

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA  
CURSO DE MEDICINA

Gabriela Alves da Silva Costa Massarani

**Diabetes *mellitus* e disfunção gonadal em mulheres**

Florianópolis

2022

Gabriela Alves da Silva Costa Massarani

**Diabetes *mellitus* e disfunção gonadal em mulheres**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.  
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Fernando Ronsoni

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra

Massarani, Gabriela Alves da Silva Costa

Diabetes *mellitus* e disfunção gonadal em mulheres.

Orientador: Marcelo Fernando Ronsoni.

Trabalho de conclusão de curso – Universidade Federal  
de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Disfunção gonadal
2. Fertilidade
3. Diabetes *mellitus*
4. Hiperglicemia
5. Mulher.

Gabriela Alves da Silva Costa Massarani

**Diabetes *mellitus* e disfunção gonadal em mulheres**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel em Medicina” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina

Local, 03 de janeiro de 2022.

---

Prof. Edevard José de Araújo, Dr.  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Marcelo Fernando Ronsoni, Dr.  
Orientador  
Instituição UFSC

---

Prof<sup>a</sup> Simone van de Sande Lee, Dr<sup>a</sup>.  
Avaliadora  
Instituição UFSC

---

Prof. Alexandre Hohl, Dr.  
Avaliador  
Instituição UFSC

Este trabalho é dedicado aos meus pais que não mediram esforços na minha educação e ao meu esposo que esteve sempre ao meu lado me apoiando e encorajando a seguir em frente.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador a oportunidade de escrever sobre um tema tão relevante na saúde pública, e que para mim tem um significado especial por ser portadora de diabetes *mellitus* tipo 1 e poder auxiliar no conhecimento ressaltando a necessidade de um olhar mais atento para o tema em questão. Agradeço também por todo apoio, orientação e aprendizados, além de, sobretudo, o exemplo de profissional que é, que com certeza fará muita diferença em minha caminhada.

Ao meu esposo, por ter chegado até aqui comigo, sempre com muito amor, paciência e dedicação.

À Júlia, minha companheira de leituras e escritas desse trabalho, que esteve comigo durante todo o tempo.

Aos meus pais, por todo esforço e pelo exemplo de dedicação e luta para que eu sempre tivesse o melhor, mesmo quando isso parecia tão pouco aos meus olhos ignorantes, souberam priorizar o que realmente importa, minha educação.

## RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) e suas consequências metabólicas geram complicações bem estabelecidas e estudadas. No entanto, a função reprodutiva de mulheres com DM também é afetada e pouco explorada, com consequente atraso puberal, ciclos anovulatórios, amenorreia, queda da fertilidade, maiores riscos gestacionais e envelhecimento ovariano precoce. A resistência à insulina tem papel fundamental na disfunção gonadal, principalmente com o aumento da incidência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) devido aos hábitos alimentares, sedentarismo e obesidade. A terapia com insulina, os medicamentos que melhoram a sensibilidade à insulina e o melhor controle glicêmico diminuíram essas complicações reprodutivas, mas ainda assim elas persistem e precisam ser debatidas.

**Palavras-chave:** Disfunção gonadal. Fertilidade. Diabetes *mellitus*. Hiperglicemia. Mulher.

## **ABSTRACT**

Diabetes mellitus (DM) and its metabolic consequences generate well-established and studied complications. However, the reproductive function of women with DM is also affected and little explored, with consequent pubertal delay, anovulatory cycles, amenorrhea, reduced fertility, greater gestational risks and premature ovarian aging. Insulin resistance plays a fundamental role in gonadal dysfunction, especially with the increased incidence of diabetes mellitus type 2 (DM2) due to eating habits, sedentary lifestyle and obesity. Insulin therapy, medications that improve insulin sensitivity, and better glycemic control have alleviated these reproductive complications, but they still persist and need to be debated.

**Keywords:** Gonadal dysfunction. Fertility. Diabetes mellitus. Hyperglycemia. Women.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Critérios de exigibilidade médica para uso de contraceptivo em pacientes com DM .....	21
---	----

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	10
2	O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVARIANO.....	11
3	SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS .....	13
4	GESTAÇÃO E DIABETES.....	16
5	DIABETES <i>MELITUS</i> GESTACIONAL.....	18
6	ANTICONCEPÇÃO .....	19
7	ENVELHECIMENTO OVARIANO E MENOPAUSA.....	21
8	CONCLUSÃO.....	24
	REFERÊNCIAS.....	25

## 1 INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma desordem metabólica crônica relacionada à ausência e/ou resistência à insulina, hormônio anabólico fundamental para a construção do corpo. Cada vez mais comum nos dias de hoje, segundo a Federação Internacional de Diabetes, existem cerca de 537 milhões de pessoas no mundo com DM, cerca de 9% da população global. A previsão é que em 2045 esse número cresça para 784 milhões, o que representa um aumento de 46%. No Brasil, o DM tem uma prevalência de 10,5% da população adulta, sendo maior nas mulheres do que nos homens, chegando a 12,2% no sexo feminino. Se não tratada de maneira adequada, aumenta substancialmente o risco de complicações micro e macrovasculares, o que pode influenciar diretamente na função gonadal de ambos os sexos. Tendo em vista a expressividade relatada, esta revisão discorre sobre a influência do DM na saúde sexual de mulheres (AIRTON GOLBERT et al., 2019) (DE SOUZA, M.S, 2016) (HOME et al., [s.d.]) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020) (CORONA et al., 2015).

A disfunção gonadal feminina provocada pelo DM pode atingir até 40% das mulheres em algum momento de sua vida. Apesar disso, desde o início da terapia com insulina, os ciclos menstruais e a fertilidade melhoraram dramaticamente, mesmo que ainda seja frequente atraso puberal e amenorreia primária e secundária. Antes do advento da insulino terapia era comum hipogonadismo grave e baixa fertilidade, o que mostra que essas disfunções podem estar diretamente relacionadas ao nível do controle metabólico e à ação da insulina (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012) (LIN et al., 2018) (THONG et al., 2020).

