

# Diabetes Gestacional: Otimização do Controlo Materno e Morbilidade Neonatal

## Gestational Diabetes: Maternal Control and Neonatal Morbidity

Gabriela Mimoso<sup>1</sup>, Guiomar Oliveira<sup>2,3</sup>

1. Serviço de Neonatologia B, Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

3. Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo, Centro de Desenvolvimento da Criança e Centro de Investigação e Formação Clínica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2018;49:8-18

DOI: 10.21069/APP.2018.10335

## Resumo

**Introdução:** A diabetes gestacional é uma das complicações médicas mais frequentes na gravidez. O diagnóstico mais precoce e o rigor do controlo metabólico são fundamentais para diminuir a morbilidade perinatal. A hiperglicemia materna ao induzir hiperglicemia fetal e consequente hiperinsulinismo, é responsável pela maioria das complicações do feto e no recém-nascido. Pretendeu-se avaliar a evolução da morbilidade neonatal de filhos de mães com diabetes gestacional explorando as possíveis correlações entre a morbilidade neonatal e o controlo metabólico materno.

**Métodos:** Estudo observacional analítico, retrospectivo descritivo de recém-nascidos de mães com diabetes gestacional com gravidez unifetal seguidas numa maternidade de nível III no período de 1994 e 2013, com recurso à informação clínica de ambos, recolhida de um modo longitudinal sistemático e armazenada em base de dados. Analisou-se a evolução da morbilidade e mortalidade perinatal em três períodos, agrupados de acordo com o protocolo de diagnóstico e de terapêutica utilizado.

**Resultados:** Analisaram-se 2440 díades mãe-filho. Nestes 20 anos o diagnóstico de diabetes gestacional foi mais precoce, a administração de insulino-terapia mais frequente o que condicionou menor número de recém-nascidos macrossómicos e melhoria da morbilidade neonatal. Contudo, nos últimos três anos constatou-se um aumento do número de recém-nascidos leves para a idade gestacional e um número superior com hipoglicemia e anomalias congénitas.

**Discussão:** Com esta análise foi possível caracterizar as grandes etapas no seguimento de mulheres com diabetes gestacional. No triénio 2011-2013 objetivou-se um aumento da morbilidade neonatal que requer interpretação e monitorização.

**Palavras-chave:** Complicações na Gravidez; Diabetes Gestacional; Diabetes Mellitus; Doenças do Recém-Nascido; Morbilidade; Hipoglicemia; Recém-Nascido

## Abstract

**Introduction:** Gestational diabetes has one of the highest rates of perinatal and obstetric complications of any disease. Early diagnosis and rigorous metabolic control are essential to reduce perinatal morbidity. Maternal hyperglycaemia causes fetal hyperglycaemia and hyperinsulinism and is responsible for most fetal complications, including prematurity, macrosomia, neonatal hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. We assessed the evolution of neonatal morbidity in babies of women with gestational diabetes in the current pregnancy, seeking possible correlations between neonatal morbidity and maternal metabolic control.

**Methods:** The study included all babies born in a level III maternity hospital whose mothers, followed at the same institution between 1994 and 2013, had single-fetus pregnancy complicated by diabetes. A perinatal database was used and morbidity and perinatal mortality were analysed over three periods, according to the diagnostic and therapeutic protocol in use.

**Results:** There were 2440 women who met the inclusion criteria. Over the study period, gestational diabetes was diagnosed earlier, insulin therapy was used more frequently, there were fewer macrosomic newborns, and morbidity associated with gestational diabetes decreased. However, in the last three years the number of smaller for gestational age newborns, neonatal hypoglycaemia, and congenital anomalies all increased.

**Discussion:** Our analysis enabled us to characterise the main steps in the follow-up of women with gestational diabetes. In the last three years of the study period (2011-2013), an increase in neonatal morbidity was observed, which needs to be explained and monitored.

