoncepcionais orais por mais de 3 anos apresentam alterações no teste de tolerância à glicose e que 85% apresentam curvas sensibilizadas pela cortisona anormais.

Acredita-se que os estrogênios tenham ação antagonizando a ação periférica da insulina, além de possível alteração no metabolismo hepático.

Diversos trabalhos (Gershberg, D. e cols. e Yen, S.S. C. e Vela, P.) com base no TGC e na dosagem da IRI realizados antes e durante, ou durante e depois do uso de anovulatórios, comprovaram seu efeito diabetogênico. Os estrógenos e progestágenos, isoladamente, determinam diminuição da tolerância à glicose e elevam os níveis plasmáticos de NEFA e de triglicérides. Costrini e Kalkhoff demonstraram em tecido pancreático isolado de ratas o efeito

insulinogênico do benzoato de estradiol e da progesterona.

#### 4 - Placenta e Parasitismo Fetal.

Os efeitos que o desenvolvimento da placenta e do feto provocam sobre o metabolismo dos hidratos de carbono foram estudados por Freinkel e cols. Com o crescimento placentário ocorre aumento do pool de insulina e de degradação da mesma, pelos sistemas enzimáticos da placenta. Freinkel e cols. afirmam que há uma passagem contínua transplacentária de glicose, amino-ácidos e, talvez, glicerol, para o feto. Desse modo os mecanismos de adaptação ao jejum da mãe, funcionam aceleradamente, principalmente no final da gestação. Este estado de jejum acelerado pode explicar a mobilização de NEFA QUE condiciona resistência periférica à insulina, aumento da resposta insulínica a glicose, sem aumento correspondente. Chernick e Novak demonstraram em ratas prenhes comparadas com não prenhes, que durante o jejum, a mobilização de NEFA é muito acentuada. Desse modo a lipólise no tecido adiposo e a cetogênese hepática, na ausência ou presença de insulina, foram mais nítidas nas ratas prenhes. Estes fatos foram mais atribuídos a uma deficiência de glicose para manter a reesterificação dos ácidos graxos do tecido adiposo. Moldow e Bleicher e cols. vieram a supor a existência de um fator mobilização de lipídios na placenta devido ao fato de a elevação dos NEFA desaparecer logo após o parto. No 3º trimestre da gestação o soro tem propriedades lipolíticas, como foi demonstrado quando incubado com coxim adiposo do epidídimo de rato não desaparecendo o efeito com infusão de glicose. Foi extraído da placenta uma substância não dializável mobilizadora de lipídios, que no final da gestação circula no sangue desaparecendo após o parto. Esta substância teria papel no suprimento fetal de glicose, principalmente durante o jejum materno, quando os NEFA seriam preferencialmente consumidos pela mãe. Segundo Randle, o ciclo glicose-ácidos graxos, esta lipólise constitui fator diabetogênico. Como, porém, este fator lipolítico é extraído da mesma fração onde existe o hormônio somatotrófico, trata-se possivelmente do Hormônio lactogênico placentário.

5 - Outros fatores responsabilizados pelo aumento das necessidades de insulina durante a gestação são: menor atividade física (principalmente último trimestre) e a presença de maior concentração plasmática de sinalbumina, sendo que esta atravessa a placenta, podendo deste modo, explicar a hiperplasia das ilhotas de langerhans do feto de mães pré diabéticas. Comprova ainda, o fato de Cannon ter encontrado teor plasmático de sinalbumina em nível diabético em 30% de 50 mulheres que tiveram morte-intra-uterina inexplicável em algumas gravidezes, ocorrendo em apenas 4% do grupo-controle.

A gravidez agrava o diabetes aumentando as necessidades de insulina. Segundo White houve aumento de 66 % sobre a dose pré-gravídica do hormônio. Quando menores forem as necessidades habituais de insulina, tanto maior será o aumento no curso da gestação. Miller e Black encontraram que em 1/3 dos casos as necessidades de insulina não se alteraram ou mesmo diminuíram no curso da gestação.