A insulina é secretada pelas células beta do pâncreas, com importante função no metabolismo dos carboidratos. Além disso, atua como moduladora da produção dos esteroides ovarianos. Isso implica que, em situações de resistência à insulina (RI), comum na síndrome dos ovários policísticos (SOP) e no DM2, a hiperinsulinemia compensatória acaba por estimular excessivamente os tecidos ovarianos, aumentar a produção e disponibilidade de androgênios, diminuir a produção hepática de SHBG (globulina carreadora dos hormônios sexuais), o que interfere no crescimento folicular e pode acarretar anovulação. Portanto, a RI é um notável e frequente mecanismo que causa disfunção gonadal em mulheres (ANAGNOSTIS; TARLATZIS; KAUFFMAN, 2018) (MACUT et al., 2017).

## 2 O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVARIANO

As características sexuais secundárias e a função reprodutiva na mulher dependem do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), que é regulado por meio de estímulos hormonais e neuronais (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012) (ABREU; KAISER, 2016). O processo se inicia no hipotálamo, que secreta o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de forma pulsátil, que está inibido durante a infância, e no início da puberdade se torna menos sensível à inibição e tem um aumento sustentado dessa liberação pulsátil. Dessa forma, o aumento na liberação de GnRH estimula a secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) pela hipófise, que atuam nos ovários fomentando a produção de estrogênio e progesterona, os esteroides sexuais gonadais, e dá início à puberdade e menarca (ABREU; KAISER, 2016).

Além dos próprios esteroides ovarianos, existem alguns peptídeos e hormônios metabólicos que influenciam na secreção de GnRH. Um deles são as kisspeptinas, codificadas pelos genes *Kiss1*, encontrados em neurônios hipotalâmicos, que são capazes de ativar neurônios GnRH e estimular sua liberação. Uma prova disso é que são fundamentais para o início da puberdade e para a regulação dos esteroides sexuais. Sua ausência está ligada ao hipogonadismo-hipogonadotrófico e puberdade atrasada, enquanto suas mutações ativadoras estão relacionadas à puberdade precoce (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012) (ANNA SZELIGA et al., 2018).

Outro grupo de peptídeos que faz retrocontrole com o eixo HHO e regula a secreção de GnRH são as inibinas, compostas de subunidades alfa e beta. Elas são produzidas pela camada granulosa dos ovários, sob estímulo do FSH, e fazem retrocontrole negativo no eixo, inibindo de forma seletiva principalmente a secreção de FSH. Enquanto isso, as gonadotrofinas exercem um retrocontrole sobre a secreção de GnRH, portanto, quando em baixos níveis estimulam a produção de GnRH e quando em altos níveis inibem o hipotálamo na produção de GnRH. Na fase folicular do ciclo os folículos antrais produzem principalmente inibina B, enquanto na fase lútea é secretada a inibina A pelas células do corpo lúteo, mas ambas exercem a mesma função de inibir a secreção de FSH (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012) (MAKANJI et al., 2014).

É importante destacar também a leptina, um hormônio produzido no tecido adiposo que participa do controle metabólico e de reprodução, que influencia na modulação da expressão do gene *Kiss1* e é frequente estar reduzido em pessoas com DM1 descompensado, devido ao estado catabólico que a hiperglicemia leva. Animais com deficiência de leptina,

geralmente desenvolvem hipogonadismo grave. A leptina é fundamental para o desenvolvimento da puberdade, mesmo que não seja o gatilho para seu desdobramento, e na sua ausência acarreta disfunção ovulatória e menstrual em mulheres com baixo peso extremo. Assim, esses peptídeos e os hormônios gonadais fazem feedbacks positivos e negativos com todo o eixo, exercendo uma complexa regulação (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012).

Entretanto, essa regulação pode ser afetada em mulheres com diabetes *mellitus*. Alguns estudos desenvolvidos em roedores com DM tipo 1 descontrolado mostrou desregulação do eixo HHO, resultando em ausência de feedback positivo do estradiol, ausência de picos de LH pré-ovulatórios e anovulação, alterações essas que se mostraram parcialmente reversíveis após o início da terapia com insulina (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012). No entanto, essa desregulação do eixo HHO também é vista em mulheres com DM2, já que a insulina também é um importante regulador do eixo e da função ovariana, pois uma de suas funções é estimular a secreção de GnRH. Pesquisas em roedores com ausência de receptores cerebrais de insulina mostraram o desenvolvimento de hipogonadismo hipogonadotrófico e infertilidade, mesmo sendo administrado GnRH e LH de forma exógena nesses roedores. Alguns estudos sugerem que a insulina pode modular diretamente a secreção de GnRH (THONG et al., 2020) (NANDI; PORETSKY, 2013) (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012).

Isso acontece porque os ovários expressam receptores de insulina e do fator de crescimento do tipo 1 (IGF-1) em todas as suas camadas: teca, granulosa e estromal, com ligação da insulina que acaba por estimulá-los, atuando como uma cogonadotrofina. Sugere-se que a regulação desses receptores é feita principalmente de acordo com a quantidade de insulina circulante, dessa forma, em um estado de hiperinsulinemia há um decréscimo de receptores de insulina e um aumento de receptores de IGF-1. Assim, aumenta-se a produção de andrógenos, estrogênio e progesterona. Alguns estudos correlacionaram o maior volume ovariano com a hiperinsulinemia em mulheres (NANDI; PORETSKY, 2013) (THONG et al., 2020) (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012).

Foi mostrado também que meninas com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) em tratamento com insulina exógena tem maiores níveis de hormônio antimulleriano (AMH), sugestivamente também maior número de folículos em crescimento. O AMH foi encontrado em níveis mais elevados também em meninas pré-púberes. Isso acontece porque a insulina secretada pelo pâncreas é submetida à primeira passagem no fígado, enquanto a insulina exógena vai diretamente para o sistema circulatório sistêmico, o que aumenta suas concentrações para o ovário, insinuando que a insulina estimula o crescimento folicular. Este mecanismo gera um

processo que, alguns autores, descrevem como SOP secundária. Do mesmo modo, a resistência à insulina e a consequente hiperinsulinemia, aumentam o estímulo ovariano, o recrutamento dos folículos e o tamanho dos ovários. Entretanto, essa resistência pode impedir a seleção de um folículo dominante, levando à anovulação (THONG et al., 2020) (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012).

