



# **Abordagem Terapêutica da Diabetes Gestacional**

Clara Luísa Fangueiro Guerreiro

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Ana Serralheiro

2019



# **Abordagem Terapêutica da Diabetes Gestacional**

Clara Luísa Fangueiro Guerreiro

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Ana Serralheiro



# Abordagem Terapêutica da Diabetes Gestacional

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências bibliográficas incluída neste trabalho.

---

(Clara Luísa Figueiro Guerreiro)

**Copyright © 2019 Clara Luísa Figueiro Guerreiro**

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*



*“Adoramos a perfeição porque não a podemos ter,  
repugná-la-íamos, se a tivéssemos.  
O perfeito é desumano, porque o humano é imperfeito.”*

**Fernando Pessoa:** Livro do Desassossego



## AGRADECIMENTOS

Terminados estes cinco anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é com enorme satisfação e sentimento de “dever cumprido” que agradeço a todos os que estiveram ao meu lado durante este percurso. A todos os que, de uma forma ou outra, fizeram parte destes cinco anos tão desafiantes, o meu profundo e sincero: Obrigada!

As minhas primeiras palavras, são para a minha mãe. Por todo o amor e carinho com que me criou, por toda a confiança que depositou em mim e por todo o apoio incondicional que me dá todos os dias. Tudo o que sou hoje, a ti o devo.

Não poderia igualmente, deixar de agradecer aos meus queridos avós que estiveram sempre presentes em cada momento da minha vida de uma forma especial, e contribuíram para que todos os meus sonhos se tornassem realidade, ensinando-me que com trabalho tudo se consegue.

À minha irmã Matilde, que com o seu jeito meigo e com o seu carinho, tantas vezes me mostrou o verdadeiro sentido da vida.

Ao meu padraсто Reis, por me transmitir todo o seu conhecimento e cultivar em mim o desejo e o apreço de querer saber sempre mais.

Ao meu pai, por me mostrar que embora nem tudo corra como idealizamos, podemos sempre dar a volta às situações, e haverá sempre uma solução.

Aos meus tios e aos meus primos, obrigada por estarem presentes em todos os momentos, por toda a preocupação que têm por mim e por todos os conselhos que sempre me deram.

Quero também, expressar a minha gratidão a todos os meus colegas de curso e, especialmente, pelos meus amigos, e pelas minhas colegas de casa – guardo cada um de vós no meu coração de forma única!

À Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro, que desde logo mostrou o seu interesse pelo tema e permitiu a concretização deste trabalho. Por todas as palavras de incentivo e compreensão, é sem dúvida um exemplo de profissionalismo! Muito obrigada.

Não poderia encerrar este capítulo sem deixar o meu agradecimento a todos os docentes que contribuíram para a minha formação ao longo desta caminhada académica, ser-lhes-ei eternamente grata!

Aos locais de estágio, Hospital CUF Descobertas e Farmácia Almeida por se mostrarem disponíveis para contribuir na formação prática, bem como por me terem recebido e acolhido ao longo destes meses.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer ao César que embora recente na minha vida, tem-se revelado o meu suporte durante esta caminhada. Venham novos desafios, a teu lado!

A todos vós, Obrigada!

## RESUMO

A Diabetes Gestacional é um subtipo de diabetes *Mellitus* caracterizado por uma anomalia da tolerância aos hidratos de carbono que clinicamente se reflete no aumento da glicémia, diagnosticada ou detetada pela primeira vez durante a gravidez. As suas complicações podem ser notórias não só para a mulher como para o feto.

Em Portugal, a taxa de prevalência da diabetes gestacional aumentou significativamente nos últimos anos representando, atualmente, 7,2% da população parturiente do serviço nacional de saúde <sup>[1]</sup>. De facto, vários estudos referem que o aumento da idade e obesidade maternas, contribuem para o desenvolvimento da doença e representam dois fatores de risco para o seu desenvolvimento. Deste modo, estima-se que num futuro próximo, o número de mulheres afetadas por esta doença continue a aumentar.

Nos últimos anos, várias investigações foram desenvolvidas com o intuito de apurar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença, a fim de se desenvolverem novas estratégias de prevenção e tratamento da doença. A utilização de inositol, probióticos e vitamina D são alguns dos novos compostos aplicados na prevenção da doença por possibilitarem um controlo glicémico adequado e impedirem o desenvolvimento da doença. Os resultados de vários estudos, no campo da terapêutica farmacológica, demonstram que a utilização de insulina de ação rápida pode ser considerada uma estratégia interessante na diabetes gestacional. Atualmente, o foco investigacional está direcionado para a avaliação da segurança a longo prazo dos fármacos antidiabéticos orais.

O papel do farmacêutico pode ser útil não só na prevenção, tratamento e gestão da doença, como também na educação terapêutica do doente promovendo a sua integração no processo de tratamento. No entanto, é necessário realizar mais estudos com o objetivo de definir a intervenção farmacêutica e motivar os profissionais para que seja prestado um serviço de aconselhamento ao doente da melhor forma possível.

**Palavras-chave:** *Diabetes gestacional, prevenção, insulina, fármacos antidiabéticos orais, papel do farmacêutico.*



## ABSTRACT

Gestational Diabetes is a subtype of diabetes *mellitus* characterized by an abnormal carbohydrates' tolerance which is clinically reflected in an increase of glycaemia, diagnosed or detected for the first time during pregnancy. Its complications can be noticeable not only in the woman but also in the fetus.

In Portugal, the prevalence rate of gestational diabetes has risen significantly over the last years representing, nowadays, 7,2% of the parturient population in the National Health Service <sup>[1]</sup>. In fact, several studies indicate that the increase in both maternal age and obesity represent two risk factors for the disease's development. Therefore it is estimated that in a nearby future, the number of women affected by this disease will continue to grow.

In the past few years, several investigations have been orchestrated in order to establish the mechanisms involved in the diseases' physiopathology, so that new strategies of prevention and treatment could be carried out. The use of inositol, probiotics and vitamin D are few of the new compounds applied in the prevention of gestational diabetes due to their ability to adequately controlling the glycaemia levels hiding the development of the disease. The results in various studies, in the pharmaceutical therapy's field, have shown that the use of fast-acting insulin can be considered as an interesting strategy for the gestational diabetes. Currently, the investigational focus is directed to the evaluation of the long-term oral antidiabetic drugs' safety.

The role of the pharmacist can be highly valuable not only in the prevention, treatment and management of the disease, but also in educating the patient about the therapy by integrating him in the treatment process. However, it is necessary to conduct more studies with the purpose of defining a pharmaceutical intervention and motivating the health professionals to render the most excellent counselling service possible for the well-being of the patients.

**Keywords:** Gestational diabetes, prevention, insulin, oral antidiabetic drugs, role of the pharmacist



## ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS .....	xi
ÍNDICE DE TABELAS/QUADROS .....	xiii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	xv
I.INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Diabetes Gestacional .....	1
1.2. Nota Histórica .....	3
1.3. Epidemiologia .....	4
II.FISIOPATOLOGIA .....	7
2.1. Fisiologia da Insulina .....	7
2.2. Modificações fisiopatológicas associadas à gravidez .....	10
2.3. Modificações fisiopatológicas associadas à Diabetes Gestacional.....	11
2.3.1. Disfunção das células $\beta$ -pancreáticas .....	12
2.3.2. Insulinorresistência periférica .....	13
2.3.3. Papel da unidade feto-placentária .....	14
2.3.4. Alterações do tecido adiposo .....	15
2.3.4.1. TNF- $\alpha$ e IL-6.....	16
2.3.4.2. Leptina .....	17
2.3.4.3. Adiponectina.....	18
2.3.5. Alterações na Microbiota Intestinal .....	20
III.DIAGNÓSTICO.....	21
3.1. Prova de Tolerância à Glicose Oral .....	22
3.2. Problemas atuais e perspectivas futuras .....	23
IV.PROFILAXIA .....	25
4.1. Intervenções no estilo de vida.....	25
4.2. Intervenções não farmacológicas.....	27
4.2.1 Inositol.....	27
4.2.2 Probióticos.....	29
4.2.3 Vitamina D .....	31
4.3. Intervenções Farmacológicas .....	33
V.TRATAMENTO .....	35
5.1. Terapêutica medicamentosa: Classificação Farmacológica .....	35
5.1.1. Insulina.....	36
5.1.1.2. Insulina Humana.....	38

5.1.1.3. Análogos de Insulina de ação rápida .....	39
i. Lispro .....	40
ii. Aspártico .....	41
iii. Glulisina .....	41
5.1.1.4. Análogos de insulina de ação lenta .....	42
i. Glargina .....	42
ii. Detemir .....	43
iii. Degludec .....	44
5.1.2. Fármacos Antidiabéticos Orais .....	45
5.1.2.1. Metformina .....	45
5.1.2.2. Glibenclamida .....	48
5.1.3. Outros fármacos .....	49
5.2. Abordagem terapêutica da DG .....	50
5.3. Perspetivas futuras no tratamento da DG: Resveratrol .....	54
VI.CONTRIBUTO DO FARMACÊUTICO NA DIABETES GESTACIONAL .....	55
6.1. Serviços farmacêuticos centrados no doente.....	55
6.2. O papel do farmacêutico na Diabetes gestacional .....	56
6.3. Aconselhamento não farmacológico .....	57
VII.CONCLUSÃO .....	61
VIII.ANEXO I .....	63
IX.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura II.1:</b> Conversão da pró-insulina em insulina humana.....	6
<b>Figura II.2:</b> Diagrama simplificado da translocação de GLUT 4 para a superfície membranar permitindo a entrada de glicose na célula.....	8
<b>Figura II.3:</b> Representação esquemática da atividade das células $\beta$ -pancreáticas, glicémia e sensibilidade periférica à insulina durante a gravidez normal.....	10
<b>Figura II.4:</b> Representação esquemática da atividade das células $\beta$ -pancreáticas, glicémia e sensibilidade periférica à insulina durante a diabetes gestacional.....	13
<b>Figura II.5:</b> Diagrama simplificado do mecanismo de sinalização da insulina.....	18
<b>Figura IV.1:</b> Hipóteses dos mecanismos de atuação do mio-inositol no controlo da Diabetes Gestacional.....	27



## ÍNDICE DE TABELAS/QUADROS

<b>Tabela V.1:</b> Objetivos terapêuticos da diabetes gestacional.....	33
<b>Tabela V.2:</b> Características das várias insulinas.....	35



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ADO</b>	Antidiabéticos Orais
<b>AMP</b>	Monofosfato de adenosina
<b>BCRP</b>	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
<b>DM</b>	Diabetes <i>Mellitus</i>
<b>DG</b>	Diabetes Gestacional
<b>DCI</b>	D-chiro-inositol
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FID</b>	Federação Internacional de Diabetes
<b>FIGO</b>	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
<b>GLUT</b>	Transportador de glicose sensível a insulina
<b>HAPO</b>	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome</i>
<b>HbA1C</b>	Hemoglobina Glicada
<b>hPL</b>	Hormona Lactogénio Placentar
<b>IADPSG</b>	Associação Internacional do Grupo de Estudos de Diabetes e Gravidez
<b>IGF</b>	Fator de crescimento semelhante à insulina
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>IPG-A</b>	Inibidor da quinase de inositol fosfoglicano-AMP
<b>IR</b>	Recetor de Insulina
<b>IRS-1</b>	Substrato do Recetor de Insulina
<b>MATE</b>	Proteína de extrusão de compostos tóxicos e multi-fármacos
<b>MI</b>	Mio-Inositol
<b>NPH</b>	<i>Neutral Protamine Hagerdorn</i>
<b>OCT</b>	Transportadores de Catiões Orgânicos
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PI3K</b>	Fosfatidilinositol-3-cinase
<b>PMAT</b>	Transportadores de Monoaminas da membrana plasmática

<b>PTGO</b>	Prova de Tolerância à Glicose Oral
<b>SOP</b>	Síndrome do Ovário Poliquístico
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral Alfa
<b>UI</b>	Unidades de Insulina
<b>25OHD</b>	25-hidroxivitamina D <sub>3</sub>

## I. INTRODUÇÃO

Em 1999, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a *Diabetes Mellitus* (DM) como uma doença metabólica de etiologia multifatorial, caracterizada por hiperglicemia crônica que envolve alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, gorduras e proteínas [2].

O processo fisiopatológico é complexo e pode envolver, por um lado, uma destruição das células  $\beta$ -pancreáticas com a consequente diminuição da secreção de insulina, e por outro, uma resistência tecidual à ação da mesma, constituindo duas anomalias metabólicas que se podem manifestar de forma isolada ou em simultâneo. Associada à hiperglicemia persistente surge uma sintomatologia não específica da doença, que inclui poliúria, polidipsia, polifagia com perda de peso e visão turva. A longo prazo, esta doença pode conduzir à lesão, disfunção ou falência de vários órgãos, que provocam complicações tais como a retinopatia com potencial perda de visão, nefropatia levando a falha renal e neuropatia periférica com risco de ulceração nos membros inferiores que em última instância pode culminar na respetiva amputação. Além disto, os doentes diabéticos estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares e cerebrovasculares [3].

Atualmente, existem quatro classificações clínicas de diabetes: *Diabetes Mellitus* tipo 1, *Diabetes Mellitus* tipo 2, Diabetes Gestacional, outros tipos específicos de diabetes que dizem respeito a situações causadas por defeitos genéticos, endocrinopatias ou induzidas por químicos ou fármacos [4].

Assim, o presente estudo de base bibliográfica irá centrar-se na abordagem terapêutica da diabetes gestacional.

### **1.1. Diabetes Gestacional**

Diabetes Gestacional (DG) é o termo médico utilizado para descrever um subtipo de *Diabetes Mellitus* que é diagnosticado ou detetado pela primeira vez durante a

gravidez. Esta situação clínica é definida por uma anomalia da tolerância aos hidratos de carbono, que se reflete num aumento da glicémia, tipicamente possível de ser diagnosticada entre as 24 e 28 semanas de gestação <sup>[5]</sup>.

Em 2013, A OMS distinguiu este termo, que se refere a uma das complicações mais comuns na gravidez de outra condição clínica menos frequente, a Diabetes na Gravidez. Esta última, apesar de ser igualmente diagnosticada durante o período gestacional, sugere a existência prévia de uma DM não diagnosticada e, portanto, acarreta maiores riscos para a saúde materna e fetal <sup>[5]</sup>.

Do ponto de vista clínico, a DG apresenta alguns fatores de risco que nos permitem antever uma complicação da gravidez, nomeadamente se existir marcada obesidade materna, idade avançada (acima dos 30 anos), história familiar em primeiro grau de diabetes, doenças relacionadas com a insulinoresistência, tais como o Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP), antecedentes pessoais de infeções de repetição do trato urinário e glicosúria, bem como a existência de antecedentes de uma gravidez com esta patologia ou com alguma outra complicação obstétrica <sup>[6][7][8]</sup>.

As complicações deste problema de saúde, podem ser notórias tanto para a mulher como para o feto, e podem verificar-se a curto ou longo prazo <sup>[9]</sup>. Para a grávida, o aumento da pressão arterial pode culminar num episódio de pré-eclampsia, e para além disso, existe também maior risco de parto prematuro e cesariana <sup>[9]</sup>. Ao feto está associado um risco aumentado para desenvolver macrosomia fetal <sup>[10]</sup>. Além disto, o feto pode nascer com hipoglicémia, distócia de ombro, problemas respiratórios, hiperbilirrubinémia, hipocalcemia, e em última instância pode requerer a prestação de cuidados intensivos neonatais <sup>[9]</sup>.

A longo termo, o risco para desenvolver DM tipo 2 encontra-se aumentado, tanto para a mulher como para a criança, e a probabilidade de recorrência da DG numa gravidez futura pode variar entre 30 e 70% <sup>[9]</sup>.

Atualmente, já existem estudos que confirmam a existência de uma relação entre a DG e o comprometimento do perfil metabólico da criança, nomeadamente com maior risco para desenvolver obesidade <sup>[11]</sup>.

## 1.2. Nota Histórica

O conceito “Diabetes Gestacional” é bastante recente, e atualmente apresenta-se como um subtipo da DM, estando inerentemente associado às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez. Contudo, a DM é uma doença muito antiga, que foi descrita pela primeira vez no papiro Egípcio de Ebers, aproximadamente em 1500 a.C.<sup>[12]</sup>.

Em 1824, já no período da era moderna, em Berlim, foi pela primeira vez documentada a evidência dos efeitos clínicos da hiperglicemia na gravidez, pelo alemão Bennewittz. Ele descreveu o caso de uma mulher que, durante três gestações sucessivas, apresentava polidipsia, recorrente glicosúria, e um dos seus bebês acabou por nascer com 5,5 kg, atualmente classificado como macrossomia fetal. Porém, após o término da gravidez, estes sintomas desapareceram <sup>[13]</sup>. Posteriormente, em 1846 foi novamente descrito um caso semelhante. Anos mais tarde, em 1882, através de um estudo realizado em Londres, percebeu-se que as elevadas taxas de mortalidade materna e infantil poderiam estar relacionadas com estas alterações durante o período gestacional <sup>[12]</sup>. Em 1898, Brocard demonstrou pela primeira vez que as mulheres grávidas apresentavam menor tolerância à glicose quando comparadas com mulheres não grávidas, na altura verificado pela presença de glicose na urina <sup>[12]</sup>.

Após a descoberta da insulina, em 1923, e a sua utilização durante o período da gravidez, verificou-se uma diminuição das complicações materno-fetais provocadas pela hiperglicemia, e em 1926, em Edimburgo, Lambie concluiu que quando a diabetes aparece pela primeira vez durante a gravidez, geralmente se manifestava entre o quinto e sexto mês, embora, hoje em dia, se considere entre o sexto e o sétimo mês de gestação <sup>[12]</sup>.

Em 1933, Skipper publicou um artigo de revisão sobre o uso de insulina na gravidez e encontrou uma melhoria considerável na mortalidade materna, tendo também impacte na sobrevivência fetal. Curiosamente, muitas das suas conclusões são atualmente aceites e aplicadas, embora algumas com ligeiras modificações <sup>[12]</sup>.

A Doutora Priscilla White, foi a primeira a estimar fatores de risco maternos que poderiam indicar uma complicação da gravidez, e em 1949 publicou a primeira versão do sistema de classificação de diabetes e gravidez, constituindo um marco histórico importante no estudo da doença. Em 1980, esta classificação foi revista, atualizada e validada <sup>[12][13]</sup>.