Devido ao parasitismo do concepto que consome 6 mg de glicose/Kg/min. Segundo Page, E.W. quando ainda não há produção importante de somatotrofina pela placenta (1º trimestre da gestação) ocorre geralmente aumento da sensibilidade à insulina, possibilitando desse modo hipoglicemias frequentes. Devido a isto, quando ingestão de carboidratos é reduzida, ocorre cetose com facilidade. Ocorre ainda, diminuição do limiar de excreção renal de glicose, dificultando ainda mais o controle da doença. Segundo Welsh e Sims, a queda do limiar se deve ao aumento do ritmo de filtração glomerular (GFR) mais a redução da reabsorção tubular máxima (TmG) da glicose, que resulta numa elevação da relação GFR/TmG durante a gestação. No final da gestação pode surgir lactosúria, dificultando ainda mais o controle do diabetes. A gestante diabética tem também maior suscetibilidade a cetoacidose devido ao efeito lipolítico do hormônio lactogênio placentário.

#### 8- Influência do diabetes sobre a gestação

O diabetes tem influências negativas sobre a gravidez, a placenta e o feto. Belton em 1958, assinalou, em diabéticas não controladas, a incidência de duas a três vezes maior de aborto espontâneo, 13 % de hidrâmnios, 50 % de mortes fetais, 50 % de fetos macrosômicos e 6 a 7 % de mal formações congênitas fetais.

8.1-Efeitos sobre a mãe - A distinção entre diabetes gravídico-surgido durante a gravidez- e o diabetes complicando a gravidez, não se justifica na opinião de alguns autores<sup>B</sup>. Trata-se apenas de gradação da disendocrinia.

8.1.1- mortalidade materna - Embora esteja atualmente bastante reduzida, as cifras atuais de 0,5 a 0,7 % ainda são mais altas que gestantes não diabéticas.

8.1.2- esterilidade - O diabetes é apontado como causa de esterilidade feminina, mas seu controle terapêutico torna o fato insignificante segundo Kyle. Mac Londo, Bottomy Gellis e Hsia assinalaram incidência de gravidez em diabéticas, relativamente ao total de gestante, semelhante à incidência verificada em não diabéticas.

8.1.3- Abortos espontâneos - A incidência de aborto (até a 28ª semana de gestação). segundo revisão de Kyle, varia de 2 a 14 % (média de 10 %) na mulher diabética, semelhantes as não diabéticas. Entretanto quando há complicações vasculares (classificação de White grupos D, E e F), a incidência parece mais frequente. Botella-Llusia, em 30 pacientes com aborto habitual de causa desconhecida, obteve 46 % de êxito com o uso de insulina durante a gravidez.

8.1.4- Hidrâmnio - Não há dúvidas que a ocorrência do poliidrâmnio na gestante diabética excede de muito a incidência de 0,5 a 1 % calculada para as gestações não diabéticas. Miller e Black dão uma incidência de 20,4 % em comparação à cifra de 0,3 % observada nas gestantes não diabéticas. Na revisão de Kyle a incidência oscilou de 3 a 31 % com média de 19 %. Segundo White, a quantidade de líquido amniótico pode atingir 10 vezes o volume normal de 750 ml, sendo mais acentuado no diabetes de curta duração. Este aumento de volume é responsável pela rotura prematura das membranas, que induz o parto prematuramente, antes da

viabilidade. Murrey, em 128.041 gestantes, assinala a taxa de 0 0,72 % de casos de hidramnio, sendo que, em 21,6 % destas havia diabetes, enquanto naqueles sem hidramnio, a incidência de diabetes foi de apenas 1 %. Publicações mais recentes registram o hidramnio em 25 a 30 % de gestações em diabéticas. É duvidosa a relação entre a idade do diabetes, toxemia gravídica e macrosomia fetal e aparentemente não existe relação com malformações fetais, abortos e mortes fetais in útero.

Peel e Oakley e outros autores, afirmam que, em toda gestante diabética, há algum grau de hidramnio, que segundo eles diminui com o melhor controle do diabetes. Ao contrário, Harley e Montgomery encontraram incidência crescente de excesso de líquido amniótico mesmo em pacientes de diabetes bem controlado.