Nos anos 80, pacientes com DM1 e mau controle metabólico tinham mais chances de desenvolver hipogonadismo hipogonadotrófico. Os estudos tem mostrado que pacientes com diabetes *mellitus* tem defeitos na esteroidogênese ovariana e na ovulação, o que tem sido diretamente associado à deficiência de insulina, que são em grande parte revertidos após o início da terapia de administração do hormônio. Além disso, há também grande influência das kisspeptinas, que em situações de estresse metabólico e balanço energético negativo podem causar hipogonadismo, devido à supressão hipotalâmica do gene Kiss 1, contribuindo para o atraso no início da puberdade e alterações de fertilidade. Por fim, a leptina também tem seu papel nesse mecanismo, já que foi encontrado uma profunda hipoleptinemia em ratos diabéticos, que melhoraram seus parâmetros reprodutivos com a administração exógena de leptina, que restaura a expressão do gene Kiss1 (THONG et al., 2020) (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012).

Portanto, tanto a insulina quanto a resistência à insulina, as kisspeptinas, as leptinas e a hiperglicemia tem efeitos na disfunção reprodutiva. A hiperglicemia exerce um efeito inibitório na secreção hipotalâmica de GnRH devido à sua glicotoxicidade nesses neurônios. Além do efeito inibitório, a hiperglicemia crônica altera a foliculogênese ovariana por meio dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) e influencia no envelhecimento ovariano. Por fim, a hiperglicemia também leva o organismo a um estado de catabolismo, com consequente diminuição do tecido adiposo e das concentrações séricas de leptina. E tanto a insulina como a leptina são importantes na expressão das kisspeptinas, pois estimulam a liberação de GnRH (THONG et al., 2020) (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012).

### **3 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres na idade reprodutiva, com uma prevalência que varia de 6 a 15%. É a causa mais comum de distúrbios menstruais, anovulação e hirsutismo. Seu desencadeamento está relacionado à resistência à insulina, hiperinsulinemia, obesidade e adiposidade abdominal

(THONG et al., 2020) (ESCOBAR-MORREALE; ROLDÁN-MARTÍN, 2016) (AZZIZ, 2018) (ANAGNOSTIS; TARLATZIS; KAUFFMAN, 2018).

Os critérios diagnósticos da SOP variam, mas o protocolo mais utilizado atualmente são os Critérios de Roterdã, em que são necessários pelo menos dois itens dos seguintes: hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial), irregularidade menstrual e morfologia ovariana policística (PCOM) (definido pela presença de  $\geq 12$  folículos 2-9 mm e diâmetro máximo ou volume ovariano  $> 10$  ml (sem um cisto ou folículo dominante). Porém, o diagnóstico de SOP só é definido após exclusão de outras causas de excesso de androgênio. Além disso, há que se considerar a imaturidade do HHO nos primeiros anos após a menarca, que também ocasiona ciclos irregulares e disfunção ovulatória mas são considerados normais na transição puberal, principalmente em pacientes portadoras de DM (ANAGNOSTIS; TARLATZIS; KAUFFMAN, 2018) (WENDER et al., [s.d.]) (TEEDE et al., 2018).

Sua etiologia ainda não é bem esclarecida, mas sabe-se que a SOP está intimamente ligada à resistência à insulina, assim como diversas outras síndromes de resistência à insulina que compartilham das mesmas consequências, como hiperandrogenismo, anormalidades reprodutivas e infertilidade. A hiperinsulinemia, consequente à resistência à insulina, estimula a síntese e a secreção de hormônios androgênicos pelos ovários, por meio do estímulo à produção de LH e aumento na amplitude dos seus pulsos, o que pode acontecer tanto pela hiperinsulinemia endógena como a exógena. Além disso, a insulina reduz a produção hepática de SHBG, o que leva a um aumento da testosterona livre e consequente hiperandrogenismo em pacientes com hiperinsulinemia. Tudo isso pode gerar disfunção ovulatória ou menstrual, hiperandrogenismo, e morfologia ovariana específica (ANAGNOSTIS; TARLATZIS; KAUFFMAN, 2018) (NANDI; PORETSKY, 2013) (TRIKUDANATHAN, 2015).

O hiperandrogenismo ovariano possui uma forte correlação com a acantose nigricans, sendo um importante sinal clínico de hiperinsulinemia e resistência à insulina. Essa hiperinsulinemia, devido ao aumento da secreção de insulina basal e diminuição da depuração hepática de insulina, aumenta a produção androgênica, pois a insulina atua como cogonadotropina modulando a produção esteroidal ovariana. Assim, pode ser frequente a identificação de hirsutismo, acne e alopecia. O hiperandrogenismo também favorece a deposição de gordura abdominal, o que agrava mais ainda a resistência à insulina, o hiperinsulinemismo compensatório e o hiperandrogenismo. Desse modo, a obesidade está presente em 30 a 75% das mulheres com SOP, 30 a 40% delas tem tolerância à glicose diminuída e até 10% delas desenvolvem DM2. O aumento do risco de diabetes *mellitus* em

mulheres com SOP se mostrou independente da obesidade (NANDI; PORETSKY, 2013) (ANAGNOSTIS; TARLATZIS; KAUFFMAN, 2018) (MACUT et al., 2017).

No entanto, não se sabe exatamente o que desencadeia o ciclo de anovulação na SOP, se é o hiperandrogenismo ou hiperinsulinemia. Sabe-se que há uma insensibilidade aos esteroides ovarianos que levam a uma alteração na secreção de GnRH, com aumento da amplitude e dos pulsos de LH, estimulando ainda mais os precursores androgênicos nas células da teca ovariana. Acrescenta-se ainda, que a síntese e a secreção de FSH se torna prejudicada, o que impede um desenvolvimento adequado dos folículos, com diminuição dos níveis de aromatase, o que diminui a capacidade do ovário aromatizar os precursores androgênicos do estrogênio (TRIKUDANATHAN, 2015).