Em 1989, uma reunião entre os representantes do governo na área da saúde de vários países europeus e especialistas da OMS e da Federação Internacional de Diabetes (FID), refletiu a preocupação e necessidade de tomar medidas de prevenção e tratamento desta patologia <sup>[13]</sup>.

Em 2013 a OMS diferenciou o termo diabetes gestacional e diabetes na gravidez <sup>[5]</sup>.

### **1.3. Epidemiologia**

Segundo a FID, em 2017, estimava-se uma prevalência mundial de DM na ordem de 8,8%, que corresponde a cerca de 425 milhões de pessoas, com idade compreendida entre os 20 e 79 anos. Em 2045, se estas tendências se mantiverem, estima-se que este numero irá aumentar para 693 milhões de pessoas <sup>[14]</sup>. De acordo com o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes elaborado em 2016, a taxa de prevalência de DM em Portugal em 2015 correspondia a cerca de 13,3%, na população adulta (entre os 20 e os 79 anos de idade), o que se traduz em mais de 1 milhão de Portugueses<sup>[1]</sup>. No entanto, apenas 7,5% da população se encontra diagnosticada, sendo que a restante desconhece o seu diagnóstico.

No que respeita à diabetes gestacional, estima-se que atualmente em todo o mundo, afete cerca de 7% das gravidezes, no entanto, devido aos diferentes critérios de diagnóstico que vigoram em cada país (devido à falta de homogeneidade de critérios), torna-se difícil estimar a taxa de prevalência mundial da doença <sup>[15]</sup>. Em Portugal, dados referentes ao ano de 2015 revelaram uma taxa de prevalência da DG de 7,2% da população parturiente do Serviço Nacional de Saúde (SNS), que por sua vez corresponde a 80% do total de partos registados nesse mesmo ano. Esta prevalência considera-se

significativamente superior quando comparada com os anos anteriores de 2012, 2013, 2014, cujas taxas equivalem a 4,8%, 5,8% e 6,7%, respetivamente <sup>[1]</sup>.

Verifica-se que a prevalência da diabetes gestacional aumenta com a idade materna, registando-se uma taxa de prevalência de 15,9%, em mulheres com idade igual ou superior a 40 anos <sup>[1]</sup>. No entanto, a obesidade materna é de igual modo uma tendência que também favorece o aumento destes números <sup>[16]</sup>.

A percentagem de recorrência da DG, numa gestação futura pode oscilar entre os 30% e os 70%. Estes valores podem ser explicados pelo aumento do peso materno pré-natal, pelo curto intervalo entre os períodos de gestação (inferiores a 24 meses) e diagnósticos de DG muito precoces durante a gravidez <sup>[17]</sup>. Outros estudos afirmaram que mulheres de origem negra apresentam maior probabilidade de recorrência quando comparadas com mulheres de origem caucasiana <sup>[18]</sup>.

Uma vez que, as crianças que nascem de mulheres que tiveram diabetes gestacional apresentam maior risco de desenvolver resistência à insulina e obesidade, deste modo os seus descendentes no futuro também estarão mais predispostos ao seu desenvolvimento <sup>[13]</sup>.

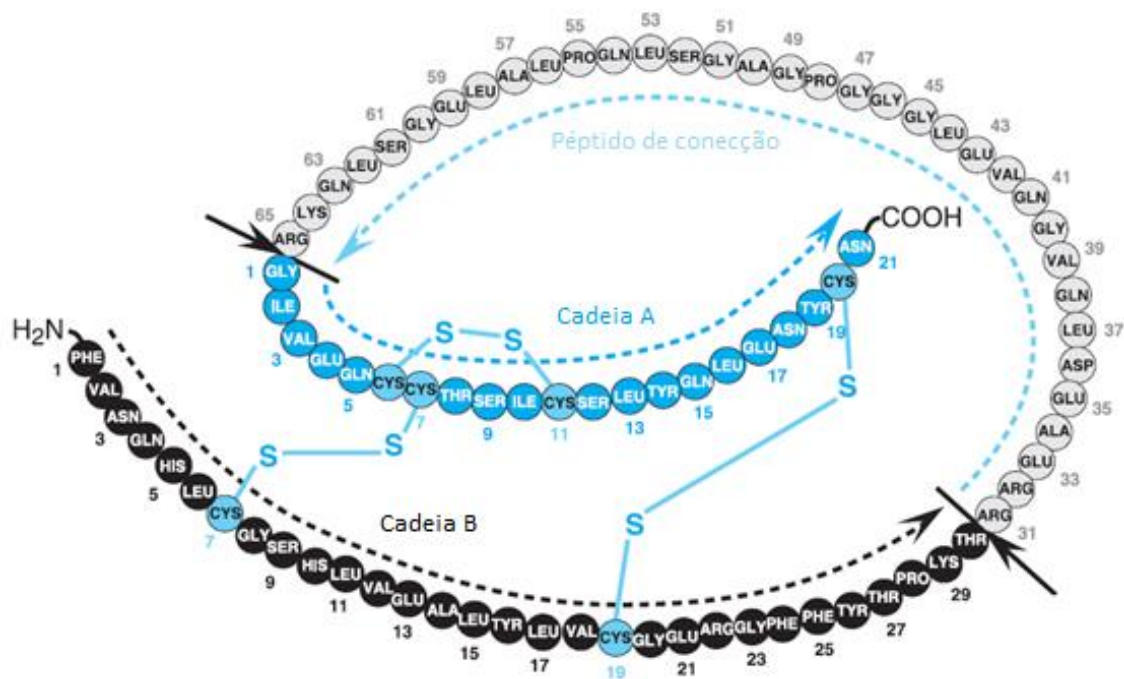
Deste modo, assumindo que esta tendência irá continuar, podemos prever um significativo aumento do número de mulheres afetadas pela diabetes gestacional, nos próximos anos <sup>[13]</sup>.



## II. FISIOPATOLOGIA

### 2.1. Fisiologia da Insulina

A insulina, é uma hormona polipeptídica constituída por 51 aminoácidos, composta por duas cadeias, A e B, conectadas entre si através de duas pontes de dissulfeto<sup>[19]</sup>. Esta molécula de tão importante função fisiológica, deriva da clivagem proteolítica de um composto designado como pró-insulina humana, com a consequente remoção de quatro dos seus aminoácidos básicos e do péptido de conexão (Figura 1) <sup>[20]</sup>.



**Figura II.1:** Conversão da pró-insulina em insulina humana. As setas indicam os locais de clivagem (Adaptado de [23]).

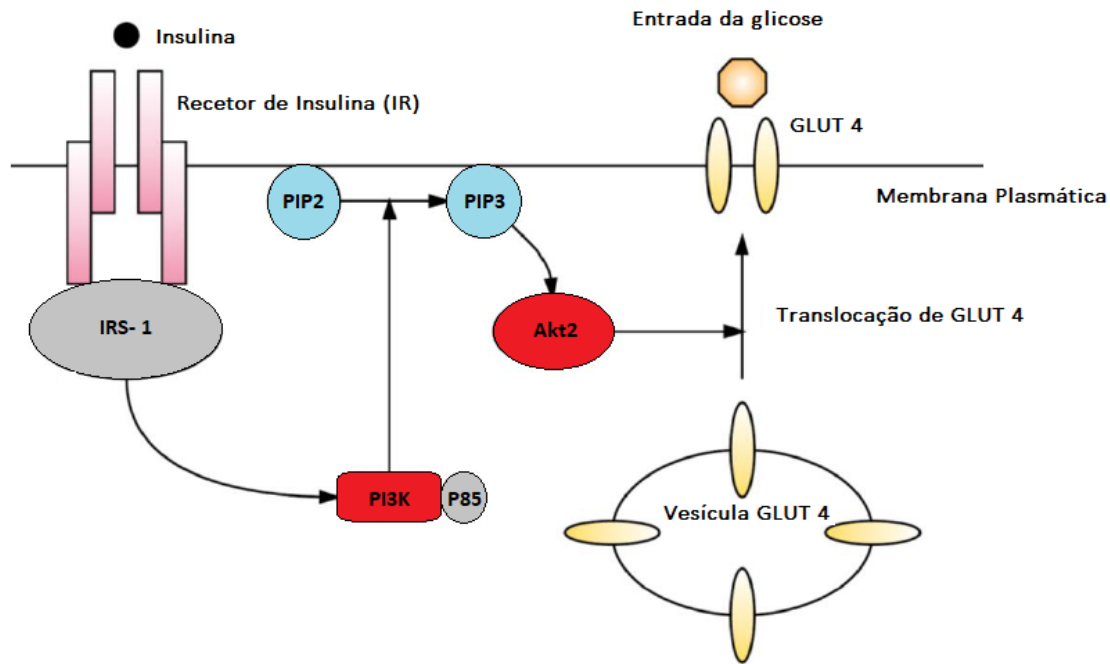
No pâncreas, a insulina é produzida e secretada pelas células  $\beta$ -pancreáticas das ilhotas de Langerhans, mediante um mecanismo altamente dependente das concentrações de glicose no sangue. Assim, podemos dizer que este processo é reativo a elevadas concentrações sanguíneas de glicose e esta hormona atua de forma a promover a normoglicémia <sup>[20]</sup>.

Após a entrada da glicose nas células- $\beta$ , mediada por um subtipo específico de transportador (GLUT-2), inicia-se uma cascata metabólica que termina com a produção de ATP. A produção de ATP provoca o encerramento dos canais de potássio sensíveis a esta molécula energética e induz a alteração da voltagem da membrana celular, culminando na entrada de íons de cálcio. Esta despolarização membranar estimula a fusão das vesículas, que contêm insulina, com a membrana citoplasmática, e assim se liberta a hormona para o sangue <sup>[20]</sup>.

Para que a resposta fisiológica à insulina seja concretizada é necessário que haja uma estimulação do transporte de glicose para os diferentes tecidos e subsequentemente, a sua captação <sup>[20]</sup>.

Nos tecidos periféricos muscular e adiposo, a captação de glicose pelas células depende da translocação do seu transportador, designado por GLUT-4, para a superfície da membrana plasmática, que por sua vez depende da entrada de insulina na célula <sup>[20]</sup>.

Esta hormona, por si só não tem qualquer efeito, mas quando se liga ao seu recetor induz uma auto-fosforilação das suas subunidades  $\beta$ , estimulando a atividade de tirosinocinase para o substrato do recetor de insulina (IRS-1) que é responsável pela cascata de reações que culmina na translocação do GLUT-4 para a superfície da membrana, como anteriormente referido <sup>[19]</sup>.



**Figura II.2:** Diagrama simplificado da translocação de GLUT-4 para a superfície membranar permitindo a entrada de glicose na célula. A ligação da insulina ao recetor de insulina (IR), ativa o substrato recetor de insulina (IRS-1). O IRS-1 ativa a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) que fosforila o fosfatidilinositol-4,5 bifosfato (PIP2) em fosfatidilinositol-3,4,5- fosfato (PIP3). O PIP3 ativa Akt2 que promove a translocação de GLUT-4 para a superfície membranar, permitindo a captação da glicose pela célula (Adaptado de [8]).

A ação deste composto é fundamental para a regulação metabólica humana, e apresenta inúmeras funções entre as quais a captação de glicose, de ácidos gordos, aminoácidos e de iões potássio. No contexto deste trabalho, a principal função da insulina prende-se com a sua ação no metabolismo glicídico e lipídico, conforme será abordado adiante <sup>[19]</sup>.

No tecido muscular, a insulina aumenta a captação de glicose, promove a síntese de glicogénio e síntese proteica, enquanto que no tecido adiposo o principal produto final do metabolismo da glicose é o glicerol, que ao ser esterificado com ácidos gordos se transforma em triglicéridos, afetando deste modo o metabolismo lipídico e diminuindo a lipólise <sup>[19]</sup>.

Em suma, a insulina é considerada uma hormona com efeitos anabólicos por estimular a utilização e o armazenamento intracelulares de glicose, ácidos gordos e aminoácidos, inibindo processos catabólicos como a glicogenólise, a lipólise, a proteinólise e a gliconeogénese <sup>[20]</sup>. As suas funções fisiológicas são exercidas através da

ativação do transporte de substratos e iões para o interior das células, da translocação de proteínas entre compartimentos celulares, estimulação e inativação de enzimas específicas, induzindo igualmente alterações nas quantidades de proteínas por interferir nos processos de transcrição e tradução genética [20].

## **2.2. Modificações fisiopatológicas associadas à gravidez:**

O período gestacional é caracterizado pela ocorrência de várias alterações fisiológicas de natureza endócrina e metabólica em resposta às necessidades do feto, não só com o intuito de proporcionar o seu normal desenvolvimento, como também, para preparar o corpo da mulher para o parto e amamentação [8].

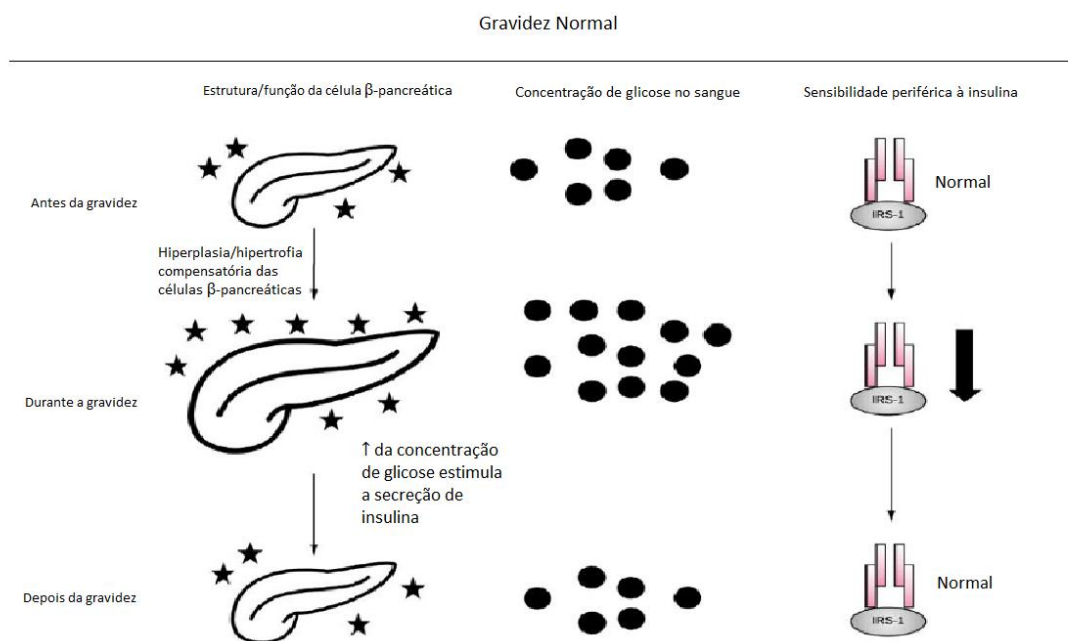
No início da gravidez, existe uma elevação dos níveis de estrogénio e progesterona maternos que promovem a hiperplasia das células  $\beta$ -pancreáticas, havendo um aumento da secreção de insulina de cerca de 60% [19][21]. Este mecanismo, permite manter uma tolerância à glicose normal ou ligeiramente melhorada bem como assegurar uma sensibilidade periférica à insulina e uma produção basal de glicose hepática regular [19].

Contudo, no segundo e terceiro trimestre de gestação, devido ao crescimento contínuo da unidade feto-placentária, há um aumento da produção de hormonas placentares, incluindo o estrogénio, progesterona, leptina, cortisol, lactogénio placentar (hPL) e a hormona de crescimento placentar, responsável por promover um estado ligeiro de insulinoresistência [8]. Como resultado, verifica-se o aumento da concentração de glicose sanguínea que começa a ser transportada através da placenta para o feto permitindo o seu desenvolvimento [8]. Este estado moderado de resistência à insulina promove igualmente a produção de glicose endógena e a utilização de reservas de gordura como fonte de energia, contribuindo para o aumento adicional da glicémia e da concentração de ácidos gordos livres [8][19].

Além disto, a gravidez é vulgarmente caracterizada por uma alteração do perfil inflamatório. Por norma, o equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias é conservado e fortemente deslocado em direção ao perfil anti-

inflamatório. Contudo, existem processos inflamatórios que se podem sobrepor, alterando este equilíbrio. Ao estabelecermos relação entre o processo inflamatório e a DG é importante ter em consideração o contributo da obesidade e conseqüentemente conhecer as adipocinas, que serão mais à frente abordadas [22].

Embora a gravidez esteja naturalmente associada a todas estas alterações, existem mulheres que não conseguem regular a produção de insulina em relação às exigências impostas pelo seu grau de resistência e, conseqüentemente, tornam-se hiperglicémicas, desenvolvendo DG [19].



**Figura II.3:** Representação esquemática da atividade das células  $\beta$ -pancreáticas, glicémia e sensibilidade periférica à insulina durante a gravidez normal. Durante a gravidez normal, as células sofrem hiperplasia e hipertrofia de forma a responder às necessidades metabólicas. A glicose no sangue aumenta à medida que a sensibilidade periférica à insulina diminui. Após a gravidez, o metabolismo retorna à sua normalidade (Adaptado de [8]).

### 2.3 . Modificações fisiopatológicas associadas à Diabetes Gestacional

A DG é o resultado de uma combinação de alterações fisiopatológicas que atualmente não se encontram bem esclarecidas, mas que parecem derivar de uma disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas associada a um aumento anormal da insulinoresistência nos tecidos periféricos [8]. No passado, tais efeitos eram atribuídos

unicamente ao incremento dos níveis plasmáticos de algumas hormonas tais como a progesterona, o estrogénio, o cortisol e o hPL. Atualmente, já se considera que um conjunto de outros fatores poderá estar possivelmente envolvido no processo, tais como as alterações no tecido adiposo e na microbiota intestinal [8] [19] [23].

### **2.3.1. Disfunção das células $\beta$ -pancreáticas**

As células  $\beta$ -pancreáticas, têm como função produzir, segregar e armazenar insulina, fornecendo resposta ao aumento da concentração de glicose no organismo. No entanto, quando estas células perdem a capacidade de determinar adequadamente a concentração de glicose no sangue deixam de produzir insulina suficiente para dar resposta, e, portanto, dizemos que estamos perante uma disfunção da célula [8].