**Keywords:** Diabetes, Gestational; Diabetes Mellitus, Infant, Newborn, Diseases; Neonatal; Morbidity; Pregnancy Complications

## Introdução

A diabetes gestacional (DG) define-se como um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono, detetado pela primeira vez durante a gravidez.<sup>1-15</sup> Engloba um espectro alargado de intolerância à glicose, desde a diabetes prévia à gravidez não identificada até formas ligeiras de intolerância.<sup>6,16,17</sup>

Na gravidez ocorre um estado de resistência à ação da insulina, semelhante ao que acontece na diabetes tipo 2.<sup>2,3,5,7,8,12,17-19</sup> O aumento da glicemia materna ao induzir hiperglicemia fetal e consequente hiperinsulinismo é considerado responsável pela maioria das complicações fetais associadas à DG.<sup>5,7,16,17,20-23</sup> É atualmente entendida como uma das doenças associada à gravidez com maior taxa de complicações.<sup>4,5,9,21,24</sup> Entre estas, salientam-se no recém-nascido (RN) a hipoglicemia, a síndrome de dificuldade respiratória, a prematuridade e a hiperbilirrubinemia,<sup>14,16,19,25,26</sup> e na mãe a hipertensão, a pré-eclampsia e o hidrânnios.<sup>4,9,14,21,23,26</sup>

A médio e longo prazo a DG está associada a diabetes, obesidade, hipertensão e síndrome metabólica na mãe e a alterações do metabolismo da glicose e doença cardiovascular no filho.<sup>5,11,12,27</sup>

A prevalência da DG em Portugal, em 2013, foi estimada em 5,8%,<sup>28</sup> 1,7 vezes superior à do período entre 2007 e 2008.<sup>1,3</sup> Este aumento ocorre em paralelo com o aumento da idade, da obesidade e da diabetes tipo 2 na mulher em idade fértil.<sup>1,5,6,8,11,12,16,20,23,29-32</sup>

Há evidência para afirmar que um controlo adequado da glicemia minimiza a morbilidade materna e neonatal.<sup>3-5,9,11,12,17,20,21,23,27,30,33-35</sup>

Tem sido fulcral encontrar o método de rastreio de DG mais adequado, estabelecer os valores de referência para o diagnóstico, a idade gestacional (IG) ideal para o rastreio e definir qual a valorização dos fatores de risco.<sup>16,19,23</sup>

A abordagem clínica tem sido consensual e pressupõe a instituição de um plano alimentar associado a exercício físico. A terapêutica farmacológica deve ser iniciada quando o controlo metabólico não é atingido.<sup>3,4,9,16,19,35</sup>

Em Portugal recomenda-se o rastreio universal das grávidas. Em 2011, estabeleceram-se novos critérios para o diagnóstico e abordagem da DG.<sup>2,11,24</sup>

Com o objetivo principal de conhecer a morbilidade perinatal associada à DG e explorar as suas correlações com algumas características maternas - idade, fatores de risco para DG, antecedentes obstétricos, índice de massa corporal (IMC) prévio à gravidez, idade gestacional do diagnóstico e do parto, administração de insulina - e com os diferentes protocolos de intervenção, procedeu-se à análise destes dados após duas décadas de recolha sistematizada.

## Métodos

Estudo observacional analítico com análise retrospectiva de dados armazenados numa base clínica digital de uma população de grávidas com diabetes estudadas e seguidas numa maternidade de nível III, durante um período de 20 anos (1994-2013).

Os critérios de inclusão foram gravidez unifetal com diagnóstico de DG vigiada na mesma maternidade, de acordo com os critérios de diagnóstico em vigor no momento da gravidez. Até janeiro de 2011 o teste de O'Sullivan (administração de 50 g glicose oral seguida da determinação da glicemia uma hora depois) era realizado a todas as grávidas entre as 24-28 semanas de gravidez e repetido entre as 32-34 semanas, se o primeiro tivesse sido negativo. Na presença de fatores de risco para DG o rastreio era realizado no primeiro trimestre de gravidez. O rastreio era considerado positivo se a glicemia fosse superior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e determinava a realização da prova diagnóstica (prova de tolerância à glicose oral) com ingestão de 100 g de glicose. A partir de fevereiro de 2011 o diagnóstico passou a ser efetuado apenas num passo, com a determinação da glicemia em jejum no primeiro trimestre ou da prova de tolerância à glicose oral entre as 24-28 semanas. Constituíram-se três grupos, de acordo com os critérios de diagnóstico de DG existentes nos diferentes períodos considerados (Tabela 1) que se comparam:

Grupo I - Grávidas com DG diagnosticada entre 1994 e 1998 (cinco anos);

Grupo II - Grávidas com DG diagnosticada entre 1999 e 2010 (12 anos);

Grupo III - Grávidas com DG após a introdução do novo protocolo (2011-2013, três anos).

A todas as grávidas com DG é recomendada a realização de uma prova de tolerância à glicose oral com 75 g de glicose, de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, seis a oito semanas após o parto, como forma de reclassificação.