8.1.5 Toxemia gravídica - No trabalho de Morger III e cols.<sup>7</sup> foi a mais frequente complicação. Diagnosticaram pré-eclampsia em 31,4 % de sua série de gestantes diabéticas com 18,6 % de mortes fetais in útero. Segundo o material citado por Kyle a incidência da pré-eclampsia na diabética é de 25 % . Segundo Miller e Black, a incidência (20 %) da toxemia na gestante diabética é 5 vezes maior que na não diabética (4,4 %). Segundo Oakley, 19 % de gestantes diabéticas tem toxemia, e em 11 % delas há, pelo menos, indícios de diabetes. Botella-Llusia estima ser 20 vezes maior a incidência de toxemia em diabéticas, afirmando ser este o maior risco do diabetes para a gravidez e o feto. É indiscutível que as diabéticas com doença de longa duração e acompanhadas de lesões renais e vasculares são as mais propensas a toxemia. A incidência varia de 13 % (Peel) a 47 % (Parkin). White referiu uma incidência 11 vezes maior em diabéticas. Jones, em 261 gestações, registrou perda fetal em 31,6 % de pré-eclâmplicas e 8,7 % sem esta complicação.

8.1.6- Mortalidade fetal Perinatal - Segundo revisão de Kyle a mortalidade fetal nas gestantes diabéticas caiu de 40 % entre 1930-40, para 15 % na década 1950-60. Segundo a análise de 705 gestações feitas por Miller e Black, houve 129 mortes fetais (18,3 %). No trabalho de Hubbell e Drorbough a mortalidade neonatal foi de 9 % , a natimortalidade foi 6 % e o total (morta-



lidade perinatal), foi de 15 % que foi 10 vezes maior que o índice na mesma época e hospital das gestantes não diabéticas (15%). Horky em 200 casos assinala 13,9 %. Vedra relata 40 mortes em 248 partos. Já em uma estatística emais recente do Johns Hopkins Hospital a mortalidade perinatal foi de 2,3 %. Ressalta-se entretanto, que 78 % destas pacientes pertenciam à classe A da classificação de White.

Cerca de metade da mortalidade fetal na gestação diabética ocorre in útero e metade na vida extra uterina. Miller e Black estudando 129 casos de morte fetal nas gestações diabéticas encontraram como causa-

35 % - obstétrica (toxemia, condições da placenta, traumatismo de parto e amniotite).

34 % - pediátrica ( síndrome respiratória e defeitos congênitos)

17 % - médica ( cetoacidose e doença vascular hipertensiva).

24 % - causa inparente (natimortos).

8.1.7- A cetoacidose é a causa mais frequente de mortalidade fetal, em relação às causas médicas. A diabética grávida é particularmente susceptível à cetoacidose. Somente 3 pacientes (2,2%) sofreram cetoacidose, segundo o trabalho de Horger III<sup>7</sup>, indicando que foram feitos bons pré-natais.

8.1.8- Infecção do trato urinário - pielonefrite ocorrem em 7,3% segundo Horger III, sendo que em 10 mulheres com 4 fetos morreram in útero e 2 no período neonatal. Outros autores também encontraram alta mortalidade fetal, quando há infecção urinária.

## 9- Influencia do diabetes sobre o concepto

A perda fetal embora ainda alta, diminuiu bastante principalmente devido ao parto prematuro provocado e o cuidado ao recém nato.

O que mais importa na perda fetal é a presença de alterações vasculares, toxemia, cetoacidose e pielonefrite.

O percentual de mortalidade perinatal varia com os autores. Ulayta em 1956 acusou 28 % ; White, em 1949, 10 % ; Peel relatou decrescimo de 32,6 % antes de 1941, para 13,4 % entre 1

1958 e 1961. A causa (ou causas) destas altas cifras não é bem conhecida. A redução do fluxo sanguíneo miométrial e a hipóxia fetal só ocorrem quando há hipertensão. O fluxo sanguíneo interviloso parece ser normal.

