



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Aline Santiago Luiz
Ana Paula Nascimento
Anthony de Freitas de Sousa
Ashiley Lacerda Ribeiro
Bárbara Polli
Brhayan Decosta da Silva
Bruno Eduardo Lara da Silva
Camila Barcellos
Carolina Bonatto do Amarante
Carolina Zanfir Ferreira
Caroline dos Passos
Christofer Adiel Bernstein
Daniela Vargas de Souza
Danielle Mattos Pereira
Débora Milene Ferreira Alves
Diéssy dos Santos Borniger
Eduardo Rockenbach Cidade
Eduardo Stürmer da Silva
Eric do Nascimento Sutil
Felipe Brittes Rott
Felipe Jung Spielmann
Felipe Schütz
Fernanda Engel Gandolfi
Gabriel Schuch Schulz
Guilherme Fernandes Gonçalves
Guilherme Gonzaga Vaz
Gustavo Guimarães
Gustavo Hauenstein
Haniel Bispo de Souza Maranhão
Hellen Dittrich de Assis
Hilter Martin Silva Peña
Igor Ongaratto Scherer

Isabel Meneghetti Coimbra
Isabela Abreu Brinckmann
Isabela Lazzarotto
Ismael Roque Pereira
Jeovana Ceresa
Jéssica Limana
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves
Josué Faustini Centenaro
Juliana Barros Rodrigues
Julio Cesar F. Bertoloto
Kandara Caroline Borges Souto
Laércio Araújo
Laís Santos Dias Gomes
Larissa Horos Bueno
Laura Chuang
Laura Ferrarese Brum
Laura Fontana Steinmetz
Lia Grub Becker
Lucas França Viana
Lucas Uglione da Ros
Marcelo Garroni
Marcelo Henrique Machado
Maria Isabel Schreiber
Mayra Angélica de Souza Antunes
Milena Nunes Pinto
Nicole Mastella
Paola Andressa Ribas
Patrícia Gabriela Riedel
Pedro Henrique Vargas Jesus
Pedro Roberto Bandeira Garcia
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça Borges
Ricardo Horn Oliveira

Rodrigo Martins Teixeira
Rosa Maria Moreno Barbosa
Stefon Kareem de Coteau
Thiago Bastos Vasconcelos
Victor Matheus O. Marques
Vinícius Lovison
Vitória Fedrizzi Sakai
Monitores PPSM 2021/2
Ariadne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Giovanna Sandi Maroso
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker
Laura Motta Bellan
Leticia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Ana Selma Bertelli Picoloto
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Eduardo Pandolfi Passos
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
José Geraldo Lopes Ramos
Márcia Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. de Almeida Martins Costa
Solange Garcia Accetta

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Porto Alegre 2022
UFRGS

Aconselhamento pré-concepcional de mulheres com diabetes mellitus pré-gestacional

Ashiley Lacerda Ribeiro

Bárbara Polli

Haniel Bispo de Souza Maranhão

Kandara Caroline Borges Souto

Leticia Zanotelli Fernandes

Maria Lúcia Oppermann

A incidência de diabetes mellitus tipo 1 e 2 em mulheres com idade reprodutiva (definida como 15-44 anos) está em ascensão. Esse aumento reflete em grande parte o aumento da diabetes tipo 2 na população em geral em decorrência do aumento de fatores de risco relacionados, que incluem níveis crescentes de obesidade, dietas não saudáveis e sedentarismo (47). Nesse cenário, estima-se que 1 a cada 6 nascidos vivos em 2019 (20,4 milhões) tenha sido afetado pela hiperglicemia durante a gestação (47). O diabetes mellitus pré-gestacional (DMPG) é a hiperglicemia materna com diagnóstico prévio à gestação, sendo as pacientes classificadas como mulheres com diabetes complicando a gravidez (53). A DMPG pode ser classicamente classificada como DM tipo 1, DM tipo 2, doenças do pâncreas exócrino, diabetes induzido por medicamentos e outros tipos menos comuns (6).

Grávidas com diabetes descompensado têm maior risco de desfechos adversos na gestação como mortalidade perinatal, pré-eclâmpsia, aborto, nascimento prematuro e malformações congênitas, hipoglicemia neonatal e macrossomia (12). A partir das evidências disponíveis, está bem estabelecido que o emprego do planejamento e cuidado pré-gestacional pode reduzir esses riscos e obter melhores resultados para mãe e bebê seja durante a gestação ou pós-natal. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2018)³⁹, o American Diabetes Association

(ADA 2020)³³ e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015) (18) recomendam o aconselhamento pré-concepção para todas as mulheres em idade reprodutiva com diabetes. Essas discussões devem ser iniciadas na puberdade e continuada para as mulheres com diabetes e potencial reprodutivo, de modo a incorporar o aconselhamento pré-concepção aos cuidados de rotina do diabetes (18,33).

Dessa forma, o cuidado pré-concepcional é a base para um resultado bem sucedido da gravidez em mulheres com diabetes pré-gestacional, entretanto ainda existem mulheres sem acesso a essa intervenção, muitas vezes por gestações não planejadas ou falta de informações e conhecimentos da importância desses cuidados preventivos (15,21). O presente trabalho tem o objetivo de evidenciar, com base na literatura, a importância do aconselhamento pré-gestacional de mulheres com diabetes mellitus, a partir das evidências de melhores resultados fetais, neonatais e obstétricos que são gerados por meio de um bom controle glicêmico durante a gestação. Ademais, o trabalho tem como meta elencar as principais recomendações e orientações voltadas para esse grupo específico de gestantes, baseadas nas indicações preconizadas pelas diretrizes de referência citadas acima.