As variáveis maternas analisadas foram a idade materna, antecedentes pessoais de DG, peso e IMC prévio à gravidez. Na evolução da gravidez foram também considerados os fatores de risco para a ocorrência da DG, nomeadamente história familiar de diabetes, antecedentes de diabetes gestacional, idade superior a 35 anos, multiparidade e história prévia de macrossomia, abortos de repetição, malformação fetal ou morte fetal intrauterina (MFIU), a IG no momento do diagnóstico, o ganho ponderal durante a gravidez (padrões definidos pelo Institute of Medicine 2009)<sup>36</sup> a taxa de insulinização,<sup>11</sup> e a IG do seu início e as complicações obstétricas. Analisou-se ainda a IG e a via do parto, o peso ao

nascimento, o género, a morbilidade (necessidade de reanimação, trauma de parto, anomalias congénitas e complicações metabólicas) e a mortalidade.

### Definições

Patologia na gravidez: Qualquer comorbilidade no decorrer da gravidez além da DG, incluindo hipertensão, pré-eclâmpsia, infeção urinária, colestase, ameaça de parto prematuro, rotura prematura de membranas.

Peso excessivo ou obesidade: IMC prévio à gravidez superior a 25 kg/m<sup>2</sup> ou 30 kg/m<sup>2</sup>, respetivamente.

O peso ao nascimento foi quantificado nos primeiros minutos de vida, por enfermeiras qualificadas. Adotaram-se as curvas de Olsen<sup>37</sup> para a classificação dos RN na relação entre o percentil (P) do peso ao nascimento e a IG e consideraram-se:

- Leves para a idade gestacional (LIG): peso ao nascimento inferior ao P10;
- Adequados para a idade gestacional (AIG): peso ao nascimento entre o P10 e o P90;
- Grandes para a idade gestacional (GIG): peso ao nascimento superior ao P90.

Recém-nascido macrossómico: Aqueles em que o peso ao nascimento fosse superior a 4000 g, independentemente da IG.<sup>11,38</sup>

Hipoglicemia: Glicemia capilar inferior a 40 mg/dL (2,2 mmol/L) em qualquer momento da estadia hospitalar, independentemente da IG e da idade pós-natal. A hipoglicemia num RN assintomático conduziu a reforço no apoio à amamentação e/ou administração oral de um soluto de glicose a 10% (2 mL/kg) com repetição da glicemia capilar cerca de uma hora depois. Nos casos de hipoglicemia sintomática ou assintomática persistente os RN são internados na unidade de cuidados intensivos neonatais para perfusão de glicose a 10% e monitorização clínica.

Hiperbilirrubinemia (quantificada por química seca): Nível de bilirrubina com critérios de tratamento / foto-

terapia com base no protocolo em uso pelo serviço de neonatologia da maternidade,<sup>39</sup> que tem em consideração a IG e as horas de vida. Foram excluídos nesta definição os casos de icterícia patológica.

Policitemia: Hematócrito no sangue periférico superior a 65%.

Encefalopatia hipóxico-isquémica: Quadro clínico com sintomatologia neurológica (hipotonia, ausência de sucção, irritabilidade, convulsões ou coma) na sequência de um insulto asfíxico no momento do parto (índice de Apgar < 7 ao quinto minuto e necessidade de reanimação) e que se traduziu por acidose metabólica (pH < 7,00, excesso de bases ≤ -16 mmol/L na primeira hora de vida) e alterações compatíveis na ecografia cerebral. Hipocalcemia (quantificada por química seca): Cálcio sérico inferior a 2 mmol/L.

Morbilidade composta ou combinada: Presença de uma ou mais das seguintes morbilidades índice de Apgar ao quinto minuto < 7, encefalopatia hipóxico-isquémica, convulsões, hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, policitemia, dificuldade respiratória, paralisia de Erb ou fratura da clavícula ou necessidade de internamento em cuidados intensivos ou intermédios (por motivos médicos).

A análise estatística foi feita com o programa SPSS versão 20. Consideraram-se valores de  $p < 0,05$  representativos de diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Procedeu-se à análise bivariada para identificar diferenças entre grupos; utilizou-se o teste de t de Student para variáveis quantitativas, o teste de qui-quadrado ou teste de Fisher para variáveis qualitativas nominais e o teste de Kruskal-Wallis para análise das variáveis contínuas. Para a análise multivariada dos fatores de risco de morbilidade neonatal, recorreu-se à regressão logística binária.