Harley e Montgomery (1965) relataram um percentual de 7,6 % de mortalidade perinatal em diabéticas bem controladas do ponto de vista da glicemia e 37,5 % nas malcontroladas.

9.1- **Macrossomia fetal** - Incide em 30 % nas gestações diabéticas. Entretanto quando o diabetes é antigo e há complicações vasculares os fetos são menores.

A macrossomia não acontece em todos os tecidos. O desenvolvimento dos núcleos ósseos são normais e o cérebro costumaser menor.

Segundo White, o crescimento fetal é inversamente proporcional a duração do diabetes. Isto quer dizer que as gestantes pré diabéticas ou com diabetes químico produzem fetos maiores, e as gestantes com diabetes de longa duração e que tem lesões vasculares e alterações placentárias produzem fetos menores. O tamanho das crianças faz difícil o diagnóstico de prematuridade.

Causas da embriomegalia:

- Macrossomia (excesso de comprimento), e visceromegalia (principalmente o coração, suprarenais e menos frequente o fígado, baço e rins).
- Obesidade, que apresenta distribuição cushingóide (pescoço, cabeça e dorso). Tem aspecto pretórico e rubicundo e tem pelos faciais (hipercorticismo fisiológico?)

O peso excessivo do feto de mãe diabética pode ser devido em parte pela retenção hídrica pois a perda de peso nos primeiros dias de vida é maior que o observado no feto de mãe não diabética. No entanto o trabalho de Usler, confirmado por Fee e Weil, concluiu que nos fetos de mãe diabéticas há diminuição da água total. A diurese e a perda de peso mais acentuadas nos primeiros dias de vida devem ser atribuídas a um aumento da deposição de glicogênio que, ao ser consumido, libera água retida nas células.

O gigantismo e o excesso de peso fetal deve-se, segundo Usler à obesidade e ao excesso de deposição de glicogênio,

provocados pelo hiper-insulinismo fetal em resposta a hiperglicemia. O trabalho de Vedra também corrobora a interpretação. A hipertrofia e hiperplasia das ilhotas de Langerhans desses fetos é expressão do hiperinsulinismo, tendo sido observada correlação entre o grau de hipertrofia e o tamanho fetal (Driscoll, S.G. e cols. e Cardell, B.S.).

#### 9.2- Anomalias congênitas

Os defeitos congênitos mais comuns são os do coração (principalmente septais), do esqueleto, do aparelho urinário e do sistema nervoso. Muitas anomalias são incompatíveis com a vida. As anomalias são mais comuns em filhos de diabéticas, assim como as síndromes de membrana hialinae atelectasia pulmonar, causas de morte neonatal.

Kedersem e cols. encontraram clinicamente 6,4 % e à necropsia 19,9 % de malformações em filhos de diabéticas, enquanto nos de mulheres normais as cifras foram 2,1 e 6,6 % respectivamente. Dakabon estimou incidência de 8 vezes maior de malformações em filhos de diabéticas.

Histologia - hipertrofia e hiperplasia das ilhotas de Langerhans do pâncreas, indícios de persistência de hematopoese extra medular, principalmente baço e fígado, infiltração glicogênica dos tubos renais, folículos císticos nos ovários, hiperplasia das células intersticiais dos testículos etc.

#### 10- Placenta diabética

Indícios bioquímicos de envelhecimento prematuro: maior conteúdo de glicogênio, maior atividade de fosfatase alcalina, excesso de gonadotrofina coriônica no soro e urina, redução do estriol urinário, elevações urinárias de andrsterona e etiocolona.

Lesões histopatológicas - endarteriolas, trombozes, enfartes, depósitos fibrinóide, calcificações da placa coriônica.

#### 11- TRATAMENTO



mentam a partir do segundo trimestre, e é progressivo. Pode ser necessário o triplo da dose pré gravídica como pode não haver alteração. A diminuição súbita das necessidades de insulina no último trimestre segundo White é sinal de mau prognóstico, geralmente indicando morte fetal. A insulina só deve ser usada segundo Francisco Ardão, se a dieta apenas não consegue evitar hiperglicemia pós prandial anormal.