Metodologia

Bases de dados utilizadas

Esta revisão da literatura buscou todas as publicações com as palavras chaves "prepregnancy", "care", "diabetes", "counseling", "diabetes in pregnancy", "diabetes pré gestacional", "miscarriage", "pregnancy outcomes", "perinatal outcomes", "preeclampsia" nos bancos de dados do PubMed, Medline, Embase, UpToDate, Scielo e Google Acadêmico. A partir dos artigos e estudos incluídos, foi realizada uma busca manual nas referências para identificar possíveis textos que não foram encontrados na pesquisa inicial. A busca dos artigos foi realizada pelos próprios autores a partir da seleção dos artigos pelo título e assunto, sendo excluídos os estudos duplicados e foram selecionados aqueles mais adequados para a revisão.

O objetivo era identificar principalmente revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes junto a outras fontes de informações sobre os cuidados e aconselhamentos pré-concepcionais de mulheres com diabetes mellitus já diagnosticados e como essa intervenção pode evitar desfechos desfavoráveis à mãe e ao bebê.

Ano de pesquisa dos artigos

Os artigos incluídos nesta revisão de literatura foram publicados entre os anos 2000 e 2021 em português ou inglês.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos como elegíveis artigos relacionados ao tema da pesquisa que abordam o diabetes pré-gestacional em mulheres em idade fértil que buscam aconselhamento antes da gravidez, as complicações de diabetes na gestação, os benefícios do aconselhamento pré-concepcional, entre outros conceitos embasados nas diretrizes do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2018)³⁹, o American Diabetes Association (ADA 2020) (33) e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015) (18).

Resultados

Definição de diabetes mellitus

A gravidez pode representar um risco significativo para a mãe e o bebê em um contexto de diagnóstico de diabetes pré-gestacional, seja ela do tipo 1 ou 2 (1,2). Mulheres grávidas com diabetes mellitus pré-existente apresentam risco aumentado de malformações congênitas, mortalidade perinatal, prematuridade, macrossomia e aumento das taxas de cesariana (3). Ademais, tanto o diabetes pré-gestacional quanto o gestacional possuem um risco aumentado de morbidade materna e fetal (4).

O diabetes mellitus (DM) consiste em uma síndrome de múltiplas etiologias, decorrentes da falta de insulina e/ou incapacidade da insulina de desempenhar seu papel adequadamente

no organismo (6). O diabetes mellitus pré-gestacional (DMPG) ocorre quando há diagnóstico prévio de diabetes, anterior à gestação, e são pacientes classificadas como tendo “diabetes complicando a gravidez”. O diabetes mellitus gestacional (DMG), por sua vez, foi por muitos anos definido como qualquer nível de hiperglicemia com início ou diagnóstico durante a gestação. Entretanto, essa definição é muito limitada, pois a maioria dos casos de DMG consiste em hiperglicemia preexistente, que só é diagnosticada na triagem de rotina na gravidez porque as gestantes não realizaram rastreamento anteriormente na vida. Importante também ressaltar que, os riscos maternos e fetais estão clinicamente relacionados com a gravidade da hiperglicemia materna (53).

Classicamente, o diabetes mellitus é classificado em tipo 1 e tipo 2, apesar da doença possuir outros tipos menos frequentes, que não são o foco do trabalho em questão. O DM tipo 1 é aquele em que há a destruição da célula beta, de natureza idiopática ou autoimune, que geralmente leva ao déficit absoluto de insulina. O DM tipo 2 está ligado a fatores genéticos e comportamentais, e é a doença em que o corpo secreta insulina, porém esta não exerce sua função adequada, na grande maioria das vezes por um grau de resistência insulínica devido à um defeito pós-receptor, ou por defeito secretório com deficiência de insulina (secreção insuficiente) (6).

No primeiro trimestre da gestação, existe uma forte relação entre a hiperglicemia materna e malformações congênitas, cuja patogênese não está completamente elucidada. Acredita-se que o caráter teratogênico da hiperglicemia possa alterar o DNA embrionário, gerar excesso de espécies reativas de oxigênio e modificar a expressão ou função de genes embrionários, associados à organogênese, afetando mais frequentemente coração e tubo neural. (19,39). Assim, as complicações fetais estão relacionadas à hiperglicemia materna e não ao tipo de diabetes (9). A produção fetal de insulina se inicia em torno da sétima semana de gestação e pode ser afetada pela hiperglicemia materna, promovendo a hiperinsulinemia fetal capaz de aumentar o risco de diabetes e obesidade durante a vida adulta.

No segundo trimestre, com o desenvolvimento da placenta e maior síntese de hormônios, como progesterona, prolactina, cortisol e principalmente o hormônio de crescimento da placenta, há um aumento da resistência materna à insulina. Essa mudança fisiológica durante a gestação é similar à resistência insulínica da DM tipo 2, resultando em descontrole glicêmico e necessidade de remanejamento de insulino-terapia em mulheres previamente diagnosticadas com DM. Por fim, no último trimestre de gestação, a hiperglicemia materna pode levar à maior hiperinsulinemia fetal, criando um ambiente metabólico que predispõe à acidemia e risco de morte feta (19,34,39).