A maioria das mulheres com DG, apresenta uma disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas que ocorre num contexto de diminuição da sensibilidade à insulina, agravado pela patologia [24]. A ausência de adaptação às novas necessidades fisiológicas, pode dever-se à redução da massa das células  $\beta$ -pancreáticas, à disfunção celular que não proporciona o aumento da produção de insulina ou à redução do número de células [8]. Estes três mecanismos contribuem para o desenvolvimento de um ciclo vicioso de hiperglicemia, por promoverem a diminuição da captação de glicose, originando níveis elevados de glicose no sangue que acabam por sobrecarregar as células  $\beta$ -pancreáticas, produzindo glicotoxicidade [8]. A longo prazo esta glicotoxicidade poderá resultar em apoptose celular [8].

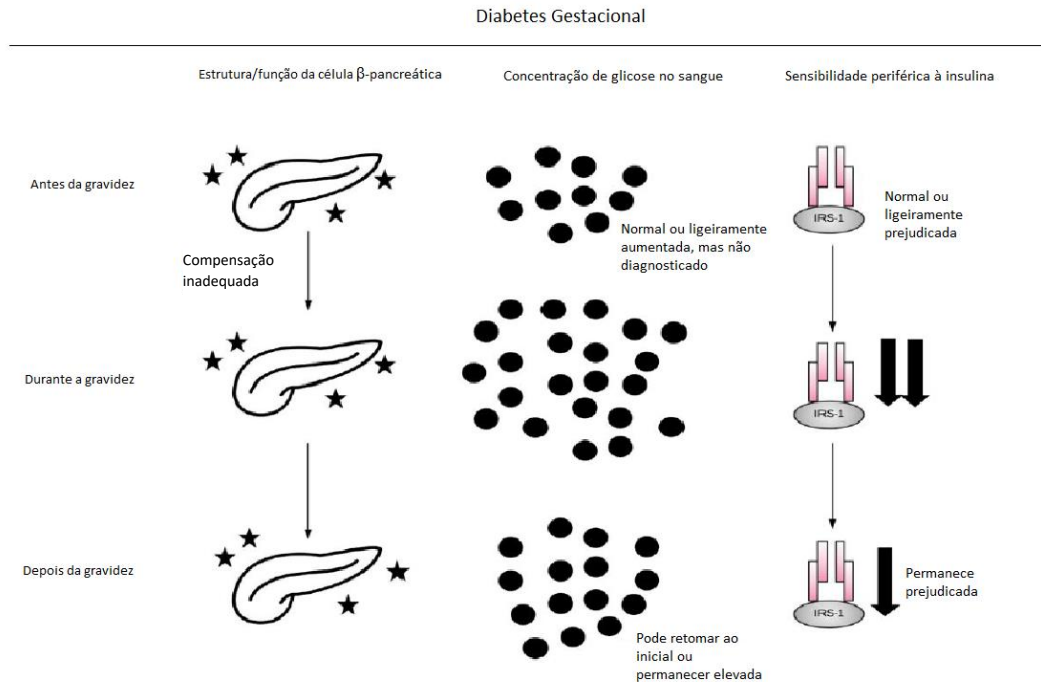
### **2.3.2. Insulinorresistência periférica**

A insulinorresistência é definida como a diminuição da ação biológica da insulina, que ocorre quando as células não têm capacidade de responder de forma adequada ao composto [25].

A resistência à insulina pode ser caracterizada como pré-recetor (anticorpos de insulina), recetor (diminuição do número de recetores na superfície celular) ou pós-recetor (defeitos na via intracelular de sinalização da insulina) [25]. Na gravidez, a nível molecular a diminuição da sensibilidade à insulina é melhor caracterizada como um defeito pós-recetor, resultando na diminuição da capacidade da insulina de promover a mobilização do transportador de glicose, GLUT-4, do interior da célula para a sua superfície [25]. Assim sendo, em mulheres com DG a taxa de captação da glicose estimulada por insulina diminui cerca de 54%, quando comparado com uma gravidez normal [8].

Isto é, embora a abundância do recetor de insulina (IR) não seja afetada, a fosforilação da tirosina no IR é significativamente menor em mulheres com DG e, portanto, não há uma ativação do recetor para que o seu substrato (IRS-1) se ligue [26]. Neste contexto, não ocorre a estimulação da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K), que daria origem ao recrutamento de uma cascata de reações crucial para a translocação do transportador de glicose para a superfície membranar. Para além deste mecanismo, o aumento da fosforilação da serina também condiciona uma redução da fosforilação da tirosina, sendo de igual modo responsável pelo bloqueio da cascata, anteriormente descrita [26].

Perante isto, podemos afirmar que embora a abundância do recetor de insulina geralmente não seja afetada, a diminuição da fosforilação da tirosina ou o aumento da fosforilação da serina, atenuam os efeitos celulares mediados pela insulina, por interferirem com as respetivas cascatas de sinalização [8].



**Figura II.4:** Representação esquemática da atividade das células  $\beta$ -pancreáticas, glicemia e sensibilidade periférica à insulina durante a diabetes gestacional. Durante a diabetes gestacional, ocorre hiperglicemia, derivada da disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas associada a um aumento anormal da insulinoresistência nos tecidos periféricos (Adaptado de [8]).

### 2.3.3. Papel da unidade feto-placentária

Como anteriormente mencionado, no último século, a resistência à insulina e a diminuição da sensibilidade à insulina durante a gravidez, eram atribuídas principalmente ao aumento das concentrações plasmáticas de algumas hormonas, nomeadamente: estrogénio, progesterona, cortisol e hPL.

O crescimento da placenta acompanha o avanço da gravidez e com isto aumenta a produção hormonal que por sua vez, condiciona o aumento da insulinoresistência. Este processo, tipicamente inicia-se entre a 20 e 24 semanas de gestação, e após o parto tende a regredir. Deste modo, as hormonas segregadas pela placenta são responsabilizadas pelo surgimento da DG uma vez que após a sua remoção, a insulinoresistência desaparece [19].

Nos últimos anos, tem sido demonstrado que o aumento da concentração de cortisol na gravidez se encontra associado a uma diminuição da tolerância à glicose, e o aumento da concentração de estrogénio e progesterona diminui a função das células  $\beta$ -

pancreáticas (no início da gravidez) e aumenta a insulinoresistência (no fim da gravidez) [19].

A nível fisiológico, o hPL é responsável por metabolizar lípidos e ácidos gordos livres. A concentração desta hormona é inversamente proporcional à concentração de glicose circulante. Deste modo, a concentração de hPL aumenta quando ocorre hipoglicémia e diminui em condições de hiperglicémia [19].

Na segunda metade do período gestacional, a concentração de hPL aumenta cerca de dez vezes a sua concentração em circulação, estimulando a lipólise e aumentando a concentração de ácidos gordos livres em circulação de forma a fornecer energia materna, e conservando a glicose e os aminoácidos para o feto [19]. No entanto, o aumento da concentração plasmática de ácidos gordos livres interfere com a ação da insulina, limitando a entrada de glicose nas células e contribuindo para o aumento da insulinoresistência [19]. Deste modo o hPL pode ser considerado um potente antagonista da ação da insulina [19].

A ação conjunta do hPL e da hormona de crescimento placentar estimula na mulher a produção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) que também favorece o aumento da disponibilidade de glicose e aminoácidos para o feto [19].

#### **2.3.4. Alterações do tecido adiposo**

Há relativamente pouco tempo, julgava-se que o tecido adiposo era apenas um reservatório passivo de energia. No entanto, após a descoberta da hormona Leptina em 1994, percebeu-se que o tecido adiposo é na realidade um órgão endócrino essencial [8]. Este é responsável por assegurar a distribuição de energia de forma equilibrada pelo organismo bem como pela secreção de adipocinas, tais como a leptina e adiponectina, e de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleucina 6 (IL-6) e a Interleucina 1 (IL-1), que possuem uma gama ampla de efeitos metabólicos [8].

Apesar de muitas vezes, a insulinoresistência na grávida estar associada à produção de hPL, as últimas evidências científicas refletem sobre o papel das adipocinas e o aumento das concentrações lipídicas [22].

As adipocinas, influenciam a regulação do metabolismo energético materno e a resistência à insulina. Deste modo, a resposta inflamatória aumentada mediada por adipocinas, pode estar envolvida no desenvolvimento de DG [22].

A DG parece estar associada a um aumento do número de macrófagos no tecido adiposo que por sua vez libertam as citocinas pró-inflamatórias e diminuem a regulação das citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10)<sup>[8][22]</sup>. Este desequilíbrio funcional, resulta numa inibição da sinalização do recetor de insulina, e numa diminuição da libertação de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas <sup>[8][22]</sup>.

A expansão do tecido adiposo, provoca um aumento do recrutamento de macrófagos e consequentemente a produção de citocinas pró-inflamatórias [22].

Muitas adipocinas e marcadores inflamatórios afetam as principais vias para a sensibilidade e secreção de insulina, no entanto, os principais candidatos envolvidos na patogénese da DG são o TNF-  $\alpha$ , a leptina e a adiponectina, uma vez que tem a sua expressão aumentada na gravidez e na obesidade [22].

#### **2.3.4.1. TNF- $\alpha$ e IL-6**

Como suprarreferido, o TNF- $\alpha$  e a IL-6 são ambas citocinas pró-inflamatórias, produzidas pelos monócitos e macrófagos do tecido adiposo que aparentam estar relacionadas com o aumento da insulinoresistência, prejudicando a sinalização da insulina através da diminuição da atividade da tirosina cinase do seu recetor (IR) e do aumento da fosforilação da serina <sup>[8][19][22]</sup>. No entanto, apenas no tecido adiposo há uma diminuição da translocação de GLUT-4 para a superfície, não sendo afetado no musculo esquelético [22].

Várias investigações indicam que as concentrações de TNF- $\alpha$  e IL-6 se encontram aumentadas tanto no 2º como no 3º trimestre de gravidez, devido ao aumento do stress

oxidativo e do processo inflamatório associado à gravidez [22][25]. Todavia, as concentrações circulantes de TNF- $\alpha$  podem ser correlacionadas com o Índice de Massa Corporal (IMC) da mulher antes do período gestacional e de igual modo é possível prever a resistência à insulina bem como o aparecimento de DG [22].

Apesar desta relação entre o TNF- $\alpha$  e a insulinoresistência estar demonstrada e associada ao aumento do IMC, continuam a ser necessárias mais investigações para esclarecer a sua relação, independentemente do valor de IMC [22].

A IL-6, encontra-se normalmente aumentada na gravidez devido ao crescimento da placenta. Em mulheres com DG, esta interleucina encontra-se sobre-expressa no momento do parto [22].

#### **2.3.4.2. Leptina**

A leptina é uma hormona segregada pelos adipócitos que desempenha um papel importante no metabolismo, uma vez que é responsável por manter as reservas de energia adequadas no organismo<sup>[8]</sup>. Através da sua atuação no hipotálamo provoca uma diminuição do apetite e aumenta o gasto de reservas energéticas<sup>[8]</sup>.

A sua libertação para a circulação por parte do tecido adiposo ocorre na mesma proporção da dimensão das reservas lipídicas; contudo, se as concentrações séricas de leptina forem aumentando, significa que esta hormona não está a atuar no hipotálamo e estamos perante uma diminuição da resposta central ou resistência periférica à leptina [22].

Tanto a obesidade como a gravidez são estados resistentes à leptina associados à sinalização prejudicada da hormona no hipotálamo [22].

Na gravidez, o grau de resistência à leptina aumenta para que se possa assegurar e reforçar as reservas de gordura necessárias durante o período gestacional<sup>[8]</sup>. Para além do tecido adiposo, a placenta também sintetiza leptina e expressa os seus recetores, contribuindo deste modo para a regulação do crescimento fetal independentemente da glicose materna, fenómeno este que é observado desde o início do período gestacional<sup>[27][28]</sup>.

No entanto, na DG a síntese de leptina eleva-se, dando origem a uma hiperleptinemia, que pode suprimir a secreção de insulina das células  $\beta$ -pancreáticas [28]. Esta situação provoca uma amplificação da inflamação de baixo grau que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias supramencionadas (TNF- $\alpha$  e IL-6), e estas por sua vez, ativam mecanismos para a produção de mais leptina, criando-se um ciclo [28].

Tendo em conta que as concentrações plasmáticas de leptina são proporcionais ao grau de adiposidade [8] poder-se-ia pensar num agravamento da situação em mulheres obesas. No entanto, existem fortes evidências de que a contribuição para a hiperleptinemia se deve maioritariamente à produção de leptina placentária, não estando relacionado com a produção de leptina pelo tecido adiposo [28]. Assim o risco para desenvolver DG em função das concentrações de leptina plasmática é independente da adiposidade materna pré-gestacional [22].

Qiu et al., em 2004, demonstrou que uma marcada hiperleptinemia antes das 16 semanas de gestação aumenta o risco para desenvolver DG [28].

### **2.3.4.3. Adiponectina**

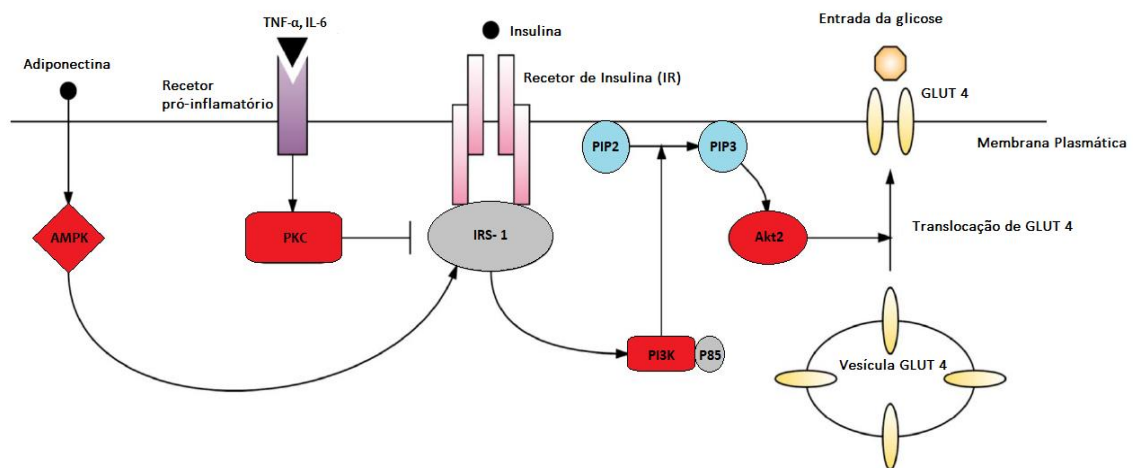
A adiponectina, também segregada pelos adipócitos, não tem o seu papel fisiológico totalmente esclarecido [19]. No entanto, tem sido explorada a sua função metabólica, sendo que apresenta ação anti-inflamatória, antioxidante e preventiva da placa aterosclerótica [19] [27].

Em 2006, Chen *et al.* [29], demonstrou que apenas a placenta humana produzia e segregava adiponectina, além disso, este composto e os seus recetores eram diferencialmente regulados por citocinas, tais como o TNF- $\alpha$ , o interferão  $\gamma$ , a IL-6 e a leptina. Após a realização de alguns ensaios esta equipa de investigação, verificou a existência de uma correlação negativa entre a concentração de adiponectina e de TNF- $\alpha$ , bem como de leptina. Deste modo, mulheres com DG, apresentam uma sub-expressão de adiponectina e, por conseguinte, menores concentrações plasmáticas [29]. Esta evidência sugeriu que esta hormona poderia desempenhar um papel importante no ajuste metabólico da placenta [19] [27].

Vários estudos indicaram que a concentração da adiponectina plasmática é inversamente proporcional tanto ao IMC como à massa do tecido adiposo, independentemente da etnia [8] [22]. Deste modo, esta hormona tem um papel importante na fisiopatologia da obesidade e constitui um fator de risco para desenvolver DG, interferindo com a sensibilidade insulínica. Não obstante, mulheres sem esta patologia também apresentam uma hipoadiponectina, no entanto controlada [19].

Em suma, os níveis reduzidos desta hormona estão relacionados com o desenvolvimento de DG, mas não necessariamente implicados na existência de uma obesidade concomitante, embora constitua um fator de risco [19].

Futuramente será interessante estudar o impacto das alterações do estilo de vida e do tratamento com metformina na regulação da adiponectina, procurando perceber de que forma o baixo grau de inflamação interfere com o aumento da insulinoresistência [19].



**Figura II.5:** Diagrama simplificado do mecanismo de sinalização da insulina. A ligação da insulina ao seu recetor (IR) ativa o IRS-1. A adiponectina promove a ativação do substrato (IRS-1) por ação intermédia da proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), enquanto as citocinas pró-inflamatórias ativam a proteína cinase C (PKC), inibindo o IRS-1. O IRS-1, ativa a cascata de translocação de GLUT 4 para a superfície da membrana plasmática, permitindo a captação de insulina (Adaptado de [8]).

### 2.3.5 Alterações na Microbiota Intestinal

Nos últimos anos, a saúde intestinal tem sido amplamente abordada em diversas áreas da medicina, procurando estabelecer relação entre o aparecimento de algumas doenças metabólicas e o estado da microbiota intestinal.

Deste modo, têm sido reportadas diferenças da microbiota intestinal de um indivíduo saudável quando comparado com um indivíduo obeso, inclusive durante a gravidez [8].

Neste âmbito, foram estudadas diversas famílias de bactérias que colonizam a flora intestinal de modo a compreender qual o seu papel na fisiopatologia da DG<sup>[30]</sup>.

O filo de bactérias *Firmicutes*, responsável pela metabolização de polissacáridos vegetais, demonstrou estar em menor abundância em mulheres que tiveram gravidezes agravadas por DG [8]. Normalmente, este grupo de bactérias encontram-se em menor quantidade em pessoas que tenham uma alimentação baseada na ingestão de carnes vermelhas e proteína animal, contudo, verificou-se que esta diminuição não se encontra dependente dos hábitos alimentares. Assim sendo, encontra-se em avaliação o seu possível envolvimento na fisiopatologia da DG [8] [31].