As insulinas de escolha são as de ação intermediária, NPH ou lenta. Se houver glicosúria intensa durante a noite, poderá se fazer uma segunda picada de pequena dose de insulina NPH antes do jantar. As vezes há necessidade de usar a insulina regular ou uma mistura da regular com NPH adicional antes do almoço e/ou do jantar. O esquema de insulinização fica na dependência do padrão de glicosúria.

Deve-se interromper o uso da insulina ou pelo menos reduzi-la acentuadamente, logo após o parto, quando as necessidades baixam bruscamente.

11.3- HIPOGLICEMIANTES ORAIS - as sulfoniluréias não tem mostrado efeito teratogênico, mas é prudente aguardar experiência mais ampla para generalizar seu uso. Além disso as sulfoniluréias tem inconvenientes: 1- Possibilidade de hipoglicemia do RN.

2- As sulfoniluréias são eliminadas pelo leite como Moiel e Ryan mostraram com a Tolbutamida.

Para evitar estes inconvenientes aconselha-se nas pacientes em uso de sulfoniluréias, substituí-la pela insulina 15 dias antes do parto.

11.4- DIURÉTICOS - Quando houver edema e/ou poliídramnios usa-se diuréticos. (derivados tiazídicos com KCl). No último trimestre podemos suplementar com mercuriais uma ou duas vezes por semana, a não ser que haja retenção azotada ou albuminúria importante. Se o poliídramnio se mantiver acentuado indica-se amniocentese transabdominal (pode se repetida).

## 11.5- HORMÔNIOS SEXUAIS

O uso de estrogênios mais progestogênios (Smith e Smith e White e cols.) não tem muitos adeptos atualmente. Parece ser responsável por morte fetal, macrossomia, hidrâmnio, toxemia etc.

## 12- CONDUTA OBSTÉTRICA

A maioria dos autores recomenda a interrupção da gravidez algumas semanas antes do termo devido ao risco fetal aumentar após a 30ª semana, especialmente nas últimas quatro semanas.

Segundo Kyle a maioria dos autores opinava entre a 36 a 37ª semana quando os riscos referentes a imaturidade seria menor que os riscos intra-utero.

Atualmente a amniocentese tem possibilitado a determinação da idade gestacional através da:

- Pesquisa da porcentagem de células procedentes da descamação das glândulas sebáceas fetais, coradas em laranja pelo azul do Nilo.
- Verificação da maturidade hepática pela dosagem de glicose, maturidade renal pela dosagem de creatinina.
- Verificação da relação lecitina/esfingomielina para determinação da maturidade pulmonar.

A dosagem de estriol, quando seriada e executada com boa técnica revela as condições da unidade feto placentária.

Na toxemia grave, diabete incontrolável, retinopatia progressiva, insuficiência coronária grave tornam imperioso a interrupção da gravidez para manter a vida da mãe.

Quanto ao método de interrupção da gravidez prefere-se a indução do parto, quando hpa boa proporção feto pélvica, colo maduro, inexistência de morte fetal anterior ou tóo traumatismo, bem como resposta favorável à prova de ocitocina. Quando as condições citadas não existem está indicada a interrupção através cesariana. <sup>8</sup>

EVOLUÇÃO DA GESTAÇÃO SEGUNDO A POSIÇÃO DA PACIENTE NA CLASSIFICAÇÃO DE PRISCILLA WHITE (MODIFICADA).