Quadro atual/epidemiologia

Um artigo publicado em 2015 estimou que, no mundo, 24,1 milhões (16,9%) de 127,1 milhões de nascidos vivos de mulheres com idade entre 20 e 49 anos são afetados por hiperglicemia na gravidez. Isso denota uma faixa aproximada de um a cada seis nascidos vivos no mundo que é afetado pela doença.² Outro artigo de 2019 trouxe o dado de que 20,4 milhões (15,8%) dos nascidos vivos teve alguma forma de hiperglicemia durante a gravidez (47). O DMPG gera complicações em 1 a 2% de todas as gestações, sendo responsável por 13 a 21% dos casos totais de diabetes na gravidez, sendo o restante causado por DMG (48).

Os países de baixa e média renda são os que lideram o ranking de hiperglicemia na gravidez, com 86,8% dos casos. Nesses países, o acesso aos cuidados pré-natais é geralmente limitado. Devido às taxas de fertilidade serem mais altas em mulheres mais jovens, aproximadamente metade de todos os casos de hiperglicemia na gravidez (50,1%) ocorrem em mulheres com menos de 30 anos de idade. Observa-se que a prevalência do quadro hiperglicêmico na gestação aumenta rapidamente com o aumento da idade, sendo a menor prevalência observada em mulheres de 20-24 anos (10%), e a maior prevalência observada no grupo de mulheres de 45-49 anos (37%). É importante ressaltar que esta última faixa etária é a que representa o menor número de gestações, bem como a maior prevalência de diabetes em geral (47).

Em 2019, o Brasil foi o país da América Latina com maior número de pessoas diabéticas, com 16,8 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos sendo portadoras da doença (47). A proporção de pacientes gestantes com DM tipo 1 e DM tipo 2 reflete a prevalência das doenças na população específica em que as pacientes vivem. O diabetes tipo 2 é mais prevalente na maioria das populações, inclusive na população brasileira (48). Projeta-se que em 2030 cerca de 18 milhões de nascidos vivos serão afetados por hiperglicemia na gravidez (47).

Riscos maternos e fetais

Riscos Maternos

O diabetes preexistente à gravidez está associado a piores resultados obstétricos. Entre as principais complicações obstétricas observadas, o aborto espontâneo figura como um importante desfecho. A taxa de aborto espontâneo é de duas a três vezes maior nas gestações de mães diabéticas do que entre aquelas sem diabetes e possui relação direta com os altos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C) (42).

Ao mesmo tempo, outra complicação obstétrica relatada é a pré-eclâmpsia (PE). A associação entre o diabetes mellitus pré-gestacional e a pré-eclâmpsia é bem reconhecida e está relacionada com uma taxa até quatro vezes maior que na população em geral (49,50). Vários fatores de risco e preditores clínicos de pré-eclâmpsia presentes no início da gestação em mulheres com diabetes tipo 1 foram identificados. A maior taxa de PE ocorreu em mulheres com diabetes de longa duração, com complicações microvasculares, hipertensão crônica e controle glicêmico deficiente durante a gravidez. O fator de risco mais importante foi a presença de nefropatia diabética evidente (OR de 3,7 a 3,25) e microalbuminúria (OR de 3,8 a 11,7) no início da gravidez (49). Ademais, as mulheres com pré-eclâmpsia tiveram uma taxa significativamente maior de partos prematuros e mais bebês internados em unidades de terapia intensiva neonatal (51).

Um terceiro agravante relacionado ao DMPG diz respeito ao polihidrâmnios (aumento excessivo de volume de líquido amniótico), e está associado ao desenvolvimento de parto pré-

termo e presença de malformações congênitas e restrição do crescimento fetal. Na população geral ele está presente em cerca de 1% das gestações. Já em gestações associadas ao DMPG o polihidrânio ocorre com maior frequência. Em um estudo publicado em 2010, que analisou 314 gestações de mães com DMPG (59), 18,8% foram complicadas por polihidrânios. Há diversas explicações para o mecanismo de desenvolvimento dos polidrânio e a etiologia mais provável é a hiperglicemia fetal com consequente poliúria (46).

Riscos Fetais

As complicações fetais e neonatais de mães com diabetes pré-gestacional variam em gravidade e podem ser de leve a fatais. Muitas dessas complicações possuem uma relação direta com o controle glicêmico durante a gravidez. Estima-se que a hiperglicemia no início da gravidez aumenta em nove vezes o risco de anomalias congênitas em comparação com a população com valores normais de glicemia (8), sendo responsáveis por aproximadamente 40% de todas as mortes perinatais.⁹ As taxas gerais de malformações congênitas em pacientes grávidas com diabetes tipo 1 variam de 2,9 a 7,5%, em comparação com 2,1 a 12,3% naquelas com diabetes tipo 2 (10). O risco está relacionado ao controle do diabetes em longo prazo, refletido pelo nível de hemoglobina glicada (HbA1C). Quanto maior o valor da HbA1C, maior as chances de desenvolver anomalia congênita como demonstrado em uma análise de estudos de coorte onde o risco absoluto foi de 2 a 3% quando HbA1C 5,5%, 4% quando HbA1C 7,6% e 20% quando HbA1C maior que 14% (11).