Diante disso, é importante ressaltar que a prevalência de tolerância à glicose diminuída e DM2 em mulheres com SOP é de 23-35% e 4-10%, respectivamente. Além disso, o risco de desenvolvimento de DM2 em mulheres com SOP aumenta ao longo da vida de acordo com o aumento do IMC, glicemia de jejum e área sob a curva de glicose no diagnóstico, enquanto diminui com a idade porque os níveis de SHBG aumentam. A SOP está relacionada também a um maior risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* gestacional (ANAGNOSTIS; TARLATZIS; KAUFFMAN, 2018). Já em relação ao DM1, a prevalência de SOP tem se mostrado notadamente maior em relação à população geral, cerca de 24%, com possível contribuição também do ganho de peso em consequência da terapia intensiva com insulina (THONG et al., 2020).

Nesses casos de SOP e RI, modificações no estilo de vida, como dieta, atividade física e perda de peso, são fundamentais no tratamento. Além disso, em alguns casos há a necessidade de utilização de tratamentos medicamentosos, sendo a metformina a principal droga estudada e utilizada na melhora da sensibilidade à insulina. Esse aumento da sensibilidade acontece no fígado, tecidos periféricos, adiposo, muscular esquelético, endotélio e ovário, e é independente da mulher ter diagnóstico de diabetes ou não. A metformina é indicada em casos de mulheres com SOP e intolerância à glicose para prevenção e/ou atraso no desenvolvimento de diabetes. Em consequência disso, tem-se melhores taxas de ovulação, ciclicidade menstrual e menores níveis séricos de andrógenos, mas a perda de peso é modesta. Os agonistas do GLP-1 (receptor do peptídeo 1 do glucagon) contribuem para perda de peso, redução do hiperandrogenismo e melhora do padrão menstrual e parecem ter uma ação sinérgica com a metformina. Outra opção terapêutica, principalmente em mulheres severamente obesas, em que houve falha de outras terapias, é a cirurgia bariátrica, que mostra uma melhora da perda de peso e das comorbidades

associadas à SOP (MACUT et al., 2017) (AZZIZ, 2018) (TEEDE et al., 2018) (ROMUALDI; VERSACE; LANZONE, 2020).

#### **4 GESTAÇÃO E DIABETES**

Os estudos que avaliam a fertilidade e fecundidade em mulheres com diabetes *mellitus* ainda são escassos e limitados, mas muitos mostraram uma correlação importante entre diabetes e queda nas taxas de fecundidade e fertilidade. Mas ainda é pouco esclarecido se no caso do diabetes tipo 2 essa queda se deve ao diabetes ou à possível SOP coexistente. Já no caso do diabetes tipo 1, acredita-se que a fertilidade reduzida está ligada ao aumento da insulina exógena. Apesar dessa queda, mesmo com controle metabólico insuficiente e ciclo maiores, há potencial fertilidade nessas mulheres, e então, chances de gravidez (THONG et al., 2020).

Os dados mostram que, comparando as mulheres com e sem DM1, as com DM1 tem taxas menores de nascidos vivos, tem menos filhos em relação aos irmãos não afetados, maior risco de resultados adversos materno-fetais, e, isso se intensifica ainda mais quando o diabetes se inicia na infância ou quando existe presença de complicações micro/macrovaskulares. A maior chance de complicações gestacionais se mostra em qualquer tipo de diabetes, incluindo malformações congênitas, prematuridade, maior mortalidade perinatal, aborto espontâneo, polidrâmnio, pré-eclâmpsia, macrosomia e natimorto. Isso se mostra maior quando há um controle glicêmico inadequado (THONG et al., 2020).

Macrossomia fetal é uma das complicações mais frequentes em mulheres com DM descompensado durante a gestação, e é definido como bebês grandes para idade gestacional, que nascem com mais de 4kg. Está diretamente ligado à hiperglicemia constante, principalmente no terceiro trimestre de gestação. Isso acontece porque a hiperglicemia materna aumenta a disponibilidade de glicose para o feto à medida que ela cruza a placenta, e o pâncreas fetal passa a secretar insulina em resposta ao excesso de glicose, o que leva à hiperinsulinemia fetal e aumento do tecido adiposo e proteico no feto. Entretanto, alguns estudos estão mostrando que mesmo em gestantes com bom controle glicêmico o risco de macrosomia é maior, o que sugere que existem outros fatores que influenciam no crescimento fetal, como por exemplo excesso de ganho de peso gestacional e obesidade materna. A macrosomia fetal aumenta os riscos de parto cesárea, hemorragia pós-parto, lacerações vaginais e também distócia de ombro, fraturas de clavícula, lesão de plexo braquial e hipoglicemia neonatal. Além disso, essas crianças tem um maior risco de desenvolver em idade jovem excesso de peso, obesidade e DM2 (THONG et al., 2020) (KC; SHAKYA; ZHANG, 2015).

O polidrâmnio é causado por um desequilíbrio entre produção e absorção no volume de líquido amniótico na gravidez, que gera um excesso patológico desse volume, com aumento da morbimortalidade perinatal e materna. Tem diversas causas, mas o DM é uma das causas maternas mais comuns. Acredita-se que a hiperglicemia materna aumenta a diurese osmótica e a excreção de urina fetal, o que contribui para o aumento da produção de líquido amniótico. Entre as complicações tem-se parto prematuro, anomalias congênitas, ruptura prematura de membranas, prolapso de cordão, macrossomia fetal, parto cesárea, hemorragia pós-parto e dificuldades respiratórias (HWANG; BORDONI, 2021) (DUBIL; MAGANN, 2013).

Já a pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbimortalidade materno-fetal, e o risco é de 2 a 4 vezes maior em gestantes com DM, e é ainda maior em gestantes com DM1 quando comparadas com DM2. É diagnosticada como uma nova hipertensão na segunda metade da gravidez associada a proteinúria ou outro sinal de disfunção grave de órgão. O risco se agrava com obesidade materna, SOP e vasculopatia pré-existente, essa última porque favorece uma implantação anormal da placenta. O que acontece nesse caso é uma disfunção endotelial materna sistêmica que favorece esse desenvolvimento placentário ruim, com alteração das artérias espirais uterinas, podendo causar hipóxia, lesão repetida de isquemia-reperfusão ou fluxo sanguíneo de alta velocidade no intervalo. A placenta danificada pode liberar fatores na circulação materna e agravar ainda mais a disfunção vascular (THONG et al., 2020) (WEISSGERBER; MUDD, 2015).