Contrariamente, a família *Proteobacteria*, encontra-se em maior abundância. A sua presença, conduz a um aumento da permeabilidade intestinal, facilitando o movimento de mediadores inflamatórios responsáveis pela maior predisposição ao desenvolvimento da resistência sistémica à insulina. O aumento da sua concentração encontra-se relacionado com o desenvolvimento de DM tipo 1, DM tipo 2 e DG [8].

No pós-parto, a microbiota intestinal de mulheres que tiveram DG exibe uma concentração aumentada da bactéria do género *Collinsella*, bem como nas mulheres com DM tipo II. Nas crianças, a abundância deste género bacteriano encontra-se frequentemente associada a um aumento da adiposidade, e como consequência, ao desenvolvimento provável de DM tipo 2 no futuro [31]. Porém, a atribuição desta relação causa-efeito carece de uma investigação aprofundada neste campo [31].

### III. DIAGNÓSTICO

Os critérios de rastreio e os métodos de diagnóstico da DG têm sofrido algumas modificações ao longo dos anos, durante os quais se alterou o objetivo/finalidade da sua identificação. Apesar do amplo leque de recomendações e *guidelines* para a determinação da DG, existe uma grande controvérsia mundial na identificação da doença [32] e este, pode ser um parâmetro que torna tão dispare as taxas de prevalência da doença mundialmente [33].

Inicialmente, o método desenvolvido, em 1964, por John O'Sullivan e Clare Mahan, permitia prever o risco para o desenvolvimento da DM alguns anos após a gravidez, baseado numa prova de tolerância à glicose oral (PTGO) [34]. Carpenter e Coustan, em 1982, modificaram ligeiramente estes critérios introduzindo valores de *cut-off* intermédios entre os que já se encontravam estabelecidos [33]. Estes critérios assentavam numa abordagem a dois passos, sendo primeiramente realizada uma prova de rastreio com 50 gramas(g) de glicose oral seguindo-se, caso o resultado se evidenciasse positivo, de uma prova de diagnóstico com 100 g de glicose oral [33]. As medições da glicémia seriam efetuadas em 4 pontos do tempo distintos, nomeadamente às 0 h, 1 h, 2 h e 3 h pós-dose [33]. Porém, algumas questões sobre a pertinência destes testes levaram a uma mudança de ideologia, e percebeu-se que a determinação da tolerância à glicose oral determinada na gravidez seria mais importante para prever o risco de complicações materno-fetais ao invés do grau de predisposição para desenvolver diabetes a longo-prazo [34]. Deste modo, poderiam ser adotadas medidas estratégicas de intervenção não farmacológica ou farmacológica com vista à sua prevenção [33].

Em 1998 foi fundada a Associação Internacional do Grupo de Estudos de Diabetes e Gravidez (IADPSG), que pretendia facilitar a colaboração entre grupos regionais e nacionais que tinham como foco a diabetes e gravidez, de modo a reunir toda a informação nesta área e assim promover a melhoria da abordagem neste campo [35]. Dez anos mais tarde, esta associação realizou uma conferência sobre DG, onde foram discutidos vários estudos, sendo que entre eles se encontrava um estudo multinacional, *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), que

demonstrou a existência de uma relação contínua e linear entre os níveis de glicémia materna e a incidência de complicações perinatais, para valores de concentração sanguínea de glicose inferiores aos definidos no diagnóstico de uma diabetes na gravidez [35]. Este estudo serviu de base para a recomendação dos novos critérios da IADPSG [35].

Em Portugal, a atualização dos critérios pela Direção Geral de Saúde (DGS) acabou por ser concretizada em 2011[33].

### **3.1 Prova de Tolerância à Glicose Oral**

No que concerne à realização da prova, atualmente em Portugal, todas as grávidas são sujeitas a um teste de glicémia plasmática em jejum (de aproximadamente 8 a 12 horas) na primeira visita pré-natal de modo a despistar a existência de DM previamente não diagnosticada, devido à elevada prevalência da obesidade e DM na população mais jovem [33]. Caso este valor seja superior ou igual a 92 mg/dL, mas inferior a 126 mg/dL, é imediatamente diagnosticada DG, no entanto se for igual ou superior a este último valor é considerada DM na gravidez. Uma glicémia plasmática ocasional superior a 200 mg/dL, à semelhança do que é aplicado para uma mulher não grávida, também pode ser utilizado como critério de diagnóstico [5][36]. Se o teste de glicémia plasmática em jejum revelar um resultado inferior a 92 mg/dL deve ser realizada a PTGO [5][36].

Em condições normais, a PTGO é realizada em jejum (de pelo menos 8 h mas não superior a 12) entre as 24 e 28 semanas de gestação e consiste na ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose diluída em 250-300 mL de água, sendo colhidas amostras de sangue em 3 momentos temporais definidos (0 h, 1 h e 2 h pós-dose) para análise [5][36]. Contudo a realização de uma prova em jejum não é simples para uma grávida e caso não seja possível obter uma das medições, o teste terá necessariamente de ser repetido. Curiosamente, Philips *et al.* realizou um estudo que demonstrou que os resultados da PTGO não são afetados pelo tempo de jejum da grávida e deste modo o teste poderia ser efetuado em qualquer altura do dia, minimizando o transtorno na rotina da mulher [37].

A alteração do padrão de absorção induzido pela modificação anatômica em mulheres submetidas a uma cirurgia bariátrica impossibilita a realização da PTGO pelo facto de não permitir a obtenção de resultados analíticos fiáveis após uma sobrecarga de glicose. Neste caso, como método alternativo de diagnóstico, realiza-se a autovigilância glicémica em regime de ambulatório durante uma semana, entre as 24 e 28 semanas de gestação<sup>[5]</sup>.

A realização da PTGO não deve ser efetuada fora deste intervalo, devido à ausência de consistência nos resultados, tendo em conta que os critérios aplicados se baseiam no estudo HAPO, realizado num período específico. Excepcionalmente, é permitido extrapolar o limite máximo das 28 semanas, caso a gravidez não tenha sido vigiada até ao momento<sup>[5]</sup>.

### **3.2 Problemas atuais e perspetivas futuras**

Com a alteração dos critérios de diagnóstico, a prevalência da DG aumentou aproximadamente para o dobro, assumindo valores de 3,3% e 7,2% nos anos de 2008 e 2015, respetivamente<sup>[1]</sup>. A implementação dos critérios IADPSG, comporta uma metodologia de diagnóstico bastante mais rigorosa, contribuindo deste modo para o aumento destes valores<sup>[33]</sup>. Contudo, esta alteração tem sido bastante estudada por alguns investigadores no que diz respeito à relação custo-efetividade uma vez que o número de consultas de acompanhamento destas grávidas tem vindo a aumentar, bem como a sua conseguinte despesa de tratamento com insulina<sup>[33]</sup>. Porém estas modificações não estão a ser acompanhados de uma melhoria nos *outcomes* neonatais, tais como a diminuição das malformações ou a redução do número de internamentos na unidade de cuidados intensivos do recém-nascido<sup>[33]</sup>.

Considerando que a maior parte dos nascimentos ocorre em países com recursos limitados, a rentabilidade deste diagnóstico deve ser muito bem definida antes de ser implementada<sup>[32]</sup>. Além disso, o diagnóstico da doença e o seu tratamento é uma situação que acarreta stress e que pode ser acompanhada de um transtorno psicológico.

Esta preocupação pode ter impacto negativo para o estado de saúde materna, diminuindo a sua qualidade de vida<sup>[32]</sup>.

Tendo em conta que o diagnóstico da doença é tardio, sendo efetuado no segundo ou terceiro trimestre, pode-se tornar difícil o controlo e a prevenção das complicações perinatais. Neste sentido, muitos profissionais de saúde defendem a necessidade de um teste de diagnóstico que permita detetar ou prever o desenvolvimento de DG de forma mais atempada. Não obstante, reconhecem a dificuldade para o desenvolvimento de uma medicina preventiva neste âmbito<sup>[38]</sup>.

A assistência médica está a evoluir mundialmente, existindo cada vez mais uma maior procura da colaboração multidisciplinar focada no doente. Assim, existem dois processos que suportam este avanço, são eles o desenvolvimento tecnológico e os sistemas de gestão de informação. O primeiro, permite que apenas com um teste se consiga determinar um conjunto de parâmetros/biomarcadores que fornecem informação suficiente para fazer um diagnóstico precoce e com precisão, sendo que o segundo possibilita a organização dos dados complexos recolhidos.

Aliando estes novos processos aos resultados de novas pesquisas no campo da fisiopatologia, têm vindo a surgir estudos recentes que identificam vários biomarcadores associados ao desenvolvimento da DG <sup>[38]</sup>. Os biomarcadores de proteínas séricas ou plasmáticas que se encontram associados à função da placenta na gravidez, bem como ao metabolismo dos lípidos tornam-se o principal foco de análise tendo sido demonstrado, nomeadamente, que o aumento da concentração de leptina e a diminuição da adiponectina constituem fatores de risco para o desenvolvimento da doença<sup>[22]</sup>. Deste modo a abordagem proteómica poderá constituir uma ferramenta de destaque, na medida em que permitirá informar e auxiliar na tomada de decisão clínica de forma oportuna e apropriada<sup>[38]</sup>. Não obstante, apenas a determinação de um conjunto de marcadores fornece informação suficiente para dar uma resposta clínica, sendo necessárias mais investigações de modo a encontrar as associações de biomarcadores mais convenientes e deste modo desenvolver o teste para o diagnóstico de DG com elevada sensibilidade e especificidade <sup>[38]</sup>.

## IV. PROFILAXIA

O desenvolvimento de estratégias de prevenção da DG requer o conhecimento detalhado da fisiopatologia da doença, para que se possa intersestar em pontos-chave do metabolismo glicídico, interrompendo eventuais precursores do seu aparecimento [39].

Atualmente, a sua prevenção procura atuar na redução da insulinoresistência, contrariando o seu mecanismo. No entanto, nem todas as mulheres beneficiam da mesma estratégia e, assim sendo é necessário avaliar cuidadosamente quais as características da população estudada, para se poder atuar na prevenção da doença da melhor forma [39].

As intervenções podem ser agrupadas em três grupos distintos: intervenções no estilo de vida, intervenções não farmacológicas e intervenções farmacológicas.

### **4.1 Intervenções no estilo de vida**

Ao longo dos anos, várias estratégias foram sendo propostas para a prevenção da DG, entre elas, as alterações no estilo de vida da mulher que compreendem por um lado o aumento da atividade física e por outro, a implementação de uma dieta adequada[40].

A atividade física regular apresenta alguns benefícios que se encontram perfeitamente descritos na literatura quer para o bem-estar físico como para o psicológico da população. Na gravidez, estes benefícios não são exceção, e o treino aeróbio efetuado de forma regular pode influenciar positivamente a saúde metabólica melhorando a homeostase da glicose e a sensibilidade à insulina, através do aumento da captação muscular de insulina em resultado do aumento da expressão da GLUT-4 [40][41].

Contudo, na gravidez, esta evidência não reúne concordância entre todos os estudos, o que pode estar relacionado com a existência de múltiplos fatores divergentes [42]. A dimensão da amostra, o método pelo qual é efetuada a avaliação da tolerância à

glicose ou a sensibilidade à insulina, a adesão da população estudada face às intervenções realizadas <sup>[40]</sup> e a metodologia de avaliação destas variáveis em diferentes momentos do período gestacional <sup>[41]</sup> podem ser alguns desses fatores que justificam a disparidade de resultados. Assim sendo, o sucesso desta medida de prevenção não depende exclusivamente da intensidade e frequência do exercício, mas também do momento em que se inicia a sua implementação, tendo em conta que quanto mais cedo for colocada em prática, melhores serão os *outcomes* em saúde <sup>[40]</sup>.

A preocupação com a segurança do bebé, as limitações físicas da grávida e a falta de energia, motivação ou recursos não devem representar um entrave face à adesão desta medida de prevenção e, caso isto aconteça, a alternativa passa pela supervisão individualizada dos treinos <sup>[40]</sup>.

Para assegurar o sucesso na prevenção da DG, recomenda-se a prática de exercício físico de intensidade moderada pelo menos três vezes por semana durante trinta minutos ou mais <sup>[40]</sup>.

De forma a maximizar a eficácia na redução do aumento de peso corporal durante a gestação, juntamente com a prática de exercício físico deve ser implementada uma dieta nutricional adequada com vista à prevenção da hiperglicemia materna. Isto é, dietas de baixo índice glicémico de forma a atenuar ou evitar os efeitos metabólicos da hiperglicemia <sup>[40][41]</sup>.

Numa outra área, Ya-hui Xu *et al.*, publicou, recentemente, um artigo acerca da relação entre o tempo de duração do sono durante a gravidez e o desenvolvimento de DG <sup>[42]</sup>. Curiosamente, o aumento do tempo de sono no início e meio da gravidez aumentam o risco para o desenvolvimento de DG, entre outros problemas de saúde maternos. Se associado a isto, a mulher apresentar outros fatores de risco para a diabetes, o seu desenvolvimento pode ser acelerado, por influenciar o processo inflamatório sistémico e a adiposidade, bem como a insulinoresistência <sup>[42]</sup>.

Segundo os autores, o aumento do número de horas de descanso condiciona o tempo despendido com a prática de exercício físico contribuindo deste modo para o aumento do IMC, o que constitui, imediatamente, a presença de dois fatores de risco <sup>[42]</sup>.

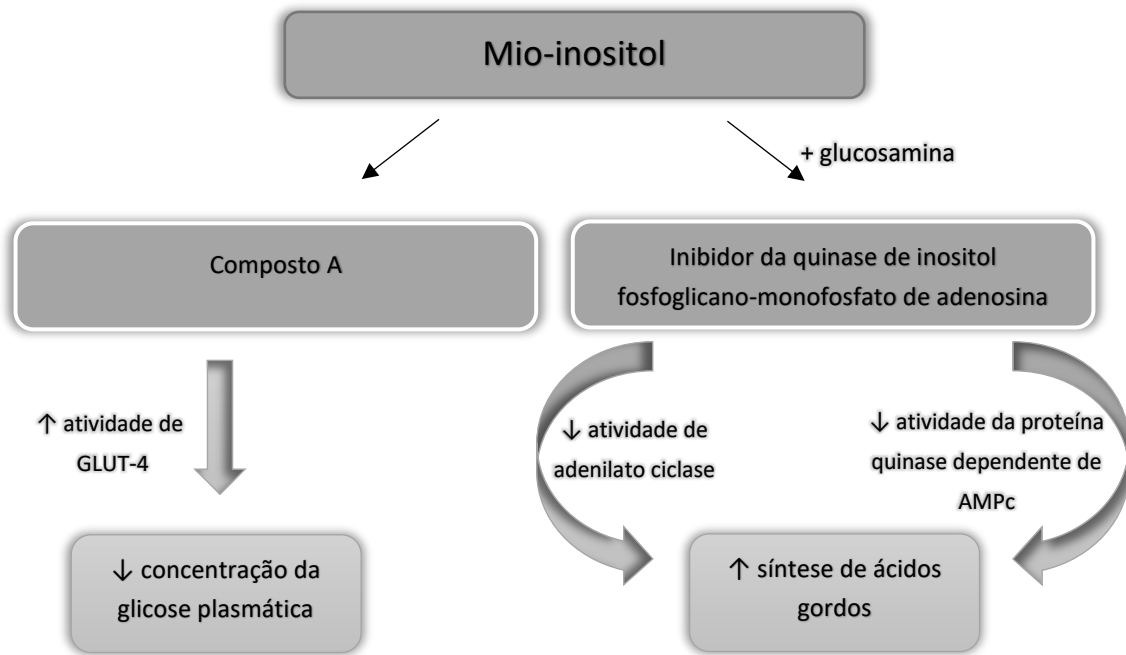
## 4.2 Intervenções não farmacológicas

### 4.2.1 Inositol

O inositol é um poliálcool cíclico, que se encontra presente em células animais ou vegetais, constituindo um precursor de compostos envolvidos na transdução do sinal celular e na ativação de segundos mensageiros que exercem um efeito semelhante ao da insulina <sup>[43]</sup>. Dos nove estereoisómeros deste composto, o mio-inositol (MI) é o mais comum <sup>[43]</sup>.

Aquando da sua descoberta, ponderou-se a sua inclusão no complexo de vitamina B, contudo, por ser produzido em quantidades suficientes pelo organismo, esta denominação não se enquadra e, portanto, é atualmente considerado um nutriente <sup>[44]</sup>. Ainda assim, existem alguns autores que definem este composto como “pseudo-vitamina”. Os humanos sintetizam MI nas células do fígado e do rim, mas também pode ser obtido através da alimentação à base de grãos, frutas, vegetais e carne <sup>[45]</sup>.

Existem duas hipóteses que procuram explicar o mecanismo do MI dentro da célula. A primeira sugere a sua combinação com glucosamina originando um composto inibidor da quinase de inositol fosfoglicano-monofosfato de adenosina (AMP) (IPG-A), responsável por inibir a adenilato ciclase e a proteína quinase dependente de AMPc, aumentando deste modo a síntese de ácidos gordos. A outra teoria, assume que o mio-inositol se transforma num composto (Composto A) com propriedades que mimetizam a ação da insulina, potenciando a atividade da GLUT-4, contribuindo assim para o aumento do transporte de glicose através da membrana celular e para a diminuição da concentração sérica de glicose <sup>[45]</sup>.



**Figura IV.1:** Hipóteses dos mecanismos de atuação do mio-inositol no controlo da Diabetes Gestacional (Adaptado de [45]).

Recentemente, foi demonstrado por D’Anna Rosario *et al.*, que o tratamento com MI e a sua combinação com D-chiro-inositol (DCI) provocava uma redução na incidência de DG em mulheres obesas ou com SOP, dois grupos de risco para a patologia [46][47]. Apesar destes estudos serem baseados numa amostra de população pequena, a diferença entre o grupo de risco tratado com MI e o grupo placebo, apresenta significado estatístico [43]. Deste modo, serão necessários mais estudos, com uma amostra maior, para que se possa avaliar corretamente a segurança e eficácia clínica do composto [46][47].