Entre as principais anomalias congênitas observadas, as cardíacas - transposição de grandes vasos, defeitos do septo ventricular e atrial, coarctação de aorta e situs inversus - são as mais comuns, representado de 35 a 40% dos casos. O segundo grupo mais frequente de anomalias envolve defeitos do sistema nervoso central, representando 9,8% de todas as malformações observadas (26,27). Destacam-se a acrania, defeitos do tubo neural, anencefalia, microcefalia, espinha bífida, hidrocefalia e holoprosencefalia. Em dados observados em diversos artigos,

o risco de defeitos no tubo neural em gestações diabéticas é quase três vezes maior do que no grupo controle de mães sem diabetes (9,11). Ademais, malformações renais, gastrointestinais e geniturinárias também foram mais observadas em filhos de mães com DMPG (9).

A complicação mais comumente observada é a macrossomia fetal, definida como peso ao nascer entre 4.000 e 4.500g. Em um estudo conduzido em 2019 que avaliou 650.914 mulheres grávidas entre 18 e 55 anos, a prevalência de macrossomia em bebês nascidos de mulheres com diabetes mellitus pré-gestacional foi de 26%, de 22,3% em mulheres com diabetes tipo 1 e 21,7% em mulheres com diabetes tipo 2 (30,31).

A patogênese da macrossomia associada ao diabetes parece estar relacionada ao controle glicêmico deficiente já a partir do período pré-concepção e durante o primeiro trimestre de gravidez (32). Além disso, a variabilidade glicêmica, o ganho de peso gestacional e a obesidade pré-gestacional materna também desempenham um papel importante no peso do feto ao nascer (29). Ademais, bebês macrossômicos estão associados a complicações como trauma materno e/ou fetal durante o nascimento, distócia de ombro, problemas respiratórios e hipoglicemia neonatal.

Há um consenso de que gestações complicadas por diabetes mellitus pré-gestacional aumentam significativamente o risco de um nascimento prematuro, tanto espontâneo como por indicação médica (36,37). Em um estudo de coorte de base populacional realizado na Suécia com 2474 mulheres grávidas com diabetes mellitus tipo 1, a incidência global de nascimentos prematuros em mulheres com diabetes foi de 22,3%, enquanto que nas mulheres sem diabetes pré-gestacional foi de 4,7%. Ademais, a incidência de partos prematuros aumentou progressivamente de acordo com o nível de HbA1C (13% quando HbA1c < 6,5% e 37,5% quando HbA1C ≥ 9,1%) (38).

Crianças nascidas prematuramente estão sujeitas a diversas complicações a curto e longo prazo. A maioria das complicações são causadas por órgãos e sistemas orgânicos que não completaram seu desenvolvimento, como a síndrome

do desconforto respiratório que possui relação com a diminuição da produção de surfactantes. Além disso, os recém-nascidos prematuros de mães diabéticas são mais suscetíveis a complicações perinatais do que os prematuros de mães sem DMG, por apresentarem risco aumentado de retardo do crescimento, hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, cardiomiopatia hipertrófica e asfixia (30).

O diabetes mellitus pré-gestacional também tem sido associado ao aumento do risco de mortalidade perinatal. A mortalidade perinatal engloba óbitos fetais e óbitos neonatais precoces e é um indicador de saúde materno-infantil. As principais causas de morte neonatal relacionadas são prematuridade, pré-eclâmpsia, a síndrome do desconforto respiratório, asfixia e macrossomia (40,41). Não parece haver diferença no risco de morte perinatal entre mulheres com diabetes mellitus pré-gestacional tipo 1 e tipo 2 (42). No entanto, há diferenças significativas entre as principais causas de morte. Em um estudo prospectivo publicado em 2007, cerca de 75% das mortes relacionadas ao diabetes tipo 1 eram atribuídas a malformações congênitas ou prematuridade, enquanto que no grupo de diabetes tipo 2, mais de 75% das mortes foram atribuídas a asfixia e infecção intra amniótica (43).

Resultado do planejamento e cuidado pré-concepcional bem sucedido e não/parcialmente realizado

Nesse cenário, as mulheres com DM tipo 1 e tipo 2 em idade reprodutiva, aconselhadas a realizar preparação pré-concepção adequada, conseguem atingir melhores resultados na gestação ao reduzir o risco de malformações congênitas, reduzir os valores de hemoglobina glicada no primeiro trimestre da gestação, evitar parto prematuro, reduzir o risco de admissão de recém-nascidos em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIn) e reduzir o risco de mortalidade perinatal (8,10,17,22,23,52).

Uma revisão sistemática publicada em 2020, estudo mais recente que evidencia os benefícios do cuidado pré-concepcional, avaliou a eficácia dos cuidados pré-gravidez para mulheres em idade reprodutiva com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, chegando à conclusão de que o aconselhamento pré-concepcional em

mulheres diabéticas reduz o risco de malformações congênitas em aproximadamente 71%. Os resultados também mostram que os cuidados prévios à concepção podem reduzir em aproximadamente 1,27% a HbA1c no primeiro trimestre da gravidez. Além disso, sugere que esses cuidados podem levar a uma leve redução no risco de parto prematuro em 15%, podem reduzir o risco de admissão de recém-nascidos em unidade de terapia intensiva neonatal em 25% e resultar na redução do risco de mortalidade perinatal em 54% (8).