Além de tudo, parece que a resistência à insulina contribui também para a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, pois alguns estudos mostraram que mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia são mais resistentes à insulina antes da gravidez. É importante destacar que mesmo após a gestação, mulheres com DM1 e que desenvolveram pré-eclâmpsia, se mostraram com mais chances de desenvolver retinopatia, nefropatia e hipertensão arterial sistêmica (HAS), além de ser fator de risco para futura doença cardiovascular e acidente vascular cerebral. Além disso, mulheres que tiveram pré-eclâmpsia sem diabetes são mais propensas a desenvolver DM2 ao longo da vida (THONG et al., 2020) (WEISSGERBER; MUDD, 2015).

A gestação também pode favorecer o início ou agravar complicações microvasculares em decorrência do diabetes, como retinopatia e nefropatia, principalmente quando essas complicações já existem em suas formas mais graves. Isso acontece porque o próprio DM favorece um estresse contra o endotélio vascular, levando a edema e hipóxia, sendo esse último o principal estímulo à neovascularização fisiológica e patológica. Essa angiogênese é regulada principalmente pelo fator de crescimento endotelial vascular, mas também por hormônios como prolactina, lactogênio placentário e hormônio do crescimento, substâncias essas que estão em

altos níveis durante a gestação, e que favorecem uma angiogênese patológica devido a um desequilíbrio entre fatores pró e antiangiogênicos. Os fatores de risco que contribuem para a progressão das complicações na gravidez são duração do diabetes, controle glicêmico ruim antes e durante a gestação, retinopatia proliferativa no início da gestação, HAS e tabagismo. No entanto, as evidências são limitadas quanto ao aparecimento de complicações durante a gestação, e quando isso acontece, tendem a ser transitórias e desaparecer após o parto (PESCOSOLIDO; CAMPAGNA; BARBATO, 2014) (SPOTTI, 2019).

## **5 DIABETES *MELITUS* GESTACIONAL**

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é o distúrbio metabólico mais comum que ocorre durante a gravidez, que aumenta substancialmente o risco de desfechos perinatais e de doenças futuras, além do risco da mãe desenvolver DM2. É um quadro de intolerância à glicose, que inicia ou é diagnosticada durante a gestação, principalmente associada à obesidade materna, má alimentação e inatividade física. O diagnóstico é realizado com a glicemia de jejum > 92mg/dL e/ou TOTG com 75g de glicose realizado entre 24 a 28 semanas de gestação, com glicemia >180mg/dL após a 1ª hora ou superior 153mg/dl na segunda hora (JOHNS et al., 2018) (“Diabetes *Mellitus* Gestacional No Brasil - Rastreamento”, [s.d.]).

Essa intolerância à glicose é decorrente de produção pancreática de insulina reduzida, inadequada liberação e/ou resistência periférica do hormônio, o que gera a hiperglicemia. Essas mudanças glicêmicas ocorrem em função das alterações metabólicas gestacionais, como aumento de hormônios como cortisol, prolactina e produção de lactogênio placentário, que induzem uma resistência à insulina e aumento de sua produção. Além disso, as mulheres costumam ganhar peso durante a gravidez e diminuir a atividade física, o que agrava o quadro. Portanto, em gestantes que já estão no limite de sua capacidade de produção de insulina, as células beta são incapazes de aumentar essa produção e a mulher pode desenvolver DMG (JOHNS et al., 2018) (“Diabetes *Mellitus* Gestacional No Brasil - Rastreamento”, [s.d.]) (CHIEFARI et al., 2017).

Entre as consequências do DMG encontram-se as maiores chances da prole desenvolver DM2, que pode ser tanto por transmissão de variantes genéticas como pelo ambiente intrauterino de hiperglicemia que gera um ambiente pró-inflamatório para o feto. Alguns estudos mostraram ainda aumento de doenças cardiovasculares nessas crianças, resistência à insulina, obesidade infantil, maior pressão arterial sistólica, assim como risco de doenças circulatórias e síndrome metabólica. Além disso, há os riscos de complicações

imediatas, como macrosomia, parto prematuro, lesão de parto, distócia de ombro, hipoglicemia neonatal, dificuldade respiratória e mortalidade perinatal. Para a mãe com DMG tem-se aumento das chances de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, polidrâmnio, cesariana e doenças cardiovasculares (JOHNS et al., 2018) (CHIEFARI et al., 2017) (MACK; TOMICH, 2017).

## **6 ANTICONCEPÇÃO**

Visto que cada vez mais tem aumentado a prevalência de mulheres com diabetes em idade reprodutiva e que as complicações advindas de uma gestação não planejada e com mau controle glicêmico tanto na concepção quanto durante a gravidez aumentam o risco de complicações materno-fetais, é necessário destacar a importância de se discutir sobre métodos contraceptivos seguros e efetivos para mulheres com DM. Algumas pesquisas mostraram que apenas metade das mulheres com DM planejam suas gravidezes, e que, comparado a mulheres sem DM, a utilização de métodos contraceptivos é menor em mulheres com DM. É fato que a escolha do método deve levar em consideração a preferência da mulher, no entanto, é indispensável considerar os fatores de risco individuais, como a presença de complicações, doença vascular, nefropatia, neuropatia ou retinopatia, já que mulheres com diabetes tem um risco aumentado para eventos cardiovasculares, o que pode se agravar ainda mais com o uso de anticoncepcional hormonal (ROBINSON; NWOLISE; SHAW, 2016) (GOURDY, 2013) (SERFATY, 2019) (AFSANA, 2016).

Os contraceptivos orais combinados de estrogênio e progesterona, com doses de etinilestradiol menores que 35microgramas mostraram não influenciar significativamente a glicemia, a secreção e sensibilidade à insulina e o metabolismo dos lipídeos. Acrescenta-se ainda que eles não aumentam a ocorrência ou progressão de complicações degenerativas, como retinopatia e glomerulopatia, exceto se a mulher já tiver complicações microvasculares graves e/ou não controladas. No entanto, dados mostram que o uso de contraceptivos orais combinados aumentam significativamente o risco de AVC e infarto do miocárdio na população com DM, portanto, há que se considerar o risco cardiovascular da paciente ao escolher um método contraceptivo (ROBINSON; NWOLISE; SHAW, 2016) (GOURDY, 2013) (SERFATY, 2019) (O'BRIEN et al., 2017) (AFSANA, 2016).