	A	B	C	D	E	F	R
Parto espontâneo	N	N	N	++	++++	++++	++++
Hidrâmnios	+	++++	+++	++	++	+	+
Aumento excessivo peso	+	++++	+++	++	++	0	0
Pré-eclâmpsia	+	++++	+++	++	++	?	
Placenta volumosa	++++	++++	+++	++	++	0	0
Peso elevado ao nascer	++++	++++	+++	++	+	0	0
Perda fetal-							
intra-uterina	+	++	+	+++	+++	+++	++++
intraparto	++++	++++	++	+	+	+	+
Neonatal	+	+	++	+++	++++	++++	++++
Malformações congênitas	+	+	+	+	+	+	+
Intensificação do diabetes	+	++++	+++	+	+	+	+
Morbidade fetal	100%	67%	48%	32%	13%	3%	3%
Interrupção gestação (semanas)	38º	37º	36/37º	36º	35º	35º	34º?

Obs. A classificação de Priscilla white é utilizada para o prognóstico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Arduino, Fransisco. Diabetes Mellitus e suas complicações. (Diabetes e gestação) 2ª ed. 1973, 181-198 pag.
- 2- Churchill, John A., M.D.; Berendes, Heinz W., M.D.; Jean Nemore, R.N., B.A.; Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. Rev. American Journal of Obst. and Gyn. September 15, 1969 vol.105, 257-268 pag.
- 3- Carrington, Elsie R.; Messick, R. Richard. Diabetogenic Effects of Pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol.85 march 1963, 669-677 pag.
- 4- Falusy, Egondicz, Stockholm. Endocrinology of the foetus, Pancreas. Rev. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica, vol. XLI, supplement 1, 1962, 64-67 pag.
- 5- Grohmann, Geraldo A. Silva; Purish, Moisés; Peixoto, Sérgio. GO Rev. de atualização em Ginecologia e Obstetricia, Novembro 1971. vol.V, 30-35 pag.
- 6- Gugliucci, Camillo L.; O'Sullivan, Mary J.; Opperman, Werner; Gordon, Myron; Sone, Martin L. Intensive care of the pregnant diabetic. Rev. American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol.125- june 1976 . 435-440 pag.
- 7- Horger III, E.O., M.D.; Kellett III, W.W.; Willianson, H.O., M.D., Diabetes in Pregnancy, a review of 143 cases. Rev. Obstetrics and Gynecology, vol.30, july 1967 , 46-53 pag.
- 8- Magalhães Netto, José Maria de; Castro Lima, Mário Augusto de. Diabete e gravidez. FEMINA maio 1974. vol.2 271-278 pag.
- 9- Madeira, Elde Nordi. A gestante diabética. Rev. Jornal Brasileiro de Medicina. dezembro 1974. 12-16 pag.
- 10- Nickal, Abe, M.D.; Begnaud, Wallace P., M.D.; Weese, Winston H., M.D. New Orleans, Louisiana. Rev. American Journal Of Obst. and Gyn. Jan. 1, 1966, vol.94. 62-64 pag. Glucose Tolerance and excessively large infants.
- 11- Negreiros dos Anjos, Mario. Gestação e Diabetes aspectos fisiopatológicos. rev. Tribuna Médica Mar./71 . 42-44 pag.
- 12- Rodrigues de Lima, Geraldo; Gomes Pinto, Wilson. Diabetes e gravidez. GO- Rev. de atualização em Gin. e Obst. Mar/74 Vol.1. 7-25 pag.



- 14- Williger, Victor M., M.D. Chigago, Illinois. Fetal outcome in the diabetic pregnancy. Rev. American Journal of obst. and Gyn. jan.1,1966.vol.94 . 57-61 pag.
- 15- Rodriguez Miñon, José Luiz. Algunos aspectos de la diabetes, 1967. Diabetes y embarazo Dr. F. Arrieta 87 pag.
- 16- Rovinsky, Joseph J. ; Guttmacher, Alan F. Complicaciones Médicas Quirúrgicas y ginecológicas en el Embarazo. 2ªed. 1965. Diabetes Sacarina- Dr. Henry Dolger, John Bookman Y Charles Nechemias 516 pag.

**TCC  
UFSC  
TO  
0084**

**N.Cham. TCC UFSC TO 0084**  
**Autor: Russi, Ricardo Fan**  
**Titulo: Diabetes e Gestação..**



972801128

Ac. 254225

**Ex.1**

**Ex.1 UFSC BSCCSM**