Revisão sistemática de 13 estudos observacionais de mulheres com DM tipo 1 e tipo 2 comparou o controle glicêmico pobre versus ótimo em relação aos resultados maternos, fetais e neonatais. Os resultados demonstram risco aumentado de malformações congênitas, abortamento espontâneo e mortalidade perinatal nas mulheres com mau controle glicêmico em comparação com mulheres com bom controle glicêmico no 1º trimestre (HbA1c \geq 7,5- 9,3% vs $<$ 7,5-9,3%). A redução no risco relativo de malformações congênitas foi de 0,39 a 0,59 para cada 1% de redução na HbA1c (24).

Importante ponto do cuidado pré-concepção é a grande redução da razão custo benefício final para programas de saúde e para a própria sociedade. Ao investir em planejamento pré-concepcional de mulheres com diabetes reduz-se as complicações de mães, durante e após a gestação, e principalmente de neonatos, ao nascimento e na vida futura. O impacto calculado atestou um custo evitado na casa dos US\$ 5,5 bilhões com programa de aconselhamento em mulheres com diabetes já diagnosticado, e de adicionais US\$ 1,2 bilhão se estendido a mulheres com diabetes não diagnosticado (20,25).

Resultado semelhante foi obtido por um estudo brasileiro que avaliou a relação custo benefício e a taxa de rentabilidade social da hospitalização comparada ao atendimento ambulatorial em gestantes com diabetes ou com hiperglicemia leve. No grupo de 30 mulheres grávidas atendidas em um ambiente ambulatorial com monitorização doméstica da glicose, o tratamento bem sucedido com glicemia média \leq 120 mg/dl, representou uma redução de 50,38% no custo total do atendimento em comparação com

tratamento mal sucedido. Além disso, com o acompanhamento adequado, as hospitalizações/visitas durante gravidez foram reduzidas junto à redução dos dias de hospitalização durante a gravidez e pós-parto (35).

Discussão

Recomendações e cuidados na pré-concepção

O aconselhamento pré-concepcional é a orientação da mulher com diabetes que deseja engravidar e que busca ajuda de profissionais da saúde para identificar doenças ou fatores de risco que possam prejudicar o crescimento saudável do futuro bebê. Contudo, os cuidados pré gestacionais podem ser oferecidos para qualquer mulher em idade reprodutiva visando diminuir os riscos de mortalidade e morbidade perinatal (6,7). Por isso, deve-se questionar as mulheres em idade reprodutiva se elas pensam em futuramente engravidar, para assim aconselhar e discutir antecipadamente sobre a saúde pré-concepcional e métodos de planejamento da gravidez ou uso de contracepção eficaz (12,16,33).

Logo, o *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* define aconselhamento pré-concepção como a discussão e educação das mulheres em idade reprodutiva sobre contracepção e gravidez e deve ser oferecido todos os anos nos cuidados primários e/ou especializados a todas as mulheres nessa faixa de idade (16).

O profissional da saúde deve abordar tópicos relacionados aos cuidados pré gestacionais nas primeiras consultas, orientando sobre hábitos de vida, prevenções e cuidados que devem ser tomados antes e durante a gestação (6,33). Logo, é importante conhecer cada paciente, seu estado de saúde atual, sua história e sua rede de apoio para realizar um aconselhamento adequado e individualizado para cada mulher (12).

4.1.1 *Recomendações para mulheres com diabetes*

Segundo o *Clinical Obstetrics and Gynecology*, deve-se iniciar os cuidados de 3 a 6 meses antes da previsão de gravidez, para garantir tempo de realizar todos os exames e aconselhamentos, e proporcionar uma melhor qualidade de gestação com menores riscos ao feto (9). Os médicos podem aconselhar consultas regulares em intervalos de 1 a 2 meses e estabelecer outros meios de contato para facilitar a comunicação com a paciente (9,16).

Somente um terço das mulheres com histórico de diabetes mellitus buscam aconselhamento profissional para a gestação. É dever do profissional da saúde orientar sobre manter um controle adequado da glicemia antes e durante a gestação para reduzir os riscos de resultados indesejáveis na gravidez. Assim, segundo as diretrizes ADA e NICE, a HbA1C deve ser mantida em valores inferiores a 6,5%, e em valores inferiores a 6% segundo o ACOG. Associado ao controle glicêmico, dietas adequadas, reposição de ácido fólico, exercícios físicos e agentes hipoglicemiantes devem ser aconselhados. Para mulheres com DM1 também é importante atingir intervalos ideais da glicose plasmática capilar. Segundo o NICE, os níveis ao acordar em jejum são de 5 mmol/L - 7 mmol/L, antes das refeições e outros horários do dia são de 4 mmol/L - 7 mmol/L (18,33). Já o uso de ácido fólico é recomendado por todas as diretrizes durante o período de pré-concepção até atingir a décima segunda semana de gestação. A recomendação do NICE é o uso de 5 mg por dia de ácido fólico, já o ADA e o ACOG recomendam o consumo de 400µg diários (18,33,39).

O profissional deve estabelecer metas alcançáveis e personalizadas a cada paciente buscando valores próximos aos recomendados acima, evitando causar episódios de hipoglicemia grave. É importante salientar as mulheres que pequenas reduções nos níveis de HbA1c e glicose plasmática podem ter efeito benéfico na diminuição dos riscos de malformações congênitas no bebê. Até atingir níveis desejáveis de glicose, os médicos devem enfatizar a importância do planejamento para a gravidez e indicar métodos de contracepção seguros, conforme a preferência da paciente (18).