Posteriormente à publicação destes resultados, mais investigadores pretenderam demonstrar resultados positivos da utilização deste composto noutros grupos de risco. De acordo com o estudo realizado por Maria Farren *et al.*, mulheres com história de DM na família, não apresentam uma redução da incidência de DG aquando da toma de MI [43]. Contudo, neste ensaio a quantidade de MI administrada por dia foi inferior a 2g, podendo ser este o fator responsável pela ausência de eficácia do composto. De facto, de acordo com a maioria dos estudos efetuados, é necessária

uma administração de 4g de MI por dia em dose única ou dividida em duas tomas diárias para se observarem *outcomes* positivos na saúde materno-fetal, através da reposição da homeostase glicémica <sup>[45][46]</sup>. Porém, devido à baixa qualidade das evidências disponíveis, ainda são necessários ensaios com maior robustez para se poder confirmar a eficácia da dose ideal de MI para a prevenção de DG.

#### 4.2.2 Probióticos

Como já é sabido, os padrões alimentares condicionam o funcionamento e a regulação do nosso organismo, podendo impactar a vida humana de forma positiva ou não. Por conseguinte, sabe-se que as dietas hiperlipídicas e altamente energéticas alteram a flora intestinal, provocando desta forma uma disbiose <sup>[46]</sup>.

Um probiótico, é constituído por um conjunto de “microrganismos vivos que quando são consumidos em quantidades adequadas conferem um benefício à saúde do hospedeiro” <sup>[48]</sup>, porém por definição, não podemos dizer que previnem ou tratam doenças, mas podem ser usados para reduzir o risco do seu desenvolvimento quando associado à composição da microbiota intestinal, por aumentarem a permeabilidade intestinal e equilibrarem o sistema imunológico ou metabólico <sup>[49]</sup>.

Desta forma, os probióticos, podem representar uma ferramenta complementar às alterações do estilo de vida, particularmente no campo alimentar, contribuindo para a redução da inflamação e revertendo a desregulação metabólica que é desfavorável na gravidez <sup>[49]</sup>.

Contudo a sua utilização em mulheres com DG não é consensual, e continua a ser motivo de discórdia entre investigadores.

De acordo com um estudo publicado no “*American Journal of Obstetrics and Gynecology*” por Lindsay *et al.*, não existe benefício na utilização de *Lactobacillus Salivarius* no controlo glicémico durante a gravidez nem na redução de complicações materno-fetais <sup>[50]</sup>. No entanto, foram detetados efeitos ligeiros na redução do colesterol LDL no grupo de mulheres que tomou probióticos durante a gravidez. Estes resultados ainda que estatisticamente não sejam significativos, pois a metodologia

deste ensaio não foi delineada para detetar estes parâmetros, merecem especial destaque e poderão servir como ponto de partida para a realização de uma nova investigação [50].

Por outro lado, Dolatkah *et al.* avaliou a utilização durante 8 semanas de uma mistura de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, na prevenção de DG concluindo que houve uma diminuição nos valores obtidos através do teste da glicémia capilar, bem como da resistência à insulina avaliada através do modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR) no grupo que tomou o probiótico comparativamente ao grupo controlo [51]. Deste modo, a suplementação com o probiótico afeta o metabolismo da glicose e reduz o ganho de peso durante a gravidez [51].

Do ponto de vista científico, embora ainda não estejam completamente esclarecidos os mecanismos pelos quais os probióticos podem afetar os níveis séricos de insulina e a resistência à insulina, a sua ingestão aparentemente promove efeitos anti-inflamatórios. O aumento da produção de ácidos gordos de cadeia curta, mediadores químicos que regulam o metabolismo energético e a expansão do tecido adiposo, assim como o bloqueio da supressão do transportador GLUT-4 podem estar na origem deste efeito [52].

A segurança da abordagem probiótica não tem sido um problema, pelo que a sua utilização não compromete o normal desenvolvimento fetal [49]. Perante esta informação, é importante salvaguardar que os diferentes padrões alimentares, a localização geográfica, e a genética humana podem influenciar a composição da microbiota intestinal entre os diferentes grupos étnicos [53]. Neste contexto, o que apresenta efeitos benéficos numa população pode não apresentar noutra, e assim, será interessante num futuro próximo avaliar a utilização dos probióticos na população Portuguesa.

### 4.2.3 Vitamina D

A vitamina D foi primeiramente caracterizada, no século 20, como sendo uma vitamina, no entanto a sua estrutura não se enquadra no sentido clássico desta definição. Atualmente, é caracterizada como uma pró-hormona esteróide com propriedades lipossolúveis, devido aos seus diversos efeitos bioativos e semelhança estrutural com estes compostos [54].

Este nutriente essencial pode ser obtido através da ingestão dietética, no entanto a sua disponibilidade é reduzida a partir de alimentos quando comparada com outros nutrientes, e por isso, a principal fonte da sua obtenção é através da pele onde a vitamina D é fotoquimicamente sintetizada a partir de um precursor esteroide [54]. Assim, a exposição à radiação ultravioleta promove a conversão do 7-dihidrocolesterol (pró-vitamina D<sub>3</sub>) em colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), que ao sofrer metabolização hepática dá origem a 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (25OHD), também designado por calcidiol. Embora o 25OHD não seja um metabolito ativo, é a principal forma circulante de vitamina D e a sua concentração plasmática constitui um marcador para a avaliação do seu estado nutricional [54]. Finalmente, a formação do metabolito ativo, 1,25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D), também designado como calcitriol, ocorre a nível renal através de uma reação de hidroxilação mediada pela enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase e regulada pelos níveis sanguíneos de cálcio, fósforo e hormona paratiroide [54][55].

A importância metabólica da vitamina D encontra-se principalmente associada à manutenção da homeostase do cálcio, fósforo e fosfato [54], no entanto, recentemente, começou a ser estudada a associação da sua insuficiência com o aparecimento de outras doenças, nomeadamente, doenças cardiovasculares e auto-imunes, diabetes, entre outras [56].

A sua insuficiência tem sido identificada como um dos maiores problemas de saúde a nível mundial [56]. Clinicamente, é classificada como carência de vitamina D um indivíduo que tenha no seu organismo uma concentração entre 21-29 ng/mL de 25OHD [56]. A deficiência representa um estado de insuficiência mais grave e é caracterizada por uma concentração inferior a 20 ng/mL de 25OHD [56].

Na origem do desenvolvimento de uma deficiência de vitamina D, várias são as causas que podem estar relacionadas, tais como, a reduzida ingestão dietética, insuficiente exposição solar ou diminuição da sua síntese endógena.

As mulheres grávidas e que amamentam constituem um grupo de risco para o desenvolvimento de uma insuficiência de vitamina D e nesta população, efetivamente, verifica-se uma elevada prevalência da mesma. Contudo, a etiologia da deficiência de vitamina D ainda não se encontra esclarecida nesta condição fisiológica [56].

Ao longo da última década, vários foram os estudos desenvolvidos com o objetivo de compreender a relação entre o estado nutricional de vitamina D e os *outcomes* em saúde materna e neonatal. Alguns estudos verificaram que a vitamina D pode modular a função das células  $\beta$ -pancreáticas, melhorar a sensibilidade à insulina e alterar o metabolismo da glicose [56]. Embora os mecanismos biológicos exatos subjacentes ao papel da vitamina D na regulação homeostática da glicose na gravidez permaneçam incertos, tais efeitos podem ser explicados pela expressão dos seus recetores (VDR), assim como da enzima  $1\alpha$ -hidroxilase (responsável pela conversão do 25OHD no seu metabolito ativo) em vários tecidos determinantes para a síntese, secreção e sensibilidade periférica da insulina, nomeadamente, o pâncreas, o músculo esquelético e o tecido adiposo [57] [58]. Por outro lado, o controlo do fluxo de cálcio ao longo das membranas celulares bem como a regulação das suas concentrações intra- e extracelulares, parece ter influência tanto na secreção de insulina, por se tratar de um mecanismo dependente de cálcio, como também no fenómeno de insulinoresistência, dado que níveis reduzidos de vitamina D poderão estar associados a um comprometimento da transdução das vias de sinalização intracelular após a ligação da insulina ao seu recetor [59][60]. Deste modo, a deficiência de vitamina D pode contribuir para o desenvolvimento de DG e a avaliação do seu estado nutricional durante o início da gravidez pode ser importante para estratificar o risco do seu desenvolvimento e desta forma delinear estratégias de prevenção [56].

Relativamente à suplementação de vitamina D no início da gravidez, juntamente com recomendações dietéticas, poderá ser vantajosa em mulheres que apresentem elevado risco de DG [61].

Contudo, a suplementação de vitamina D com uma dose de 4000UI/dia ou 50.000 UI a cada duas semanas demonstrou ser segura e capaz de elevar a 25OHD sérica para níveis consideráveis, conduzindo a uma diminuição da insulinoresistência. Esta dosagem está associada à redução de complicações na gravidez sem produzir toxicidade, contudo são necessárias mais investigações para esclarecer o papel da vitamina D na DG [61]. Uma avaliação sobre a suplementação pré-concepcional de vitamina D também seria interessante numa pesquisa futura.

Atualmente já existem suplementos que contêm vitamina D, ácido fólico e mio-inositol, podendo contribuir para o equilíbrio fisiológico de mulheres em idade fértil cujo aporte destes nutrientes se revela necessário a um melhor controlo do metabolismo das gorduras, açúcares e ovulação.

### **4.3. Intervenções Farmacológicas**

As medidas farmacológicas consistem essencialmente na utilização profilática de metformina, cuja implementação poderá ser útil como medida preventiva em mulheres que apresentem determinados fatores de risco.

O SOP, é uma disfunção do ovário caracterizada pelo hiperandrogenismo e hiperinsulinémia, sendo que cerca de 60% a 80% das mulheres afetadas são igualmente obesas [62]. Na presença desta síndrome verifica-se uma redução da fertilidade, devido não só ao efeito anovulatório causado pela doença como também pelo aumento do risco de aborto [40]. Estas doentes por norma iniciam a gravidez com elevada insulinoresistência, aumentando a sua predisposição para o desenvolvimento de DG. Neste sentido, a utilização de metformina favorece o controlo glicémico demonstrando ter efeitos na redução da incidência de DG podendo inclusivamente ser aplicada antes da conceção [40].

Em mulheres que já tiveram uma gravidez complicada por DG a toma de metformina poderá ser considerada dado que apresenta uma redução efetiva da incidência de DM tipo 2 [62].



## V. TRATAMENTO

### 5.1 Terapêutica medicamentosa: Classificação Farmacológica

No tratamento farmacológico da diabetes podem ser consideradas duas vias de administração do medicamento – oral e injetável - para alcançar o controlo da patologia uma vez que não existe cura para a doença. Assim, o seu controlo através da utilização de agentes farmacológicos pode ser implementado para que se atenuem e atrase o aparecimento de complicações da doença. Na diabetes gestacional, o princípio do tratamento farmacológico é semelhante, e atualmente, os investigadores procuram avaliar a segurança e eficácia dos fármacos, já utilizados na DM tipo 1 e 2.

Na DG, a terapêutica farmacológica procura reduzir a hiperglicemia materna e, consequentemente, o risco de complicações adversas perinatais, tanto para a mulher como para o feto <sup>[63]</sup>. A sua instituição deverá ser considerada quando os objetivos glicémicos (*Tabela 1*) não forem alcançados num período de 1 a 2 semanas, após a instituição de medidas não farmacológicas, em qualquer momento da gravidez <sup>[5]</sup> <sup>[64]</sup>. Geralmente, antes da implementação farmacoterapêutica, é recomendada uma auto-monitorização da glicemia capilar em jejum, uma hora ou duas após a refeição, antes da decisão clínica, sendo que a recomendação geral é de quatro vezes ao dia <sup>[5]</sup> <sup>[64]</sup>.

**Tabela V.1:** Objetivos terapêuticos da diabetes gestacional <sup>[5]</sup>.

	mg/dL	mmol/L
<b>Jejum/pré-prandial</b>	≤ 95	≤ 5,3
<b>1 hora após o início das refeições</b>	≤ 140	≤ 7,8
<b>2 horas após o início das refeições</b>	≤ 120	≤ 6,7

Os valores elevados de glicose pós-prandial permitem uma previsão das complicações neonatais mais assertiva quando comparado com a medição dos valores de hemoglobina glicada (HbA1C) ou de glicose em jejum. Além disso, a medição dos valores de glicemia após uma hora da refeição apresenta uma correlação, com as complicações materno-fetais, mais forte quando comparado com os valores de glicemia após duas horas <sup>[64]</sup>.

A utilização de insulina foi, durante vários anos, a terapia de primeira linha no tratamento da DG pelo facto de esta não atravessar a placenta, sendo por esta razão considerado seguro para o feto. Contudo, dados mais recentes sugerem a utilização de antidiabéticos orais (ADO), tais como a metformina e glibenclamida, como alternativa [65].

Neste capítulo, pretende-se fazer uma revisão dos fármacos atualmente disponíveis com indicação para o tratamento da DG realçando as suas propriedades farmacológicas e avaliando o risco associado a complicações neonatais.

### **5.1.1. Insulina**

Atualmente, as preparações que se encontram disponíveis no mercado são cada vez mais diversificadas e podem ser separadas em 2 categorias: insulina derivada de humanos ou análogos de insulina humana [65].

A classificação deste grupo de fármacos depende do início e duração de ação, contudo, o momento em que se atinge o pico das suas concentrações também é um fator importante no momento da decisão clínica. Relativamente à duração de ação as insulinas podem classificar-se como sendo de ação rápida, curta, intermédia ou prolongada, tal como se apresenta na *Tabela 2*.

**Tabela V.2:** Características das várias insulinas <sup>[66]</sup>.

Tipo de Insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração de ação (h)	Categoria na gravidez (Anexo 1)
<b>Ação rápida</b>				
Aspártico	10-15 min	40-50 min	3-5	B
Lispro	10-15 min	30-90 min	3-5	B
Glulisina	10-15 min	55 min	3-5	C
<b>Ação curta</b>				
Regular(humana)	30 min	3 horas	8-24	B
<b>Ação Intermédia</b>				
NPH/Isofânica	1-2 hora(s)	4-8 horas	10-20	B
<b>Ação Lenta/Prolongada</b>				
Detemir	1-2 hora(s)	Sem pico	14-24	B
Glargina	1-2 hora(s)	Sem pico	22-24	C
Degludec	1 hora	Sem pico	30-36	C

De acordo com as *guidelines* publicadas pela FID em 2015, a insulina deve constituir a primeira linha de tratamento quando os níveis alvo de glicose no sangue não são atingidos apenas com alterações no estilo de vida <sup>[67]</sup>. Esta recomendação, à semelhança do que se verifica nas orientações de outras entidades, baseia-se no facto da insulina não atravessar a placenta devido à sua elevada dimensão molecular e como tal apresentar um excelente perfil de segurança fetal.

O tipo de esquema insulínico e o número de administrações são geralmente determinados e implementados consoante as necessidades individuais, controlo glicémico e estilo de vida. Inicialmente, se a concentração de glicose sanguínea em jejum se encontrar persistentemente acima de 95 mg/dL deve ser recomendada a administração de insulina de ação intermédia, tal como a NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), antes de dormir <sup>[67]</sup> <sup>[68]</sup>. Caso a glicémia pós-prandial permaneça elevada (>140 mg/dL), pode ser considerado um regime de injeções múltiplas juntamente com insulina de ação curta (insulina regular humana) <sup>[68]</sup>, meia hora ou uma hora antes do

início da refeição <sup>[64]</sup>. Esta possibilidade não exclui a utilização exclusiva de apenas um destes regimes <sup>[68]</sup>. A FID sugere uma dose inicial de 4 unidades de insulina (UI), titulando 1-2 UI a cada 2 dias, até que os objetivos terapêuticos sejam alcançados <sup>[67]</sup>. No entanto, independentemente da dose inicial, os ajustes da dose e o tipo de insulina utilizada devem basear-se sempre nos níveis de glicose em determinados momentos do dia <sup>[68]</sup> <sup>[69]</sup>.

Todavia, com a implementação deste esquema terapêutico, utilizando insulina regular humana e/ou NPH, o risco de hipoglicemia e as oscilações da concentração de glicose sanguínea constituem uma preocupação <sup>[64]</sup>.

Assim sendo, têm sido desenvolvidas algumas investigações que visam demonstrar os benefícios terapêuticos com a utilização de outros tipos de insulina disponíveis no mercado, tais como: análogos de ação rápida e lenta, também eles aprovados para o tratamento da DG. Contudo, persiste uma controvérsia de opiniões acerca da sua utilização, devido a aspetos relacionados com a segurança e eficácia.

### **5.1.1.2 Insulina Humana**

As insulinas humanas incluem, insulina de ação curta e insulina de ação intermédia.

A insulina regular humana, também conhecida como insulina de ação curta, pode ser administrada 30 minutos antes das refeições e tem uma duração de ação que varia entre as 8 a 24 horas pós-dose. Dado que a sua ação é mais longa que os análogos de ação rápida <sup>[65]</sup>, apresenta maior risco de hipoglicemia pós-prandial comparativamente aos últimos.

A insulina NPH, também designada por insulina de ação intermédia ou insulina isofânica, resulta da adição de protamina à insulina regular permitindo retardar a sua absorção e, deste modo, aumentar a sua duração de ação <sup>[70]</sup>. O seu pico de ação é, tipicamente atingido 4 a 8 horas pós-administração pelo que poderá ser interessante a sua administração antes de deitar na presença de uma hiperglicemia em jejum <sup>[65]</sup>.

### 5.1.1.3 Análogos de Insulina de ação rápida

Antes da introdução no mercado dos análogos de insulina humana, as mulheres com diabetes gestacional eram tratadas somente com insulinas padrão, tais como a insulina regular humana e a NPH <sup>[71]</sup>. Na DG a terapêutica com insulina basal deve continuar focada na utilização de NPH, contudo, os análogos de ação rápida são agora preferidos para os casos que demonstrem resistência na diminuição da glicemia pós-prandial <sup>[71]</sup>, como será esclarecido adiante.

Os análogos de ação rápida, são utilizados para mimetizar a resposta da liberação de insulina endógena após a ingestão de alimentos e, comercialmente, as preparações que se encontram disponíveis contêm Lispro, Aspártico e Glulisina <sup>[65]</sup>.