Foram excluídas as gravidezes gemelares e aquelas em que a vigilância ou o parto não ocorreram na mesma maternidade atrás referida.

Tabela 1. Critérios diagnóstico de diabetes gestacional usados ao longo dos anos na maternidade onde decorreu o estudo

Diagnóstico	Em dois passos		Num passo
	Prova de rastreio + Prova diagnóstica*		Prova diagnóstica†
Anos	1994-1998	1999-2010	2011-2013
	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Jejum	≥ 105 mg/dL (5,8)	95 mg/dL (5,3)	≥ 92 mg/dL (5,1)
60 minutos	≥ 190 mg/dL (10,5)	180 mg/dL (10)	≥ 180 mg/dL (10)
120 minutos	≥ 165 mg/dL (9,6)	155 mg/dL (8,6)	≥ 153 mg/dL (8,5)
180 minutos	≥ 145 mg/dL (8)	140 mg/dL (7,8)	
Positividade	Dois valores alterados		Um valor alterado

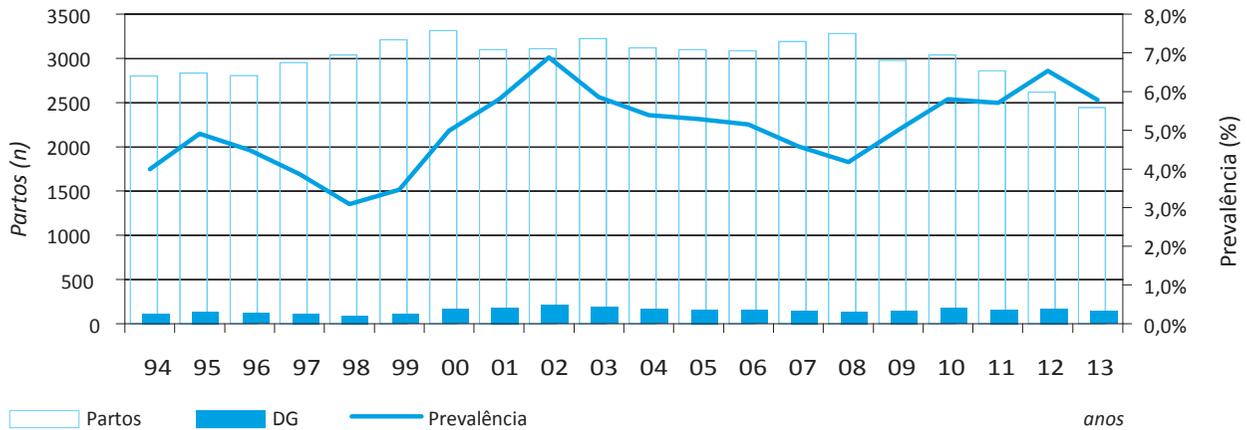
\* Rastreio com teste de O'Sullivan (50 g de glicose) seguido de prova de tolerância à glicose oral com sobrecarga de 100 g de glicose.

† prova de tolerância à glicose oral com sobrecarga de 75 g de glicose.