Além do controle glicêmico, o profissional da saúde precisa revisar os medicamentos usados pela mulher para diabetes. Deve-

se optar pelo uso da insulina no período pré concepcional quando comparada a outros fármacos orais que diminuem os níveis de glicose no sangue. A insulina NPH pode ser usada durante a gestação e costuma ser a primeira escolha de tratamento. Os análogos da insulina de ação prolongada também são opções de escolha para mulheres que atingiram um bom controle da glicose antes da gestação. Já os análogos de insulina de ação rápida também podem ser utilizados, pois não causam efeitos adversos na gestação (18,33).

Nas consultas pré-concepcionais, o médico deve oferecer para as mulheres diabéticas uma avaliação da retina e uma avaliação renal (valores da depuração da creatinina e níveis de excreção de proteínas) antes de iniciar a gravidez. Esses exames avaliam a presença de alterações causadas pelo diabetes. Outras doenças também devem ser investigadas, assim como complicações vasculares do diabetes. O eletrocardiograma e exames das enzimas hepáticas podem ser prescritos por alguns médicos (9,12,18,33).

Recomendações gerais

Toda futura gestante deve receber orientações nutricionais personalizadas e adaptadas para proporcionar um crescimento saudável ao bebê. Para mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 27kg/m^2 é aconselhado a perda de peso principalmente para aquelas com outras doenças associadas, como diabetes. A obesidade aumenta o risco de defeitos congênitos ao bebê, abortos espontâneos e complicações na gravidez, como hipertensão e diabetes (7,12) Nos casos de IMC abaixo do peso e deficiências nutricionais, é aconselhado melhorar a alimentação e realizar reposição, além de investigar possíveis distúrbios alimentares.

Também é válido orientar sobre a reposição de ácido fólico para todas as mulheres durante os três primeiros meses pré-gestação e primeiro trimestre da gestação a fim de evitar defeitos congênitos no bebê, pois a suplementação pode reduzir em 72% o risco da criança ter defeitos no tubo neural, segundo a revisão da Cochrane (7,12).

É importante explicar os riscos do tabagismo para o feto, que incluem diversos defeitos congênitos, abortos espontâneos,

baixo peso ao nascer ou parto prematuro. A cessação completa do tabagismo antes e durante a gestação pode prevenir mortes perinatais em 10% dos casos, parto prematuro em 15% e nascimento com baixo peso em 35%. Contudo, pequenas mudanças nos hábitos proporcionam resultados positivos, se a mulher deixa de fumar ao menos nos primeiros meses da gestação o risco de eventos adversos para a criança diminui, porém ainda é maior quando comparado a mulheres não fumantes. Conselhos médicos passados aos pacientes, de forma oral ou escrita, em cada consulta podem ajudar a diminuir a carga tabágica diária, além de aumentar em 6% a cessação do tabagismo (6,7,12,18,33).

Além do tabagismo, bebidas alcoólicas consumidas durante a gravidez podem afetar o crescimento do bebê e seu neurodesenvolvimento, além de aumentar as chances de aborto. Por isso, é aconselhado a suspensão completa da ingestão de álcool durante a gravidez. Outras drogas, como maconha, cocaína e heroína, devem ser aconselhadas a serem abandonadas porque também causam diversos prejuízos ao feto. Mulheres dependentes do álcool ou outras substâncias químicas com desejo de engravidar, devem buscar ajuda de profissionais médicos, psicólogos ou grupos de apoio para cessar o consumo e evitar recaídas antes da gestação (7). Ademais, muitas mulheres que trabalham em contato com substâncias tóxicas ao feto, devem ser aconselhadas quanto a proteção adequada e o afastamento durante a gestação (6,18,33).

Diversos medicamentos podem intervir no desenvolvimento normal do feto durante a gestação, sendo necessário descontinuar seu uso. Alguns exemplos comuns são as estatinas, inibidores da ECA (enalapril e captopril), bloqueadores do receptor de angiotensina, andrógenos e derivados de testosterona, varfarina, carbamazepina, aminopterina, lítio, fenitoína, tetraciclina, talidomida, primidona, ácido valpróico entre outros medicamentos. Contudo, existem situações em que os riscos maternos de cessar um tratamento específico são maiores do que os riscos potenciais causados pelo medicamento ao feto, colocando a saúde da mãe em risco, são exemplos disso a carbamazepina e o lítio, usados no tratamento de condições neurológicas e psiquiátricas. Dessa forma, é aconselhado analisar os fármacos usados pela mulher antes da gravidez e se possível substituí-los (7,12,18,33).

Somando a isso, é importante identificar comorbidades presentes na mulher que planeja engravidar, para assim realizar o tratamento e controle previamente. Além da obesidade comentada acima, a hipertensão pode ser um fator de risco materno e fetal quando descontrolada. A gestação deve idealmente ser efetivada quando a pressão arterial atingir os valores recomendados (pressão arterial sistólica 120 mmHg e pressão arterial diastólica 80 mmHg) com medicações seguras para o feto. Em casos de mulheres com epilepsia, adia-se a gravidez até a obtenção de bom controle com medicações seguras (7,12).