Estas preparações foram desenvolvidas através de modificações simples na cadeia de aminoácidos, o que permitiu a modificação das suas características de absorção <sup>[72]</sup>. Relativamente à sua farmacocinética, comparativamente com a insulina regular, estas atingem um pico de ação mais cedo e a sua duração de ação é mais curta, tipicamente entre 3 a 5 horas, permitindo assim que a sua administração seja efetuada entre 5 a 10 minutos antes das refeições ao invés da insulina regular que requer uma administração bastante atempada de pelo menos 30 minutos <sup>[65]</sup>. Assim sendo, no que diz respeito à flexibilidade e conveniência de administração, este grupo de insulinas é claramente mais apelativo. Além disso, as doses administradas podem ser fixas ou auto-geridas pela grávida, previamente educada neste sentido, consoante o teor de hidratos de carbono das refeições <sup>[65]</sup>.

Do ponto de vista clínico, a administração de análogos de insulina de ação rápida (nomeadamente, Lispro e Aspártico), deve ser considerada sempre que as concentrações de glicose pós-prandial forem elevadas, por não haver o seu controlo só com a insulina de ação intermédia antes de dormir.

## i. Lispro

Apesar desta insulina não atravessar a placenta, exceto em doses muito altas (> 50 UI) [65], a sua utilização continua a ser posta em causa devido à sua segurança na DG [64].

Em 2003, Mecacci *et al.* realizaram um ensaio clínico comparando mulheres, que apresentavam DG, tratadas com insulina de ação rápida Lispro e insulina regular humana. Verificou-se que os valores de glicémia obtidos 1 hora após a refeição eram significativamente menores nas doentes tratadas com insulina Lispro comparativamente com as doentes tratadas com insulina regular, alcançando valores próximos dos níveis fisiológicos em mulheres normais. Além disso, não foi relatado nenhum episódio de hipoglicémia quando utilizada Lispro, e a medição do perímetro craniano fetal à nascença foi significativamente maior no grupo de mulheres apenas tratado com insulina regular humana [73]. Isto indica que houve uma tendência para a desproporção do crescimento fetal, particularmente nos tecidos sensíveis à insulina, como o cérebro, podendo ser justificado pela ausência de controlo glicémico, suprarreferido [73].

Recentemente, foi publicada uma meta-análise de nove estudos observacionais focada na avaliação da segurança dos análogos da insulina. No que concerne às complicações materno-fetais, verificou-se novamente uma diminuição do risco de hipoglicémia materna grave com a utilização desta insulina e também uma redução na icterícia neonatal. Contudo, determinou-se um aumento da taxa de bebés com tamanho elevado para o período gestacional considerado [74].

Com isto, podemos concluir que a insulina Lispro não oferece um benefício claro para um melhor controlo glicémico, mas parece ter resultados comparáveis à insulina regular humana no controlo glicémico da gestante, com a vantagem adicional de melhorar a satisfação da doente relacionada com a flexibilidade no ajuste da dosagem [71] e eventualmente conduzir a um aumento da adesão à terapêutica.

## ii. Aspártico

Após a demonstração de segurança e eficácia da insulina Lispro na redução da glicémia pós-prandial, seguiu-se uma avaliação semelhante ao análogo de insulina Aspártico [75].

O ajuste insulino-terapêutico efetuado com este composto, permite um controlo das concentrações de glicémia em regime pós-prandial. Contudo, existe a possibilidade, ligeiramente aumentada, para a ocorrência de episódios de hipoglicémia com a sua utilização, comparativamente com a utilização de insulina regular humana [75]. A gravidade destes episódios é ligeira e facilmente são resolvidos pela gestante, dado que, na grande maioria dos casos, a sua ocorrência é diurna [75]. No entanto, relativamente às diferenças observadas, quer na taxa de macrosomia fetal quer no número de cesarianas, não foram significativas [74].

Embora não tão bem estudado quanto a insulina Lispro, a utilização da insulina Aspártico na DG parece ser comparável em relação à passagem placentar e eficácia clínica [71]. Os dados referentes aos resultados maternos e perinatais ainda são limitados, mas espera-se que com a prática clínica e a realização de mais estudos, o conhecimento sobre a sua utilização na DG continue a progredir [71].

## iii. Glulisina

De todos os análogos de ação rápida, a Glulisina é a única que não reúne dados satisfatórios acerca da sua segurança e eficácia, e como tal, não deve ser utilizado durante a gravidez [64].

De acordo com as categorias de risco de utilização na gravidez, definidas pela *Food and Drug Administration* (FDA), este análogo de insulina é classificado como categoria C, ao contrário dos restantes, que se encontram na categoria B [66]. No entanto, não existem informações disponíveis que indiquem um risco aumentado de complicações adversas para o feto com a utilização deste análogo, em comparação com os outros análogos de ação rápida [64] [76].

#### **5.1.1.4 Análogos de insulina de ação lenta**

Os análogos de insulina de ação lenta, são utilizados principalmente para mimetizar a secreção fisiológica basal de insulina fornecendo uma libertação desta hormona de forma contínua e em reduzidas quantidades ao longo do dia. Esta libertação ligeira de insulina, permite regular a lipólise e prevenir a gliconeogénese hepática, independentemente da ingestão de alimentos [65].

Atualmente existem disponíveis no mercado a insulina Detemir, Glargina e Degludec, cujo efeito é frequentemente comparado à atividade da insulina de ação intermédia NPH [64].

Tendo em conta o seu perfil farmacocinético, praticamente sem pico de ação, permite-nos afirmar que o seu risco de hipoglicémia é bastante baixo, principalmente durante a noite [76]. Deste modo, a utilização deste grupo de insulinas seria vantajosa, em mulheres que revelem risco elevado de hipoglicémia noturna [71].

Em mulheres com DG, o aumento da insulinoresistência e, portanto, a incapacidade de manter o controlo da glicémia, ocorre maioritariamente durante o dia. Assim sendo, a administração destes análogos não parece ser vantajosa [71]. Ao invés da DG, mulheres que apresentem DM tipo 1, utilizam mais frequentemente estes análogos de insulina basal [71].

##### **i. Glargina**

Tipicamente, os análogos de ação lenta são moléculas que apresentam menor solubilidade, o que lhes permite a formação de um depósito que possibilita a sua libertação prolongada [71].

A duração de ação deste análogo de insulina humana, pode alcançar as 24 horas e não atinge um pico de concentração, conferindo-lhe um perfil farmacocinético mais estável por comparação à insulina humana, com a consequente diminuição do risco de hipoglicémia [71].

A molécula de Glargina não atravessa a placenta, e seria necessária uma concentração 1000 vezes superior aos níveis estabelecidos como clinicamente terapêuticos, para que tal acontecesse <sup>[71]</sup>. Contudo, a avaliação da sua segurança durante a gravidez tem sido limitada <sup>[77]</sup>.

A elevada afinidade desta molécula pelo recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-1), é uma das principais preocupações em termos de segurança <sup>[71]</sup> <sup>[77]</sup>. Tal deve-se ao aumento do risco potencial para promover o crescimento fetal. No entanto, até ao momento, não se verifica o incremento da taxa de macrossomia fetal, com a utilização deste análogo de insulina, comparando com a insulina NPH <sup>[77]</sup>.

O controlo glicémico, o risco de hipoglicémia materna, e os *outcomes* neonatais são comparáveis entre a Glargina e a NPH. Todavia, a gravidade dos episódios de hipoglicémia com a utilização deste análogo foi mais ligeira.

A grande maioria dos estudos efetuados para avaliar a segurança e eficácia desta molécula na terapêutica da DG, necessitam de uma avaliação cautelosa, uma vez que na generalidade dos casos, a amostra é pequena e o estudo prende-se com uma análise retrospectiva. Assim sendo, retirar conclusões sobre o uso vantajoso, ou não, desta insulina afigura-se complicado.

## ii. Detemir

A insulina Detemir foi aprovada em 2006 para o tratamento de DM <sup>[71]</sup>. À semelhança da insulina Glargina, apresenta um pico de ação muito ligeiro, reduzindo o risco de hipoglicémia, e não atravessa a placenta humana em doses terapêuticas <sup>[71]</sup><sup>[76]</sup>. Deste modo, nos últimos anos têm aumentado as pesquisas para avaliar aspetos de segurança e eficácia do seu uso durante o período gestacional.

O primeiro estudo prospetivo que realizou uma avaliação desta insulina por comparação com a NPH, em doentes com DG foi apenas realizado em 2015, pois até ao momento, os estudos efetuados englobavam apenas doentes com DM tipo 2 <sup>[78]</sup>. Verificou-se que a eficácia do controlo glicémico efetuado com a insulina Detemir é

semelhante ao controlo glicémico alcançado com a utilização de NPH, ainda que existam aspetos que possam privilegiar a utilização de uma em detrimento da outra, como será esclarecido adiante [78].

Tal como anteriormente referenciado, uma das vantagens da utilização deste análogo de ação lenta relaciona-se com o baixo risco de hipoglicémia, derivado do ligeiro pico de ação que este grupo de insulinas apresenta. Não obstante, trata-se de um medicamento relativamente recente o que pode implicar um aumento dos custos com a terapêutica. Para além disso, existe um risco inerente associado a uma potencial modificação da sua farmacocinética como resultado das alterações fisiológicas comuns durante a gravidez, requerendo a execução de mais investigações neste campo [78].

Contrariamente [78], a insulina de ação intermédia (NPH), é amplamente utilizada há vários anos e sabe-se que o seu perfil farmacocinético é estável durante a gestação, contudo está frequentemente associada a um maior risco de hipoglicémia [78].

Curiosamente, verificaram-se elevadas taxas de reações alérgicas associadas ao tratamento com Detemir, inclusivamente requerendo a mudança de terapêutica [78]. Posto isto, a escolha da insulina deverá ser sempre individualizada para cada doente, tendo em conta o seu perfil glicémico e estilo de vida.

### **iii. Degludec**

A insulina Degludec é o análogo de insulina de ação longa mais recente, aprovado para o tratamento da DM [79]. Esta insulina não apresenta pico de ação, e as suas concentrações podem ser mantidas por 42 horas no organismo [79].

Atualmente, não se encontra aprovado para o tratamento da DG, e é classificado como categoria de risco C para a utilização durante a gravidez [66].

Em 2018, foram reportados dois casos de hipoglicémia grave no recém-nascido, sendo necessário o seu internamento na unidade de cuidados intensivos neonatal. Em causa, seriam duas mulheres, ambas com DM tipo 1, que se encontravam sob terapêutica com Degludec antes da conceção e cuja suspensão foi realizada 5 meses

antes do término da gravidez [79]. Apesar de não estar estabelecida uma relação causal entre os dois acontecimentos referidos, os autores acreditam que muito provavelmente, o inadequado controlo metabólico durante a gravidez possa ter sido responsável pelos eventos adversos neonatais [79].

A falta de estudos de eficácia e segurança da sua utilização durante a gravidez não permite deste modo a sua aprovação.

### **5.1.2 Fármacos Antidiabéticos Oraís**

Ao longo dos últimos anos, a terapêutica com ADO no tratamento da DG tem sido alvo de vários estudos, revelando-se uma alternativa segura à terapêutica clássica com insulina.

Segundo o documento elaborado pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia em 2017, “Consenso “Diabetes Gestacional” - atualização 2017”, estes fármacos, à semelhança da insulina, demonstram segurança e eficácia no tratamento da DG [5].

A implementação desta terapêutica apresenta algumas vantagens face à utilização da insulina, nomeadamente, devido à diminuição dos custos, facilidade de administração e maior satisfação da grávida, aumentando deste modo a sua adesão [5].

A metformina e a glibenclamida são os fármacos ADO mais utilizados, ambos classificados como categoria B de utilização na gravidez, embora não se conheça a sua segurança a longo prazo [64].

#### **5.1.2.1 Metformina**

A metformina pertence à classe farmacoterapêutica das biguanidas e atua através da diminuição da produção hepática e absorção intestinal da glicose, enquanto aumenta a sua captação periférica, diminuindo deste modo a insulinoresistência [80].

Esta molécula apresenta um baixo peso molecular e quando se encontra em pH fisiológico, transforma-se num catião hidrofílico com baixa lipossolubilidade,

requerendo deste modo o seu transporte ativo para a transposição de membranas celulares <sup>[81]</sup>. As proteínas predominantes envolvidas no transporte da metformina incluem transportadores de catiões orgânicos (OCT), transportadores de monoaminas da membrana plasmática (PMAT) e proteína de extrusão de compostos tóxicos e multi-fármacos (MATE) <sup>[82]</sup>. Estes transportadores regulam a absorção gastro-intestinal e a captação de metformina nos diferentes órgãos-alvo.

Contudo o tecido placentário expressa vários OCTs, e deste modo, a metformina atravessa livremente a placenta <sup>[82]</sup>. Assim, apesar da metformina não ficar retida na placenta e não ser teratogénica <sup>[83]</sup>, a sua concentração materna é semelhante à concentração fetal <sup>[82]</sup>.

Relativamente às suas propriedades farmacocinéticas, o pico da sua concentração plasmática ocorre, aproximadamente, 1-2 horas pós-dose e tem um tempo de semi-vida de 5 horas, sendo 90% eliminado por via renal em cerca de 12 horas <sup>[81]</sup>. Durante a gravidez estas propriedades podem sofrer algumas modificações, inclusivamente encontra-se descrito um aumento da taxa de filtração glomerular <sup>[81]</sup>, o que pode requerer doses mais elevadas para se alcançar o controlo glicémico <sup>[82]</sup>, embora em termos globais a farmacocinética do fármaco seja muito semelhante em grávidas e não grávidas <sup>[81]</sup>. A dose administrada pode variar entre os 500 e 2500 mg por dia <sup>[82]</sup>, consoante a obtenção da eficácia hipoglicemiante pretendida.

A utilização da metformina no tratamento da DG ganhou principal destaque após a publicação de vários estudos que compararam os *outcomes* obtidos com os de outros fármacos, como a glibenclamida ou a insulina. Um estudo comparativo entre a administração de metformina e de insulina no tratamento da DG demonstrou que o controlo glicémico obtido era semelhante, embora houvesse uma elevada taxa de insucesso terapêutico apenas com o ADO, culminando com a suplementação de insulina. Com a utilização de metformina houve menor ganho de peso materno durante a gravidez e um risco diminuído de hipoglicémia neonatal grave <sup>[84]</sup>. Paralelamente, procedeu-se a uma avaliação de aceitabilidade à terapêutica por parte das gestantes, destacando a preferência pelo tratamento com ADO <sup>[84]</sup>.

A curto prazo, existem evidências que a metformina é segura e pode ter benefícios face às outras opções terapêuticas. Assim, para além dos efeitos

anteriormente descritos, também demonstrou uma redução da hipertensão gestacional e do número de bebês grandes para a idade gestacional, bem como bebês macrossômicos [83].

No entanto, recentemente, foram publicados estudos a longo prazo sobre a sua utilização cujos resultados suscitaram algumas dúvidas entre a comunidade científica. A avaliação foi efetuada em crianças entre os 7 e os 9 anos, resultantes de gravidezes complicadas por DG e tratadas com metformina. O seu objetivo consistiu em perceber de que forma a utilização de metformina poderia influenciar a programação metabólica a longo prazo destas crianças e em que medida o seu efeito terapêutico era equivalente ao obtido pela administração de insulina [85]. A interpretação dos resultados é difícil, dadas as limitações de fazer este tipo de seguimento. Contudo, verificou-se que algumas crianças, de mulheres tratadas com metformina durante a DG, apresentavam maior circunferência de braço e de cintura com tendência para um IMC mais elevado, quando comparadas com as crianças de mulheres tratadas com insulina [85]. Este estudo levantou dúvidas acerca da relação risco-benefício com a utilização de metformina na gravidez, sendo necessários que estudos no futuro para se avaliar a relevância destes resultados [85].

Durante o primeiro trimestre de gestação, não existem problemas de segurança relacionados com a sua utilização uma vez que o alvo desta molécula, as mitocôndrias, se encontram ainda bastante imaturas e pouco expressas [83].

No entanto, no segundo e terceiro trimestre ocorre maior aporte nutricional e crescimento fetal, que depende da atividade mitocondrial. Contudo uma vez que a metformina inibe a atividade mitocondrial, pode limitar a ocorrência deste processo afetando a função, crescimento e diferenciação dos tecidos fetais ou placentários, aumentando deste modo o risco de obesidade futura na criança [83]. Ainda assim, as evidências são limitadas e este mecanismo não está totalmente esclarecido [83].

A utilização de metformina no tratamento da DG permanece uma estratégia interessante e útil em mulheres com elevado risco de hipoglicémia ou que necessitem de limitar o ganho de peso com a gestação [83].

### 5.1.2.2 Glibenclamida

A glibenclamida é uma sulfonilureia de segunda geração. Esta classe farmacoterapêutica, provoca o encerramento dos canais de potássio nas membranas plasmáticas das células  $\beta$ -pancreáticas, promovendo uma despolarização da membrana com o consequente aumento da secreção de insulina [65].

Esta molécula apresenta elevada ligação às proteínas e é extensamente metabolizada pelo citocromo P450, transformando-se nos seus metabolitos ativos [81]. Preferencialmente, a glibenclamida, deve ser administrada 1 hora antes da refeição, pois o seu pico de concentração ocorre, aproximadamente, 1 a 2 horas pós-dose [65]. Este fármaco é mais eficaz na redução da glicémia pós-prandial do que na hiperglicemia em jejum [65].

Na grávida a dose terapêutica poderá ter de ser superior para se obter um efeito semelhante ao de uma mulher não gestante [81] dado que as concentrações plasmáticas do fármaco são aproximadamente 50% mais baixas [65].

Dado as suas características farmacológicas, existe um interesse exponencial em verificar a sua possível utilização no tratamento da DG, importa, no entanto, verificar se existe passagem do fármaco através da placenta o que pode conduzir ao aumento do risco de hipoglicémia e macrossomia fetal [65].

Inicialmente pensava-se que a glibenclamida não atravessava a placenta, contudo, estudos mais recentes demonstram que a transferência placentária do fármaco é afetada por uma variabilidade interindividual, podendo variar as concentrações fetais entre 50% a 70% da concentração total materna [86]. Esta variabilidade interindividual pode-se relacionar com a presença de polimorfismos nos transportadores de efluxo placentários responsáveis por alterar a farmacocinética da glibenclamida. Uma das proteínas que se pensa estar envolvida neste mecanismo é a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), altamente expressa pela placenta [81].

Assim, a glibenclamida pode levar ao supercrescimento fetal e hipoglicémia neonatal através da secreção excessiva de insulina fetal, ao contrário da metformina que desencadeia um mecanismo que permite o aumento da sensibilidade periférica à insulina sem causar hiperinsulinismo [87].