## Resultados

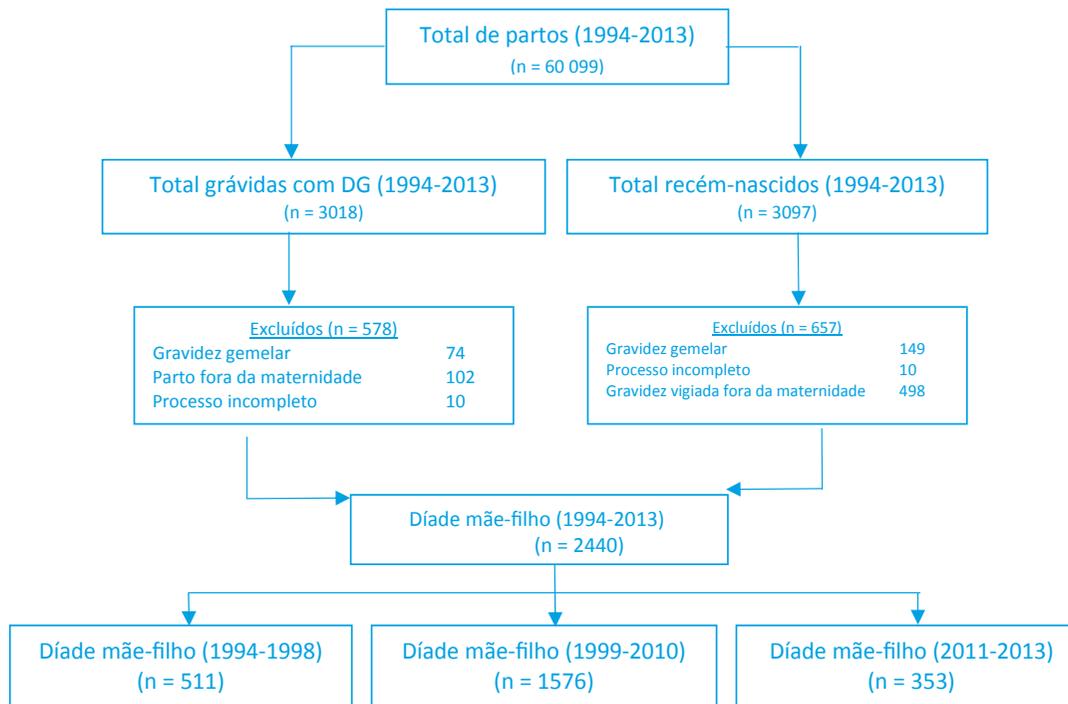
No período de estudo, 1 de janeiro de 1994 a 31 de dezembro de 2013, foram referenciadas para a consulta de diabetes ou tiveram parto nesta maternidade 3018 mulheres com DG. A prevalência de DG variou ao longo dos anos, oscilando entre os 4%-6% e parecendo ter um perfil ascendente nos últimos sete anos (Fig. 1). Estudaram-se 2440 díades de mães e RN, distribuídas pelos três períodos de estudo (Fig. 2).

Na Tabela 2 registam-se as características maternas nos três períodos de estudo. Verifica-se que as mães são cada vez mais velhas (32,8% com idade superior a 35 anos) e essa constatação foi evidente nos três períodos ( $p = 0,002$ ), mais obesas ( $p < 0,001$ ) e/ou com peso excessivo ( $p < 0,001$ ) e cerca de 80% das mulheres tem fatores de risco para a ocorrência de DG ( $p < 0,001$ ). Destes, os mais frequentes foram a história familiar de diabetes (48,3%) e DG (20,2%) ou RN macrossômico (19,3%) em gravidez anterior. A história de MFIU diminuiu de



DG - diabetes gestacional.

**Figura 1.** Número total de partos, número de parturientes com diabetes gestacional e prevalência de diabetes gestacional na maternidade onde decorreu o estudo entre 1994 e 2013.



**Figura 2.** Fluxograma da formação dos grupos de estudo a partir da população de partos entre 1994 e 2013.

expressão e os restantes fatores de risco analisados não foram significativos. De salientar que as principais diferenças se verificaram entre os dois primeiros períodos. Após regressão logística, os fatores que mantiveram significado na comparação foram:

- Entre o grupo I e II, a obesidade e/ou peso excessivo, a existência de fatores de risco e os antecedentes de DG e a ocorrência de qualquer tipo de patologia na gravidez;
- Entre o grupo I e III, o peso excessivo, os antecedentes e a existência de fatores de risco para DG, a história de macrosomia e/ou MFIU anterior e a patologia na gravidez, nomeadamente hipertensão;
- Entre o grupo II e III, a idade materna superior a 35 anos, a história de macrosomia anterior e a gravidez complicada de PEC.

O único fator que foi consistentemente significativo entre todos os grupos foi a existência do valor de jejum alterado.

O diagnóstico de DG ocorreu mais precocemente ao

longo dos anos (Tabela 3), estando o valor da glicemia em jejum alterado num número significativo de mulheres. O controlo metabólico adequado exigiu a insulino-terapia em cerca de um terço das grávidas ( $p = 0,002$ ) e quando indicada foi iniciada cada vez mais precocemente (Tabela 3). Cerca de 27% das grávidas tiveram um ganho de peso excessivo durante a gravidez (de acordo com o IMC prévio e recomendações),<sup>36</sup> verificando-se, contudo, um ganho ponderal médio cada vez menor, de cerca de 2 kg entre o primeiro e o terceiro período (Tabelas 2 e 3).

A gravidez evoluiu favoravelmente sem intercorrências em dois terços dos casos. A hipertensão foi a complicação mais frequentemente registada ( $p = 0,001$ ) mas que apenas se complicou de pré-eclâmpsia num grupo não significativo de mulheres.