Os métodos de contracepção hormonal combinada se apresentam em forma de pílulas orais, adesivos transdérmicos, anéis vaginais e formas injetáveis. São considerados seguros em mulheres sem complicações crônicas do diabetes. Já em mulheres que já tenham complicações

microvasculares, como retinopatia grave, edema macular ou nefropatia com proteinúria persistente, ou que tenham DM e outros fatores de risco cardiovascular, como tabagismo, obesidade ou HAS, seu uso é contraindicado, pois aumentam o risco de tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (ROBINSON; NWOLISE; SHAW, 2016) (GOURDY, 2013) (WHO, 2018) (SERFATY, 2019) (O'BRIEN et al., 2017) (AFSANA, 2016).

Há também as pílulas apenas de progestogênio, que são consideradas uma opção segura para mulheres com DM de qualquer idade, com ou sem complicações. Uma das diferenças é que devem ser ingeridas diariamente. Nessa classe, o desogestrel tem mostrado uma eficácia de 97% em inibição da ovulação. Os contraceptivos orais apenas com progestágenos também parecem não exercer influência sobre a glicemia e o metabolismo dos lipídeos, sendo uma boa alternativa em casos de mulheres com alto risco cardiovascular, pois o principal fator de risco trombogênico é o estrogênio (ROBINSON; NWOLISE; SHAW, 2016) (GOURDY, 2013) (WHO, 2018) (SERFATY, 2019) (AFSANA, 2016).

Os contraceptivos reversíveis de longa duração (LARC) tem a vantagem de não depender nem da memória da paciente nem do seu uso correto, têm alta eficácia e também são opções seguras e reversíveis. Entre eles estão o dispositivo intrauterino de cobre (DIU), sistema interaúterino (SIU), contraceptivos injetáveis de progestogênio e implantes subdérmicos de progestogênio. No caso do injetável como o acetato de medroxiprogesterona e o enantato de noretindrona são indicados apenas para mulheres sem complicações, pois podem ter possíveis efeitos negativos no metabolismo lipídico. Já o implante subdérmico apenas com progestágenos (etonogestrel) podem ser usados em mulheres com ou sem complicações, pois sua dose liberada é constante, o que reduz a variação metabólica e mantém os níveis de lipídios no sangue estável. (ROBINSON; NWOLISE; SHAW, 2016) (WHO, 2018) (SALINAS et al., 2020) (O'BRIEN et al., 2017) (AFSANA, 2016).

Por fim, há ainda os métodos de barreira, como diafragmas, preservativos e capuz cervical, que impedem a ascensão do espermatozoide para cavidade uterina. Sua eficácia depende da aceitabilidade da mulher e do uso correto e não possuem contraindicações em pacientes com DM. Embora existam riscos em relação a alguns métodos contraceptivos, há que se pesar se as vantagens do uso evitando uma gravidez de risco não planejada superam os riscos do uso do método. Dessa forma, é relevante também o acompanhamento de rotina da pressão arterial, índice de massa corporal, perfil lipídico e glicemia da mulher com diabetes em uso de anticoncepcional hormonal, principalmente em uso dos métodos injetáveis. A Tabela 1 mostra

de forma resumida os critérios de elegibilidade para uso de contraceptivos em pacientes com DM (ROBINSON; NWOLISE; SHAW, 2016) (WHO, 2018).

Tabela 1 – Critérios de exigibilidade médica para uso de contraceptivo em pacientes com DM

	Cu-DIU	DIU-LNG	Implante	DMPA	POP	CHC
História de doença gestacional	1	1	1	1	1	1
Sem doença vascular	1	2	2	2	2	2
Nefropatia, Retinopatia, Neuropatia	1	2	2	3	2	3-4
Doença vascular ou diabetes com duração maior de 20 anos	1	2	2	3	2	3-4
1 Nenhuma restrição (geralmente pode ser usado)				Cu-DIU - Dispositivo intrauterino (DIU) de cobre		
2 Vantagens geralmente superam riscos teóricos ou comprovados				DIU-LNG - DIU de levonorgestrel		
3 Risco teóricos ou comprovados geralmente superam vantagens				DMPA - Acetato de medroxiprogesterona		
4 Risco de saúde inaceitável (método contraindicado)				POP - Comprimido de progestágeno		
				CHC - Contraceptivo hormonal combinado		

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (2019)

## 7 ENVELHECIMENTO OVARIANO E MENOPAUSA

A menopausa é definida como um período de 12 meses desde a última menstruação, devido à falência folicular, com consequente deficiência de estrogênio. É considerada precoce quando acontece em mulheres com menos de 40 anos, também chamada de insuficiência ovariana prematura (IOP) (ANAGNOSTIS et al., 2019). Normalmente, ocorre em média aos 51 anos. A variação na idade da menopausa depende de vários fatores que ainda não são bem estabelecidos, mas tem sido observado menopausa precoce principalmente em mulheres com DM1. Foi notado que essas mulheres, comparadas às suas irmãs sem DM1, tendem a ter uma menarca mais tardia e uma menopausa mais precoce (THONG et al., 2020).

Acredita-se que esse envelhecimento acelerado do ovário seja devido à hiperglicemia sustentada, vasculopatias prematuras, ooforite autoimune e até mesmo uma depleção dos folículos ovarianos acelerada em consequência da hiperinsulinemia. Uma prova disso é que tem sido relatado morfologia dos ovários policísticos e hormônio antimulleriano aumentado nos anos reprodutivos, enquanto que na quarta década de vida as concentrações de hormônio antimulleriano já estão mais baixas que o esperado. Foi demonstrado também em estudo com roedores, que a glicação de proteínas ovarianas tem um impacto potencial no envelhecimento ovariano. No entanto, após o advento da terapia intensiva com insulina e consequentemente

melhora controle glicêmico, cada vez mais os estudos tem mostrado uma menor influência do DM1 na idade da menopausa natural, e, a correlação mais forte tem sido em relação à idade do diagnóstico, com mulheres com diagnóstico antes dos 20 anos chegando à menopausa mais cedo (THONG et al., 2020) (CODNER; MERINO; TENA-SEMPERE, 2012).