### **5.1.3 Outros fármacos**

Para além dos ADO anteriormente mencionados, existem novos fármacos que foram recentemente introduzidos no mercado para o tratamento da DM. Contudo os estudos acerca da sua segurança e eficácia na gravidez ainda são bastante limitados e por isso em Portugal não são ainda utilizados no tratamento da DG.

Acarbose, Sitagliptina e Rosiglitazona são os fármacos que, atualmente, estão a ser investigados para serem utilizados na gravidez <sup>[81]</sup>.

## 5.2 Abordagem terapêutica da DG

Ao longo dos últimos anos temos assistido a uma evolução do conhecimento científico não só no ramo da Diabetologia como também noutras áreas de saúde. Estes avanços requerem, naturalmente, uma atualização dos profissionais de saúde e dos prestadores de cuidados ao doente.

A distinção dos termos Diabetes na Gravidez e Diabetes Gestacional, reforçou as diferenças que existem entre ambas as condições, realçando a necessidade de uma abordagem cada vez mais direcionada. Assim sendo, a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) elaborou em colaboração com os profissionais de saúde envolvidos nesta área, um documento que serve de suporte para a abordagem diagnóstica e terapêutica da mulher com hiperglicemia detetada na gravidez [5]. A primeira versão do documento foi publicada em 2011 e a última atualização de definições e condutas de acompanhamento foi publicada em 2017. Anualmente, os resultados nacionais desta abordagem são discutidos e os procedimentos são aferidos, para que haja uma atualização desta informação, se assim for necessário.

Embora este documento forneça diretrizes para a vigilância e tratamento destas doentes, seria interessante e desafiante desenvolver um algoritmo que orientasse, especificamente, a terapêutica farmacológica, à semelhança dos que já existem para outras doenças. Compreende-se, no entanto, as dificuldades na sua elaboração dada a controvérsia existente em torno dos critérios de rastreio, métodos de diagnóstico e tratamento da DG.

- Então, de que forma deverá ser implementada a terapêutica farmacológica?
- Em que casos se justifica primeiro a implementação de insulina? E de ADO?
- Será comum associar-se ADO com insulina ou vice-versa?
- Haverá diferenças entre a terapêutica farmacológica da DG e da diabetes na gravidez?

Não existe uma resposta certa ou objetiva para estas questões e as diferentes abordagens são válidas.

Algumas entidades recomendam, a instituição de insulino-terapia como primeira medida farmacológica, sempre que os objetivos glicêmicos não forem alcançados apenas com ajustes na dieta e prática de exercício físico, como é o caso da FID [67].

Por outro lado, a *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), considera que a curto prazo, os fármacos ADO podem ser utilizados numa primeira abordagem farmacológica em certas circunstâncias, como por exemplo em mulheres que não apresentem marcada hiperglicemia em jejum ou que se recusem a fazer as administrações de insulina [88]. Caso os objetivos terapêuticos não sejam alcançados apenas com ADO, ou exista elevado risco de insucesso terapêutico devido à existência de outros fatores, pode considerar-se a associação de insulina [88].

A decisão terapêutica requer sempre uma análise completa de cada situação, evidentemente, mas com base nas vantagens e desvantagens do arsenal terapêutico disponível é possível apreciar as diferentes recomendações.

É certo que, os ADO, são mais fáceis de administrar e também mais cómodos para a doente, aumentando a sua satisfação e conseqüentemente a sua adesão à terapêutica. Além disso, são significativamente mais baratos quando comparados com insulina humana ou análogos de insulina humana. Do ponto de vista clínico, nomeadamente a metformina, apresenta algumas vantagens dado que se encontra associada a um menor ganho de peso corporal durante a gravidez [84] e menor incidência de hipertensão induzida pela gravidez o que conseqüentemente nos permite prever uma redução do número de episódios de pré-eclampsia [83]. Além disso, demonstrou uma redução do número de bebés macrossómicos [83]. Contudo, também se encontra associada ao aumento do número de partos prematuros e elevada taxa de insucesso terapêutico, que muitas vezes requer a adição de insulina para controlo glicémico. Acresce ainda a falta de evidências de segurança a longo prazo, tanto para a metformina como para a glibenclamida, que embora não apresentem características teratogénicas, atravessam a placenta e, aparentemente poderão estar associadas a uma programação metabólica da criança [65] [85].

Por outro lado, o desenvolvimento de análogos sintéticos de insulina humana, possibilitou a formulação de diferentes insulinas com diferentes perfis farmacocinéticos

aos que tradicionalmente eram utilizados: Insulina NPH e insulina regular humana. Estas novas alternativas permitiram a concretização de um melhor ajuste às necessidades individuais, através da conjugação de análogos de ação rápida ou lenta, que cada vez mais, se aproximam da secreção fisiológica de insulina. Ainda que permitam a titulação de dose ajustada à glicémia, as insulinas encontram-se associadas a um maior risco de hipoglicémia, são mais caras comparativamente aos ADO e a sua administração não é cómoda para a doente [64] [65].

A insulino-terapia, envolve também um maior esforço e tempo por parte dos profissionais de saúde para promover a educação do doente, pois é necessário assegurar a correta técnica de administração e acondicionamento da insulina, bem como as técnicas de contagem de hidratos de carbono que envolve uma certa literacia da utente, por forma a não comprometer nem a segurança nem a eficácia terapêutica.

Segundo as recomendações da FIGO, a insulina pode ser utilizada como primeira opção em mulheres com DG que apresentem elevado risco de insucesso terapêutico apenas com ADO, nomeadamente, mulheres que necessitem de terapêutica farmacológica acima das 30 semanas de gestação, concentrações de glicose plasmática em jejum acima de 110mg/dL, concentrações de glicose plasmática uma hora pós-prandial acima de 140mg/dL ou que tenham um ganho de peso superior a 12 Kg [88].

Nenhuma das recomendações para o tratamento farmacológico na diabetes gestacional se apresenta com grau de recomendação forte e nível de evidência alto, pelo que a decisão terapêutica deverá ser discutida com a doente com vista a determinar qual a opção que melhor se adapta ao seu estilo de vida.

Até à data, existem poucos estudos realizados com o intuito de avaliar os efeitos a longo prazo dos ADO o que poderá também ser uma condicionante para a realização do algoritmo terapêutico. Neste sentido, muitos outros estudos são necessários para avaliar esta situação, de preferência estudos longitudinais prospetivos para que seja possível estudar não só o que ocorre na gravidez, como também avaliar as implicações para a criança a longo prazo.

Tal como anteriormente mencionado neste trabalho, a diabetes na gravidez, é um subtipo de hiperglicemia diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, embora menos frequente, mas considerada uma situação mais grave<sup>[5]</sup>. Neste caso, é necessário fazer um rastreio mais aprofundado para garantir a inexistência de malformações fetais e complicações microvasculares associadas à diabetes <sup>[5]</sup>. A vigilância e terapêutica farmacológica desta condição requer maior atenção. Por conseguinte, a insulina é eleita o fármaco de preferência para tratar a diabetes na gravidez, pelo facto de por um lado não atravessar a placenta, e portanto, estar associada a elevada segurança fetal, e por outro, porque os ADO nesta situação particular geralmente são ineficazes para garantir o controlo glicémico <sup>[89]</sup>.

### 5.3 Perspetivas futuras no tratamento da DG: Resveratrol

Para possibilitar o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e de novas terapêuticas para a DG, primeiro, é necessário clarificar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no aparecimento da doença. Apenas desta forma é possível determinar novos alvos farmacológicos que posteriormente permitem o desenho de novas estratégias terapêuticas, bem como, de novos fármacos.

Recentemente, foi esclarecida a influência do tecido adiposo na fisiopatologia da DG, após se estabelecer relação entre a secreção de adipocinas e a regulação da resposta inflamatória. Verificou-se que o desequilíbrio entre a secreção de adipocinas pró- e anti-inflamatórias, conduzia ao aumento do stress oxidativo [90]. Este avanço no conhecimento científico, permitiu o desenvolvimento de novas investigações no ramo da terapêutica, como foi o caso do estudo conduzido por Bo Hong e seus colaboradores, cujo objetivo consistiu em averiguar o efeito terapêutico do resveratrol no controlo da DG [90]. O resveratrol é um polifenol biológico que apresenta efeitos benéficos no controlo de algumas doenças tais como, síndrome metabólica e doenças neurodegenerativas. Este composto, mostrou reduzir a inflamação e o stress oxidativo, melhorando assim o metabolismo da glicose e a resistência à insulina [90].

Através da utilização de um modelo animal à qual foi induzida a doença, verificou-se que o resveratrol inibia a expressão de fatores inflamatórios nas células pancreáticas, diminuindo a inflamação e o stress oxidativo, e prevenia a apoptose celular, ao mesmo tempo que promovia a melhoria do controlo metabólico glicídico e lipídico [90]. Deste modo, à semelhança do que já foi descrito para o tratamento farmacológico complementar na DM tipo II, este estudo sugere que o resveratrol poderá vir a ser um composto com potencial para ser utilizado no tratamento da DG [90].

## VI. CONTRIBUTO DO FARMACÊUTICO NA DIABETES GESTACIONAL

### 6.1 Serviços farmacêuticos centrados no doente

Ao longo dos últimos anos tem-se assistido a uma reorientação do foco profissional farmacêutico. Atualmente, o foco deve ser o doente e não o medicamento.

No entanto, para responder às necessidades dos doentes é necessário que o farmacêutico desenvolva novas competências, nomeadamente, de comunicação, busca de informação, espírito de equipa e liderança. Além disso, para que haja um aumento da confiança, credibilidade e aceitação desta classe profissional, a componente técnico-científica deverá ser consolidada, pois apenas demonstrando eficácia nos cuidados farmacêuticos prestados, isto será possível <sup>[91]</sup>.

Os cuidados farmacêuticos surgem como resposta às necessidades do doente, nomeadamente na eliminação de resultados clínicos negativos relacionados com a farmacoterapia. Por conseguinte, é assegurado que cada doente recebe a terapêutica farmacológica mais adequada, segura e efetiva, necessária para tratar, controlar ou prevenir a sua doença <sup>[91]</sup>. Em termos práticos, isto traduz-se na realização de atividades de educação e promoção da saúde, prestação de aconselhamento farmacêutico, dispensa ativa da medicação, promoção da adesão à terapêutica, farmacovigilância, elaboração de medicamentos magistrais, indicação farmacêutica e serviços diferenciados como a revisão da medicação, gestão da doença e acompanhamento farmacoterapêutico <sup>[91]</sup>.

A relação colaborativa interprofissional compreende outro aspeto muito importante para que estes serviços impactem positivamente na qualidade de vida do doente. A falta de compreensão e tempo não devem ser barreiras para esta relação quer entre farmacêutico-médico <sup>[92]</sup> ou com outro profissional de saúde.

No que concerne aos farmacêuticos comunitários, o ambiente no qual praticam a sua atividade promove a falta de colaboração, por não se encontrarem na mesma unidade que os restantes profissionais de saúde. Este aspeto condiciona o acesso à

informação clínica completa, acabando por condicionar o aconselhamento farmacêutico [92].

Tendo em conta a envolvente da DG, e sendo a gravidez um momento crítico na vida da mulher, seria interessante desenvolver uma prestação de serviços mais direcionada, aproveitando as qualidades técnico-científicas atribuídas ao farmacêutico.

## 6.2 O papel do farmacêutico na Diabetes gestacional

O aumento da prevalência dos fatores de risco para a DG, tais como o aumento da idade e obesidade materna, permitem prever um aumento do número de mulheres afetadas pela doença, uma das complicações mais comuns na gravidez. Com isto surge a necessidade de detetar, tratar e monitorizar com precisão a hiperglicémia durante a gravidez para que se reduza o risco de complicações materno-fetais [93].

De acordo com o Código Deontológico *“o farmacêutico é um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem (...) para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde”* realçando que *“a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.”* [94].

No caso da DG, a chave desta abordagem passa pela adoção de um regime de monitorização frequente da glicémia juntamente com a implementação e monitorização do plano terapêutico [93]. Além disso é importante que o doente faça parte do seu processo de tratamento e para tal é necessário promover a sua educação tanto sobre aspetos relacionados com a doença como com a medicação [93]. A isto podemos designar: educação terapêutica.

O papel do farmacêutico na educação da doente com DG consiste na sua instrução sobre os hábitos alimentares e atividade física mais adequados, automonitorização da glicémia e a correta administração de insulina, se aplicável.

Elnour *et al.* avaliou o impacto da prestação de cuidados farmacêuticos em 180 mulheres com DG [93]. Este estudo concluiu que a integração do farmacêutico clínico na equipa multidisciplinar acarreta um valor positivo na prestação de cuidados de saúde a estas doentes, nomeadamente melhorando o conhecimento materno da doença, a qualidade de vida materna, a redução da concentração de glicose no sangue materno bem como uma diminuição das complicações materno-fetais [93].

As intervenções farmacêuticas implementadas foram direcionadas a cada doente e adaptadas à sua rotina diária, procurando desenvolver a sua autonomia no autocontrolo da doença [93].

A educação do doente foi feita de forma estruturada incluído conselhos dietéticos e de exercício físico, frequência das monitorizações da glicose, metodologia de registo em cartões diários e modo de atuação perante o valor obtido. Além disso, foi fornecido a cada mulher um livreto educacional com essas e outras informações gerais da diabetes e detalhadas da DG, bem como os objetivos terapêuticos [93].

### **6.3 Aconselhamento não farmacológico**

O aconselhamento não farmacológico deve ser parte integrante do plano terapêutico e deverá incluir cuidados alimentares bem como exercício físico adaptados à patologia.

Idealmente, após o diagnóstico de DG, as gestantes deverão ser encaminhadas para um dietista ou nutricionista para iniciarem a terapêutica nutricional [5]. No entanto, é também papel do farmacêutico prestar este aconselhamento, principalmente, quando não é possível a intervenção de outro profissional especializado, quer devido a aspetos sócio-económicos ou apenas falta de disponibilidade por parte de um dos envolvidos.

Os objetivos desta terapêutica nutricional são alcançar a normoglicémia e assegurar o fornecimento dos nutrientes necessários para o crescimento fetal normal e saúde materna, bem como evitar o ganho de peso materno excessivo, particularmente em mulheres que já apresentem excesso de peso [95]. O plano alimentar implementado deverá ser sempre personalizado de forma a garantir a adequação ao estado nutricional

individual, antecedentes clínicos, hábitos alimentares e aspetos sócio-culturais da mulher <sup>[5]</sup>.

Para se obter um melhor controlo glicémico, deverá optar-se por dietas com índice glicémico baixo, isto é, evitando alimentos processados e privilegiando alimentos ricos em fibras, proteínas e gorduras tendo em atenção a forma como são confeccionados. O plano alimentar nunca deverá ser restritivo, mas sim, variado, equilibrado e completo <sup>[95]</sup>. O consumo alimentar deve ser distribuído em seis refeições diárias, das quais três correspondem a refeições principais e três a lanches, de forma a evitar grandes cargas de Hidratos de Carbono (HC) ao longo do dia e respeitando horários regulares para as refeições <sup>[95]</sup>. Tendo em conta que na DG uma das principais dificuldades é controlar a hipoglicémia noturna e cetose matinal, a grávida deverá implementar uma ceia (refeição incluída nos três lanches referidos) contendo HC complexos <sup>[5]</sup>. Recomenda-se que a distribuição dos macronutrientes respeite as seguintes proporções: 50-55% de HC; 30% lípidos; 15-20% proteínas.

Importa salientar que esta distribuição permite a prevenção de complicações neonatais derivadas de um mau controlo glicémico, no entanto, também deverá ser explicado à mulher que uma restrição excessiva de HC aumenta o risco de baixo peso à nascença, podendo ter impacto no desenvolvimento neurológico do feto <sup>[95]</sup>. A perda de peso na gravidez, geralmente não é recomendada, embora haja controvérsias em relação a essa recomendação em mulheres marcadamente obesas. Deste modo, nestas doentes, é necessária uma restrição energética moderada de forma a limitar o ganho de peso, para isto, pode ser feita uma redução até 30% do que é considerado a dose diária de referência para mulheres grávidas.

Caso seja necessário iniciar insulino terapia, a ingestão de HC deverá manter-se inalterada de forma a facilitar os ajustes da terapêutica.

Técnicas de contagem de HC poderão ser ensinamentos úteis para uma autogestão da doença e para que a mulher se sinta parte integrante do seu tratamento.

Além das recomendações alimentares, a prática de exercício adaptado acarreta benefícios não só para o bem-estar físico como também promove um bem-estar mental.

Vários estudos referem que o exercício aeróbio regular promove a saúde metabólica contribuindo para o controlo glicémico e melhora a sensibilidade à insulina no músculo esquelético <sup>[41]</sup>. Assim, recomenda-se a atividade física diária de pelo menos trinta minutos de preferência no período pós-prandial <sup>[5]</sup>.

Por outro lado, se a mulher for atleta, é aconselhada a reduzir a intensidade da atividade física, especialmente no início do segundo trimestre da gravidez, e principalmente durante o último mês <sup>[95]</sup>. Além disso, não é aconselhado praticar desporto que exija saltos ou alongamento excessivo <sup>[95]</sup>.

A prática de exercício deverá ser mantida no pós-parto uma vez que promove a recuperação do peso pós-parto como também reduz significativamente o risco de desenvolvimento de DM tipo II <sup>[95]</sup> <sup>[88]</sup>.

Caso seja necessária a implementação de insulino-terapia acresce às responsabilidades do farmacêutico, fornecer toda a informação para que esta seja administrada corretamente a fim de garantir segurança e eficácia. Para além das informações comuns a todos os doentes que iniciam terapêutica com insulina, na mulher grávida é necessário esclarecer alguns aspetos. Neste contexto, deve tranquilizar-se a doente quanto ao local de administração, pois o abdómen é um local seguro e embora exista menor espessura da gordura abdominal devido à expansão uterina, a agulha será mais curta não sendo necessário fazer prega <sup>[96]</sup>. De igual modo, as regiões laterais do abdómen poderão ser utilizadas para a sua administração <sup>[96]</sup>.

No terceiro trimestre, deve ser mantida a região de administração, no entanto pode também ser administrado no braço ou na coxa <sup>[96]</sup>. Estes locais têm cinéticas de absorção diferentes pelo que isso deverá ser discutido com o médico.