É importante investigar disfunções da glândula tireoide, como o hipotireoidismo, muito frequente em mulheres com diabetes tipo 1, pois quando presente durante a gravidez pode apresentar riscos ao feto, como retardo do crescimento, distúrbios cognitivos, anomalias congênitas e morte. Há também riscos maternos, como pré-eclâmpsia, abortos ou partos prematuros, e possíveis hemorragias após o parto. Como a doença pode ter uma apresentação clínica por vezes inespecífica, é aconselhado o rastreamento seletivo da doença por exames que avaliem os níveis hormonais TSH e T4 (18,22,33).

Há orientações sobre algumas imunizações que devem ser feitas antes da gestação, como hepatite B e rubéola, pois esta última, por exemplo, pode causar síndrome da rubéola congênita, resultando em diversos prejuízos ao feto. Alguns vírus também podem causar malformações congênitas no bebê. Também é necessário orientar a mulher e seu parceiro a realizarem os exames para rastreamento de infecções sexualmente transmissíveis (IST), como a sífilis, para fazer o tratamento antes da gravidez, caso se confirme o diagnóstico. Nos casos de HIV, deve-se minimizar a carga viral para reduzir as chances de transmissão vertical (6, 7, 12).

Conclusão

O trabalho de revisão de literatura exposto demonstrou, a partir da leitura de artigos provenientes de diferentes bancos de dados, a relevância do aconselhamento pré concepcional de mulheres com DMPG.

Mulheres e gestantes com DMPG necessitam de acompanhamento antes e durante todo o período gestacional,

pois um mau controle glicêmico pode levar a diversos desfechos negativos. Apesar disso, uma minoria dessas pacientes procura orientação médica antes de engravidar, por fatores que incluem a falta de planejamento e até mesmo a falta de acesso à informação. Não obstante, muitos médicos não possuem treinamento adequado e não fornecem as orientações de cuidados necessários para os pacientes. É importante que a mulher que deseja gestar seja previamente orientada a respeito de bons hábitos de saúde, principalmente aquelas que já possuem diagnóstico de diabetes (18). O controle glicêmico, associado à redução do índice de massa corporal (IMC) em casos de obesidade prévia, ajuste de medicamentos, reposição de ácido fólico e recomendações nutricionais são fatores que, se abordados antes da gravidez, corroboram para reduzir os riscos fetais e maternos (33). Mudanças de hábitos danosos à saúde, como tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e afins, também são fundamentais para preservar a saúde do feto e do neonato (6). Uma boa relação médico paciente favorece aprofundar o conhecimento sobre a paciente quando esta comparece na primeira consulta de pré-concepcional, e compreender o contexto socio cultural e econômico no qual a gestante vive permite o estabelecimento de metas alcançáveis com relação ao seu comportamento e hábitos durante a gravidez (18).

Muitas das complicações fetais e neonatais estão diretamente relacionadas a quadros de hiperglicemia durante a gravidez. O diabetes descompensado pode ter desfechos graves, podendo causar até mesmo abortos espontâneos, e aumentar os riscos de morbimortalidade fetal e materna (4). Quadros de hiperglicemia no início do período gestacional aumentam as taxas de anomalias congênitas do feto, principalmente anomalias cardíacas e do SNC (26). Outras alterações fetais relacionadas à hiperglicemia materna presentes nos artigos citados foram malformações, macrossomia, anomalias músculo-esqueléticas, aumento do risco de nascimento prematuro e complicações perinatais (26,30,36). Como complicação obstétrica, pode se citar a relação da DMPG com pré-eclâmpsia, condição esta que tem quatro vezes mais chances de ocorrer em gestantes previamente diabéticas quando comparadas com a população geral, e que resulta em diversas complicações pós-parto tanto para a mãe quanto para o neonato (49).

Apesar da ausência de evidências diretas, pesquisas apontam que a melhora do ambiente uterino gera um efeito positivo à longo prazo na vida dos neonatos, impactando indiretamente sobre a pandemia de obesidade e DM presente no mundo atualmente. Sendo assim, fica evidente que é essencial o acompanhamento, cuidado e orientação pré-gestacional de mulheres com diabetes, objetivando reduzir os riscos fetais, neonatais e obstétricos ao longo de todo o processo. Essa é a base para uma gestação saudável e sem intercorrências, sempre seguindo as recomendações de saúde preconizadas pelos órgãos responsáveis, voltadas especificamente para este grupo - gestantes com DMPG. Por fim, essas discussões devem ser iniciadas na puberdade e continuadas para as mulheres com diabetes em idade reprodutiva, como forma de incorporar o aconselhamento pré concepcional aos cuidados rotineiros do diabetes mellitus (18,33).