Além disso, o hipogonadismo secundário devido ao mau controle glicêmico em mulheres com DM1 influencia no agravamento do risco de complicações, como doenças cardiovasculares e osteopenia em idades pré-menopausal, por meio da deficiência de estrogênio. Há ainda as mudanças metabólicas em decorrência da menopausa, que podem diminuir a sensibilidade à insulina e dificultar ainda mais o controle glicêmico nessas mulheres (THONG et al., 2020).

Já em relação ao DM2, os estudos são mais escassos, pois geralmente o início da doença ocorre após a menopausa. Entretanto, a relação encontrada mais bem estabelecida tem sido que menopausa precoce aumenta o risco de DM2, e isso parece estar ligado à deficiência de estrogênio. O que acontece é que a menopausa promove uma alteração no metabolismo da insulina, leva a um estado de maior resistência à insulina, hipertrigliceridemia, esteatose hepática e aterosclerose. Além disso, parece haver também uma diminuição da secreção pancreática de insulina e um agravamento do envelhecimento das células beta (THONG et al., 2020) (MAUVAIS-JARVIS et al., 2017).

Os sintomas climatéricos acontecem devido a mudanças metabólicas, principalmente em decorrência da falta de estrogênio, que geram os fogachos, redução da densidade mineral óssea, maior risco de doenças cardiovasculares, declínio cognitivo e síndrome genitourinária, que geralmente são amenizados com a Terapia Hormonal Menopausal (THM). Nesse sentido, as evidências tem mostrado que a THM em mulheres com DM não melhora apenas os sintomas climatéricos, mas pode melhorar também o perfil metabólico, lipídico, glicêmico e reduzir o risco de DM2. Acrescenta-se ainda, que a terapia hormonal estrogênica tem se mostrado consistente na redução da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada e da resistência à insulina de mulheres com DM, ao mesmo tempo em que parece haver uma redução da incidência do DM em mulheres na pós-menopausa (THONG et al., 2020) (PINKERTON, 2020) (MAUVAIS-JARVIS et al., 2017).

O estrogênio por via oral ou transdérmica mostra redução na glicemia e melhora da sensibilidade à insulina, ainda que o estrogênio oral tenha um efeito mais importante nisso. Já os progestágenos, parecem diminuir os efeitos benéficos do estrogênio, principalmente os derivados de testosterona, à medida que aumentam a resistência à insulina. Mas, progestágenos

não androgênicos, como a noretisterona, tem um menor efeito sobre a homeostase da glicose (MAUVAIS-JARVIS et al., 2017).

Com isso, o uso de estrogênio sozinho ou combinado com medroxiprogesterona mostrou melhora da glicemia e do perfil lipídico em mulheres com DM2. Já o estrogênio mais noretisterona contínuos, mostrou redução do colesterol sérico e IMC, sem efeito na glicemia e triglicerídeos. O uso de estrogênio transdérmico, associado ou não à didrogesterona, mostrou melhora significativa na hemoglobina glicada e perfil lipídico. Por fim, o uso do estrogênio transdérmico, junto ou não com a noretisterona, em alguns estudos não alterou o controle glicêmico em mulheres com DM2, mas reduziu colesterol, triglicerídeos e atividade do fator VIII, que se traduz em menor risco coronariano e trombótico. Agora, em relação à THM em mulheres com DM1, as evidências são mais escassas e não garantem a segurança cardiovascular a longo prazo. Portanto a opção de escolha tanto para DM1 quanto para DM2 é o estrogênio transdérmico e progesterona micronizada ou qualquer outra progesterona sem efeitos metabólicos significativos. Assim, a escolha da terapia deve levar em conta as características individuais de cada paciente (THONG et al., 2020).

Apesar da abordagem terapêutica hormonal atual ser a mais eficaz para o tratamento dos sintomas climatéricos, há também uma nova linha de tratamento em estudo, promissora para melhora dos sintomas vasomotores da pós-menopausa principalmente em mulheres que tem contraindicações ao uso hormonal. Os novos alvos são os neurônios KNDy, chamados assim pois são neurônios de Kisspeptina, neuroquinina B (NKB) e dinorfina, que tem um importante papel na modulação da secreção de GnRH e regulação das gônadas. Esses neurônios KNDy expressam receptores de kisspetina, NKB, dinorfina e NK3R. O que se tem percebido é que o NKB e a dinorfina coordenam e regulam a secreção pulsátil de kisspeptina pelos genes KNDy, com o NKB estimulando e a dinorfina inibindo (SZELIGA et al., 2020) (ANNA SZELIGA et al., 2018).

Os sintomas vasomotores parecem estar fortemente ligados com a supersecreção pulsátil de GnRH e conseqüentemente de LH, devido a uma hipertrofia desses neurônios hipotalâmicos que secretam NKB e, portanto, kisspeptina em excesso. Assim, as evidências sugerem que a ativação dos neurônios KNDy contribuem fortemente para os sintomas vasomotores. Com isso, tem-se visto também que antagonistas da kisspeptina e principalmente antagonistas NKB estão relacionados a uma diminuição nos sintomas vasomotores da menopausa, ficando como uma alternativa ao estrogênio, apesar de ainda necessitar de mais estudos para que seja de fato implementado na prática clínica (SZELIGA et al., 2020) (ANNA SZELIGA et al., 2018).