## VII. CONCLUSÃO

Ainda que a Diabetes Gestacional seja responsável por uma minoria dos casos de DM, nos últimos anos, assistimos a um progressivo aumento da sua taxa de prevalência, tanto a nível nacional como mundial.

A controvérsia em torno da implementação dos novos critérios de diagnóstico tem-se mantido, existindo incertezas acerca dos seus benefícios. Embora sejam baseados numa metodologia mais rigorosa, não se acompanham de uma espectável redução das complicações neonatais. Deste modo, aumentam os custos associados à doença sem que ocorram melhorias na saúde materno-fetal.

Do ponto de vista científico, os grupos de investigação demonstram interesse no desenvolvimento de novas estratégias profiláticas tendo surgido a utilização de novos compostos tais como o Mio-inositol, probióticos e a vitamina D. Contudo, a existência de fatores de risco evitáveis requer uma participação ativa e conjunta de todos os profissionais de saúde principalmente na promoção e educação para a saúde a fim de reduzir a sua prevalência.

O tratamento farmacológico é parte integrante da abordagem terapêutica da DG, sendo igualmente de extrema importância a adequação dos hábitos alimentares e a prática de exercício físico. Dadas as incertezas acerca da segurança a longo prazo dos ADO, é imperativo a realização de mais estudos científicos para orientar a decisão clínica médica no campo farmacoterapêutico.

Futuramente seria interessante não só continuar a avaliar a eficácia e segurança dos fármacos a longo prazo já aprovados para o tratamento da DG como também investigar o restante “arsenal” terapêutico disponível para tratar DM.

A Diabetes Gestacional, é um claro exemplo de uma patologia na qual o farmacêutico pode intervir de forma mais ativa, sendo uma mais valia na gestão da doença. A sua proximidade e disponibilidade com a doente, permitem um acesso a informação fidedigna de forma simples. As informações transmitidas durante o aconselhamento farmacêutico assumem um papel marcante, particularmente numa fase vulnerável da vida da mulher.



## VIII. ANEXO I

- **Critérios para classificar as categorias de risco de utilização na gravidez, definidas pela FDA. (Adaptado de (66))**

A	Controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of a risk in later trimesters). Possibility of fetal harm appears remote.
B	Animal reproduction studies have not demonstrated a fetal risk, but there are no controlled studies in women, AND the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. OR Animal studies have shown an adverse effect that was not confirmed in controlled studies in women.
C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no controlled studies in women, AND the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. OR Animal studies have not been conducted, and there are no controlled studies in women.
D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in women, BUT the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.
X	Studies in animals or women have demonstrated fetal abnormalities. OR There is positive evidence of fetal risk based on adverse reaction reports from investigational or marketing experience or both, AND the risk of the use of the drug in a pregnant woman clearly outweighs any possible benefit.



## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Factos e Números- Relatório anual do Observatório Nacional de Diabetes. 2016.
- [2] World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. 1999.
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 36: Suppl1, 2013.
- [4] Direcção Geral de Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, *Norma da Direcção-Geral da Saúde*, número 002/2011, 2011.
- [5] Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Consenso "Diabetes Gestacional ": Atualização 2017, *Rev. Port. Diabetes*, 12:1,pp. 24-38, 2017.
- [6] Mpondo BC., Ernest A., Dee HE. Gestational diabetes mellitus: Challenges in diagnosis and management, *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 14:42, 2018.
- [7] E.K. Murthy, I. Pavliæ-Renar, Z. Metelko. Diabetes and Pregnancy. *Diabetologia Croatica*, 31:3, pp. 131-146, 2002.
- [8] Plows JF. , Stanley JL., Baker PN., [et al.]. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19:11, 2018.
- [9] Spaight C., Gross J., Horsch A., [et al.]. Gestational diabetes mellitus. *Endocr. Dev.*, volume 31, pp. 163–178, 2016.
- [10] Ribeiro S.P., Costa R.B., Dias C.P. Macrosomia Neonatal: Fatores de Risco e Complicações Pós-parto. *Birth and Growth Medical Journal*, 26:1, pp. 21–30, 2017.
- [11] Chandler-Laney P. C., Bush N. C., Granger W. M., [et al.]. Overweight status and intrauterine exposure to gestational diabetes are associated with children’s metabolic health. *Pediatr. Obes.*, 7:1, pp. 44-52, 2011.
- [12] Negrato C. A., Gomes M. B. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 5:22, 2013.
- [13] Ben-Ziv RG., Hod M. Gestational Diabetes Mellitus. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 19:3, pp. 245-269, 2008.
- [14] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. *Eighth edition*, 2017.
- [15] Eades C. E., Cameron D. M., and Evans J. M. M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 129: 0, pp. 173–181, 2017.
- [16] Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus A public health perspective. *Diabetes Care*, 30: Suppl 2, pp. 141-146, 2007
- [17] Nohira T., Kim S., Nakai H., [et al.]. Recurrence of gestational diabetes mellitus : Rates and risk factors from initial GDM and one abnormal GTT value. *Diabetes Res Clin Pract.* 7:1, pp. 75–81, 2006.
- [18] MacNeil S., Dodds L., Hamilton DC., [et al.]. Rates and Risk Factors for Recurrence of gestational diabetes. 24:4, pp. 24–27, 2001..
- [19] Chyad M. and Faris Shalayel M.H., Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The

- Past, the Present and the Future, in *Gestational Diabetes*, Ed. M. Radenković, chapter 6, pp. 91-114, 2011.
- [20] S.N.Davis, "Insulin, Oral Hypoglycemic Agents and the Pharmacology of the Endocrine Pancreas", in *Goodman and Gilman's- The Pharmacological Basis of Therapeutics*. L. L. Brunton, J. S. Lazo, K. L. Parker (Eds.), McGraw-Hill, 11th edition, Chapter 60, pp. 1459-1488, 2006.
- [21] Newbern D and Freemark M., Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 18:6, pp. 409-416, 2011.
- [22] Abell S.K. , De Courten B., Boyle J. A. [et al.], Inflammatory and other biomarkers: Role in pathophysiology and prediction of Gestational Diabetes Mellitus, *Int. J. Mol. Sci.*, 16: 6, 2015.
- [23] Torres W.P.R.,Juez A.E.M., González J.L.G. [et al.] , Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas, 37:1, 2018.
- [24] Buchanan T. A. and Xiang A. H., Gestational diabetes mellitus. *The journal of Clinical Investigation*, 115:3, pp. 485–491, 2005.
- [25] Shalayel M., Al-Noaemi M. and Salah A.M.A. Insulin Resistance in the Third Trimester of Pregnancy Suffering from Gestational Diabetes Mellitus or Impaired Glucose Tolerance, in *Gestational Diabetes*, Ed. M. Radenković, chapter 9, pp. 169–182, 2011
- [26] Barbour L. A., McCurdy C. E., Hernandez T. L. , [et al.] .Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes, *Diabetes Care*, 30: Suppl 2, 2007.
- [27] Fasshauer M., Blüher M., and Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2:6 , pp. 488–499, 2014.
- [28] Miehle K., Stepan H., and Fasshauer M., Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 76:1 , 2011.
- [29] Chen J., Tan B., Karteris E., [et al.]. "Secretion of adiponectin by human placenta: Differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia*, 49:6, pp. 1292–1302, 2006.
- [30] Gomez-Arango L. F., Barrett H.L., McIntyre H.D., [et al.] Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes*, 65:8 , 2016.
- [31] Crusell M. K. W. , Hansen T.H., Nielsen T. [et al.], Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*, 6:89, 2018.
- [32] Behboudi-Gandevani S.,Amiri M., Bidhendi Yarandi R., [et al.] . The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: A systematic review and meta-analysis, *Diabetol. Metab. Syndr.*, 11:11, 2019
- [33] Ferreira A. F. , Silva C. M., Antunes D. [et.al]. Diabetes Gestacional: Serão os Atuais Critérios de Diagnóstico Mais Vantajosos?. *Acta Med. Port.*, 31: 7–8, 2018.
- [34] Amorim M. and Katz L. . Gestational Diabetes: Evidence-Based Screening, Diagnosis and Treatment, in *Gestational Diabetes*, Ed. M. Radenković, chapter 3, pp. 41–60, 2011.. 2011, pp. 41–60.

- [35] Boyd E. Metzger. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33:3, 2010.
- [36] Direcção-Geral da Saúde. Norma Direcção Geral da Saúde 007/2011: Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. 2011.
- [37] Seshiah V., Balaji V. and Madhuri B. . Gestational Diabetes Mellitus - A Perspective, in *Gestational Diabetes*, Ed. M. Radenković, chapter 2, pp. 41–60, 2011
- [38] Georgiou H.M., Illanes L. and Rice G.E. Novel Screening Approaches for the Early Detection of Gestational Diabetes Mellitus, in *Gestational Diabetes*, Ed. M. Radenković, chapter 1, pp. 1-20 , 2011.
- [39] Simmons D., “Prevention of gestational diabetes mellitus: Where are we now?,” *Diabetes Obes Metab.*, 17:9, pp. 824-834, 2015.
- [40] Giugliano E., Cagnazzo E., Giugliano B., [et al.]. The Prevention of Gestational Diabetes. *J Diabetes Metab*, 4:7, 2013.
- [41] Kennelly M. A. and McAuliffe F. M. . Prediction and prevention of Gestational Diabetes: An update of recent literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 202 , pp. 92–98, 2016.
- [42] Xu Y. H., Shi L., Bao Y.P., [et al.]. Association between sleep duration during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis, *Sleep Med.*, 52, pp. 67-74, 2018.
- [43] Farren M., Daly N., McKeating A., [et al.]. The prevention of gestational diabetes mellitus with antenatal oral inositol supplementation: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 40:6, pp. 759–763, 2017.
- [44] Celentano C., Matarrelli B., Mattei P. A, [et al.]. Myo-Inositol Supplementation to Prevent Gestational Diabetes Mellitus. *Curr. Diab. Rep.*, 16:30, 2016.
- [45] Werner E.F., and Froehlich R.J. . The Potential Role for Myoinositol in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. *Am. J. Perinatol.*, 33:13, pp. 1236–1241, 2016.
- [46] D’Anna R., Di Benedetto A., Scilipoti A., [et al.]. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstet. Gynecol.*, 126:2, pp. 310–315, 2015.
- [47] D’Anna R., Di Benedetto A., Rizzo P., [et al.]. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol. Endocrinol.*, 28:6, pp. 440–442, 2012.
- [48] FAO/WHO. Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria Report. *Emergent Threat. Decis. Secur. Informatics*, pp. 278–283, 2006.
- [49] Isolauri E., Rautava S., Collado M. C., [et al.]. Role of probiotics in reducing the risk of gestational diabetes. *Diabetes, Obes. Metab.*, 17:8, pp. 713–719, 2015.
- [50] Lindsay K. L., Brennan L., Kennelly M.A. [et al.]. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: A randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 212:4, pp. 496.e1-11, 2015.
- [51] Dolatkhah N., Hajifaraji M., Abbasalizadeh F., [et al.]. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial, *J. Heal. Popul. Nutr.*, 33:25, 2015.

- [52] Dallanora S. , Medeiros de Sousa Y., Deon R.G. [et al.]. Do probiotics effectively ameliorate glycemic control during gestational diabetes? A systematic review, *Arch. Gynecol. Obstet.*, 298:3, pp. 477–485, 2018..
- [53] Kijmanawat A., Panburana P., Reutrakul S, [et al.]. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial. *J. Diabetes Investig.*, 10:1, pp. 163–170, 2019..
- [54] von Websky K., Hasan A. A., Reichetzedder C., [et al.]. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 180, pp. 51–64, 2018..
- [55] Triunfo S., Lanzone A., and Lindqvist P. G. . Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. *J. Endocrinol. Invest.*, 40:10, pp. 1049–1059, 2017.
- [56] Xia J., Song Y., Rawal S. [et al.]. Vitamin D status during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort. *Diabetes, Obes. Metab.*, 21:8 , pp. 1895–1905, 2019.
- [57] Chiu K.C., Chu A., Go V.L., [et al.]. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79:5, pp. 820-825, 2004.
- [58] Alvarez J. A. and Ashraf A. . Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int. J. Endocrinol.*, 2010. doi: 10.1155/2010/351385.
- [59] Kamal A.S. Al-Shoumer and Thamer M. Al-Essa. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? . *World J. Diabetes*, 6:8, pp. 1057-1064, 2015.
- [60] Gulseth H. L., Wium C., and Birkeland K. I. Vitamin D and Insulin Action and Secretion – An Overview of Current Understanding and Future Perspectives. *Eur. Endocrinol.*, 6:2, pp. 13-18 , 2010.
- [61] Poomalar G. K. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus. *World J. Diabetes*, 6:2, pp. 284-295, 2015.
- [62] Agha-Jaffar R., Oliver N., Johnston D., [et al.]. Gestational diabetes mellitus: Does an effective prevention strategy exist? . *Nat. Rev. Endocrinol.*, 12:9, pp. 533–546, 2016
- [63] Farrar D., Simmonds M., Bryyant M. [et al.]. Treatments for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 7:6, 2017.
- [64] Kelley K. W., Carroll D. G., and Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs in Context.* 4:212282, 2015.
- [65] Mukerji G. and Feig D. S. Pharmacological Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Drugs*, 77:16, pp. 1723–1732, 2017.
- [66] Blum A. K. Insulin use in pregnancy: An update. *Diabetes Spectr.*, 29:2, pp. 92–97, 2016.
- [67] International Diabetes Federation “IDF GDM Model of Care- Implementation Protocol-Guidelines for healthcare Professionals”. 2015. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/77-idf-gdm-model-of-care-implementation-protocol-guidelines-for-healthcare-professionals.html>
- [68] Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetricians and Gynaecology* , 122: 2 Pt 1, pp. 406–416, 2013.

- [69] Celeste Durnwald M.D. in UpToDate [Internet]. [cited 12 ago 2019]. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. Available: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-glycemic-control-and-maternal-prognosis#H4092405716>.
- [70] Lambert K. and Holt R. I. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes, Obes. Metab.*, 15:10, pp. 888–900, 2013.
- [71] Celeste Durnwald M.D. Insulin analogues in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Clinical Obes. and Gynec.*, 56:4, pp.816-826, 2013..
- [72] Coustan D. R. Review of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin. Chem.* , 59:9, pp. 1310-1321, 2013.
- [73] Mecacci F., Carignani L., Cioni R., [et al]. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin : comparison with non-diabetic pregnant women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology*, vol. 111, pp. 19–24, 2003.
- [74] Lv S., Wang J., and Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy : a meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 292:4, pp. 749–756, 2015.
- [75] Pettitt D. J., Ospina P., Howard C., [et al.]. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet. Med.*, 24:10 , pp. 1129–1135, 2007.
- [76] Toledano Y., Hadar E., and Hod M. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy – The new insulins. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 145, pp. 59–66, 2018.
- [77] Negrato C. A., Rafacho A., Negrato G., [et al.]. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: An observational cohort study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 89:1, pp. 46–51, 2010.
- [78] Herrera K. M., Rosenn B.M., Foroutan J. [et al.]. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 213:3, pp. 426.e1-7, 2015.
- [79] Milluzzo A. , Tumminia A., Scalisi N.M., [et al.]. Insulin degludec in the first trimester of pregnancy : Report of two cases. *J. Diabetes Investig.*, 9:3, pp. 629-631, 2018.
- [80] Rachel J. Ryu, PharmD, Karen E. Hays, [et al.]. Gestational Diabetes Mellitus Management with Oral Hypoglycemic Agents. *Semin Perinatol.*, 38:8, pp. 508-515, 2014.
- [81] Finneran M. M. and Landon M. B. Oral Agents for the Treatment of Gestational Diabetes. *Curr. Diab. Rep.*, 18:11, 2018.
- [82] Priya G. and Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs in Context*, 7:212523, 2018.
- [83] Barbour L.A. and Feig D. S. Metformin for gestational diabetes mellitus: Progeny, perspective, and a personalized approach. *Diabetes Care*, 42:3, pp. 396–399, 2019.
- [84] Rowan J.A., Hague W.M., Gao W., [et al.]. Metformin Versus Insulin for the Treatment of Gestational. *N. Engl J Med.*, 358:19, pp. 2003-2015, 2008.
- [85] Rowan J. A., Rush E.C., Plank L.D., [et al.]. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-up (MiG TOFU): Body Composition and Metabolic Outcomes at 7-9 Years of Age. *BMJ Open Diab Res Care.*, 6:1, 2018.

- [86] Schwartz R. A., Rosenn B., Aleksa K., [et al.]. Glyburide transport across the human placenta. *Obstet. Gynecol.*, 125:3, pp. 583–588, 2015.
- [87] Nachum Z., Zafran N., Salim R. [et al.]. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Care*, 40:3, pp. 332–337, 2017.
- [88] Hod M., Kapur A., Sacks D.A., [et al.]. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 131: Suppl 3, pp. 173–211, 2015.
- [89] American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*, 41:Suppl 1, pp. 137–143, 2018.
- [90] Hong B., Ding X., Jia H., [et al.]. Resveratrol ameliorated gestational diabetes through regulation of AMPK-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Biomed. Research*, 28:8, pp. 3433–3439, 2017.
- [91] Castelo-Branco M.M., Caramona M.M., Fernandez-Llimos F., [et al.]. Necessidades reais de implementação de novos serviços farmacêuticos centrados no doente. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2:1, pp. 15–22, 2013.
- [92] Kelly D. V., Bishop L., Young S., [et al.]. Pharmacist and physician views on collaborative practice: Findings from the community pharmaceutical care project. *Can. Pharm. J.*, 146:4, pp. 218–226, 2013.
- [93] Elnour A. A., El Mugammar I. T., Jaber T., [et al.]. Pharmaceutical care of patients with gestational diabetes mellitus. *J. Eval. Clin. Pract.*, 14:1, pp. 131–140, 2008.
- [94] Ministério da Saúde. Lei no 131/2015- Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. *Min Saúde*, 2015.
- [95] Monroy- Torres R. and Naves-Sanchez J. The influence of diet to control the metabolism in gestational Diabetes Mellitus, in *Gestational Diabetes*, Ed. M. Radenković, chapter 16, pp. 277-292, 2011.
- [96] Diabetes care in the UK. The UK Injection and Infusion Technique Recommendations- 4<sup>th</sup> Edition, 2016.