Referências

1. Egan, A. M., H. R. Murphy, and F. P. Dunne. "The management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy." *QJM: An International Journal of Medicine* 108.12 (2015): 923- 927.
2. McCance, David R. "Diabetes in pregnancy." *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 29.5 (2015): 685-699.
3. Ali, Dalal S., et al. "Pre-Gestational Diabetes and Pregnancy Outcomes." *Diabetes Therapy* 11.12 (2020): 2873-2885.
4. Abi-Abib, Raquel C., et al. "Diabetes na gestação." *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto* 13.3 (2014).
5. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. "Diabetes mellitus gestacional." *SciELO Brasil*. (2006)
6. Ministério da Saúde. *Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico*. Brasília, 2005.
7. Seshadri S, Oakeshott P, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Prepregnancy care. *BMJ*. 31 de maio de 2012; 344: e3467.
8. Wahabi, Hayfaa A et al. "Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes." *PloS one* vol. 15,8 e0237571.
9. Reece EA, Homko CJ. Prepregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;50(4):990-7. 10. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital

- malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Oct;88(10):791-803.
11. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30(7):1920-5.
 12. Berghella, Vincenzo MD et al. *Preconception Care, Obstetrical & Gynecological Survey: February 2010 - Volume 65 - Issue 2 - p 119-131*
 13. Kjos, Siri L. "Pregestational (preexisting) and gestational diabetes: Intrapartum and postpartum glycemic control". Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pregestational-preexisting-and-gestational-diabetes-intrapartum-and-postpartum-glycemic-control?search=pregestational%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>
 14. Alexopoulos, Anastasia-Stefania et al. "Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review." *JAMA* vol. 321,18 (2019): 1811-1819.
 15. Nashita Patel et al. "Pre-existing type I and type II diabetes in pregnancy." *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, Volume 24. Issue 5, 2014, Pages 129-134, ISSN 1751-7214.*
 16. McCance, David R. "Pregnancy and diabetes." *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 25.6 (2011): 945-958.
 17. Wahabi, H.A., Alzeidan, R.A. & Esmaeil, S.A. "Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis." *BMC Public Health* 12, 792 (2012).
 18. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ.* Published: 25 February 2015. Last Updated 16 December 2020
 19. Ali S, Dornhorst A. "Diabetes in pregnancy: health risks and management." *Postgraduate Medical Journal* 2011;87(1028):417-27.
 20. Scheffler, R M et al. "Prevention: the cost-effectiveness of the California Diabetes and Pregnancy Program." *American journal of public health* vol. 82,2 (1992): 168-75.
 21. Holmes VA et al. Women with Diabetes Project Team. Effect of implementation of a preconception counselling resource for women with diabetes: A population based study. *Prim Care Diabetes.* 2017 Feb;11(1):37-45.
 22. Lassi, Z.S., Imam, A.M., Dean, S.V. et al. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health. *Reprod Health* 11, S5 (2014). <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-S3-S5>
 23. J.G. Ray, T.E. O'brien, W.S. Chan, Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis, *QJM: An International Journal of Medicine*, 94:8, 435-444.
 24. Inkster, Melanie E et al. "Poor glyated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies." *BMC pregnancy and childbirth*, 6:30., 2006,

25. Peterson, Cora et al. "Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 212,1 (2015): 74.e1-9.
26. Schaefer-Graf UM, et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):313-20.
27. Tinker SC, et al. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Feb;222(2):176.e1-176.e11.
28. Pavlinkova G, Salbaum JM, Kappen C. Maternal diabetes alters transcriptional programs in the developing embryo. *BMC Genomics.* 2009 Jun 18;10:274.
29. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med.* 1998 Nov Dec;7(6):292-5.
30. Gizzo S, et al. An update on diabetic women obstetrical outcomes linked to preconception and pregnancy glycemic profile: a systematic literature review. *ScientificWorldJournal.* 2013 Nov 6.
31. Yang GR, Dye TD, Li D. Effects of pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus on macrosomia and birth defects in Upstate New York. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Sep;155:107811.
32. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ; Diabetic Pregnancy Study Group. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia.* 2018 May;61(5):1012- 1021.
33. American Diabetes Association. "14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020." *Diabetes Care* 43.Supplement 1 (2020): S183- S192.
34. Kapur A, McIntyre HD, Hod M. Type 2 Diabetes in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):511-531.
35. Cavassini, Ana Claudia Molina et al. Cost-benefit of hospitalization compared with outpatient care for pregnant women with pregestational and gestational diabetes or with mild hyperglycemia, in Brazil. *São Paulo Medical Journal.* Associação Paulista de Medicina - APM, v. 130, n. 1, p. 17-26, 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/12097>>.
36. Sibai BM, et. al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Dec;183(6):1520-4.
37. Matsushita E, et al. Risk factors associated with preterm delivery in women with pregestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Oct;34(5):851-7.
38. Ludvigsson JF, et al. Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019 May 21;170(10):691-701.

39. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018
40. Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Mar;104 Suppl 1:S20-4.
41. Jensen DM, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1046-8.
42. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population based study. *Diabetologia*. 2014;57(2):285-94.
43. Cundy T, et al. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2603-7.
44. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Olsen J. Long-term health outcomes in children born to mothers with diabetes: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(5):e36727.
45. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov;100(5 Pt 1):925-30.
46. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Sep;36(3):338-43.
47. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org>>
48. Seely, Elen W, et al. "Pregestational (preexisting) diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management". Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pregestational-preexisting-diabetes-preconception-counseling-evaluation-and-management?search=pregestational%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3>
49. Lapolla A, Metzger BE (eds): Gestational Diabetes. A Decade after the HAPO Study. *Front Diabetes*. Basel, Karger, 2020, vol 28, pp 171–182
50. Vestgaard M, et al. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jul;31(14):1933-1939.
51. Sibai BM, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb;182(2):364-9.
52. Murphy, Helen R et al. "Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control." *Diabetes care* vol. 33,12 (2010): 2514-20.
53. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes— 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S15–S33 2021.