## 8 CONCLUSÃO

Dessa forma, é nítido que o diabetes *mellitus* e seus efeitos metabólicos afetam o eixo HHO e suas funções, com possíveis consequências como hipogonadismo hipogonadotrófico, atraso puberal, amenorreia primária e secundária, anovulação, infertilidade, além de trazer maiores riscos materno-fetais em períodos gestacionais. Assim, é necessário e urgente um olhar mais atento dos médicos para essa relação, a fim de melhorar e minimizar de forma mais efetiva as consequências gonadais em virtude de um controle glicêmico inadequado e dos maiores riscos do DM.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, A. P.; KAISER, U. B. Pubertal development and regulation. **The Lancet. Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 254–264, mar. 2016.
- AFSANA, F. Contraception and Diabetes. **Diabetes in Pregnancy**, p. 3, 2016.
- AIRTON GOLBERT et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019-2020** (Adriana Costa e Forti et al., Eds.) São Paulo: Editora Científica Clannad, , 2019.
- ANAGNOSTIS, P. et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, v. 180, n. 1, p. 41–50, 1 jan. 2019.
- ANAGNOSTIS, P.; TARLATZIS, B. C.; KAUFFMAN, R. P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 86, p. 33–43, set. 2018.
- ANNA SZELIGA et al. The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from physiology to potential therapeutic applications. **Gynecological Endocrinology**, v. 34, 14 jun. 2018.
- AZZIZ, R. Polycystic Ovary Syndrome. **Obstetrics and Gynecology**, v. 132, n. 2, p. 321–336, ago. 2018.
- CDC. Summary Chart of U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. p. 2, 2019.
- CHIEFARI, E. et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 40, n. 9, p. 899–909, set. 2017.
- CODNER, E.; MERINO, P. M.; TENA-SEMPERE, M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. **Human Reproduction Update**, v. 18, n. 5, p. 568–585, out. 2012.
- CORONA, G. et al. Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men. **Hormones (Athens, Greece)**, v. 14, n. 4, p. 569–578, dez. 2015.
- DE SOUZA, M.S, T., G. H. Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. **Diabetol Metab Syndr**, 2016.
- Diabetes Mellitus Gestacional No Brasil - Rastreamento**. Disponível em: <<https://www.febrasgo.org.br/pt/febrasgo-online/open-access/item/diabetes-mellitus-gestacional-no-brasil-rastreamento-2>>. Acesso em: 10 nov. 2021.
- DUBIL, E. A.; MAGANN, E. F. Amniotic fluid as a vital sign for fetal wellbeing. **Australasian Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 16, n. 2, p. 62–70, maio 2013.
- ESCOBAR-MORREALE, H. F.; ROLDÁN-MARTÍN, M. B. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 39, n. 4, p. 639–648, abr. 2016.

GOURDY, P. Diabetes and oral contraception. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oral Contraceptive Drugs. v. 27, n. 1, p. 67–76, 1 fev. 2013.

HOME et al. **IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition**, [s.d.]. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 21 nov. 2021

HWANG, D. S.; BORDONI, B. Polyhydramnios. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

JOHNS, E. C. et al. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, v. 29, n. 11, p. 743–754, nov. 2018.

KC, K.; SHAKYA, S.; ZHANG, H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, n. Suppl. 2, p. 14–20, 2015.

LIN, Y.-H. et al. Type 1 diabetes impairs female fertility even before it is diagnosed. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 143, p. 151–158, set. 2018.

MACK, L. R.; TOMICH, P. G. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 44, n. 2, p. 207–217, jun. 2017.

MACUT, D. et al. Insulin and the polycystic ovary syndrome. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 130, p. 163–170, ago. 2017.

MAKANJI, Y. et al. Inhibin at 90: From Discovery to Clinical Application, a Historical Review. **Endocrine Reviews**, v. 35, n. 5, p. 747–794, out. 2014.

MAUVAIS-JARVIS, F. et al. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. **Endocrine Reviews**, v. 38, n. 3, p. 173–188, 1 jun. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **VIGITEL BRASIL 2019 - VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO**. Disponível em:

<<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/27/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf#page=1&zoom=auto,-122,743>>. Acesso em: 21 nov. 2021.

NANDI, A.; PORETSKY, L. Diabetes and the female reproductive system. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 42, n. 4, p. 915–946, dez. 2013.

O'BRIEN, S. H. et al. Hormonal Contraception and Risk of Thromboembolism in Women With Diabetes. **Diabetes Care**, v. 40, n. 2, p. 233–238, 1 fev. 2017.

PESCOSOLIDO, N.; CAMPAGNA, O.; BARBATO, A. Diabetic retinopathy and pregnancy. **International Ophthalmology**, v. 34, n. 4, p. 989–997, 1 ago. 2014.

PINKERTON, J. V. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 5, p. 446–455, 30 jan. 2020.

ROBINSON, A.; NWOLISE, C.; SHAW, J. Contraception for women with diabetes: challenges and solutions. **Open Access Journal of Contraception**, v. 7, p. 11–18, 3 mar. 2016.

ROMUALDI, D.; VERSACE, V.; LANZONE, A. What is new in the landscape of insulin-sensitizing agents for polycystic ovary syndrome treatment. **Therapeutic Advances in Reproductive Health**, v. 14, p. 2633494120908709, 27 fev. 2020.

SALINAS, A. et al. Long-acting contraception in adolescents and young women with type 1 and type 2 diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 21, n. 7, p. 1074–1082, 2020.

SERFATY, D. Update on the contraceptive contraindications. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 48, n. 5, p. 297–307, 1 maio 2019.

SPOTTI, D. Pregnancy in women with diabetic nephropathy. **Journal of Nephrology**, v. 32, n. 3, p. 379–388, 1 jun. 2019.

SZELIGA, A. et al. Kisspeptin and neurokinin B analogs use in gynecological endocrinology: where do we stand? **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, n. 5, p. 555–561, maio 2020.

TEEDE, H. J. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, v. 89, n. 3, p. 251–268, set. 2018.

THONG, E. P. et al. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. **The Lancet. Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 2, p. 134–149, fev. 2020.

TRIKUDANATHAN, S. Polycystic ovarian syndrome. **The Medical Clinics of North America**, v. 99, n. 1, p. 221–235, jan. 2015.

WEISSGERBER, T. L.; MUDD, L. M. Preeclampsia and Diabetes. **Current Diabetes Reports**, v. 15, n. 3, p. 9, 3 fev. 2015.

WENDER, M. C. O. et al. DESEJA FALAR COM A FEBRASGO? p. 68, [s.d.].

WHO. **Family Planning - A global handbook for providers**. Disponível em: <<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/fp-global-handbook/en/>>. Acesso em: 24 nov. 2021.