O parto ocorreu em média às 38 semanas, parecendo haver uma ligeira tendência para este acontecer um pouco mais cedo ao longo do tempo (Tabela 3). A necessidade de cesariana tem vindo a aumentar ( $p = 0,015$ ).

Tabela 2. Características da população global e dos grupos de estudo prévias à gravidez ao longo dos períodos considerados

	Global n (%)	p	Grupo I 1994-1998 (n = 511) n (%)	Grupo II 1999-2010 (n = 1576) n (%)	Grupo III 2011-2013 (n = 353) n (%)
<b>Dados prévios à gravidez</b>					
Idade materna > 35 anos	801 (32,8)	0,002	142 (27,8) <sup>a, c***</sup>	520 (33,0) <sup>a*, b*</sup>	139 (39,4) <sup>b*, c***</sup>
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	555 (23,2)	< 0,001	81 (16,3) <sup>a***, c**</sup>	389 (25,1) <sup>a***</sup>	85 (24,4) <sup>c**</sup>
Peso excessivo (IMC ≥ 25 e < 30 kg/m <sup>2</sup> )	1267 (52,9)	< 0,001	221 (44,5) <sup>a***, c**</sup>	850 (54,9) <sup>a***</sup>	196 (56,3) <sup>c**</sup>
Fatores risco para DG	1885 (77,3)	< 0,001	358 (70,1) <sup>a***, c**</sup>	1249 (79,3) <sup>a***</sup>	278 (78,8) <sup>c**</sup>
História familiar de diabetes	1178 (48,3)	0,002	219 (42,9) <sup>a*, c***</sup>	760 (48,3) <sup>a*, b*</sup>	195 (55,2) <sup>b*, c***</sup>
Antecedentes de DG	268 (20,2)	< 0,001	32 (11,0) <sup>a***, c**</sup>	201 (23,2) <sup>a***</sup>	35 (20,1) <sup>c**</sup>
Macrossomia anterior	257 (19,3)	0,001	69 (23,8) <sup>c***</sup>	171 (19,8) <sup>b**</sup>	17 (9,8) <sup>b**, c***</sup>
MFIU anterior	51 (2,9)	0,024	19 (6,6) <sup>a**, c*</sup>	27 (3,1) <sup>a**</sup>	5 (2,9) <sup>c*</sup>
<b>Diagnóstico e controlo</b>					
Jejum alterado	439 (18,6)	< 0,001	98 (20,2) <sup>a***, c***</sup>	197 (13,0) <sup>a***, b***</sup>	144 (40,8) <sup>b***, c***</sup>
Insulino-terapia	829 (34,0)	0,002	155 (30,3) <sup>c***</sup>	527 (33,4) <sup>b**</sup>	147 (41,6) <sup>b***, c***</sup>
Ganho peso excessivo	636 (27,1)	0,287	146 (29,7)	402 (26,7)	88 (25,1)
<b>Morbilidade materna</b>					
Patologia na gravidez	819 (33,6)	< 0,001	229 (44,8) <sup>a***, c***</sup>	478 (30,3) <sup>a***</sup>	112 (31,7) <sup>c***</sup>
Hipertensão arterial	334 (13,7)	0,001	94 (18,4) <sup>a**, c**</sup>	205 (13,0) <sup>a**</sup>	35 (9,9) <sup>c**</sup>
Pré-eclâmpsia	42 (1,7)	0,059	12 (2,3)	20 (1,3) <sup>b*</sup>	10 (2,8) <sup>b*</sup>
Ameaça parto prematuro	143 (5,9)	0,061	41 (8,0) <sup>a*</sup>	82 (5,2) <sup>a*</sup>	20 (5,3)
Rotura prematura membranas	238 (9,8)	< 0,001	71 (13,9) <sup>a***</sup>	125 (7,9) <sup>a***, b*</sup>	42 (11,9) <sup>b*</sup>
Infeção urinária	66 (2,7)	< 0,001	28 (5,5) <sup>a***, c*</sup>	29 (1,8) <sup>a***</sup>	9 (2,5) <sup>c*</sup>
Colestase	29 (1,2)	0,018	2 (0,4) <sup>a*</sup>	26 (1,6) <sup>a*, b*</sup>	1 (0,3) <sup>b*</sup>
<b>Parto</b>					
Taxa de cesarianas	776 (31,8)	0,015	139 (27,2) <sup>a*, c**</sup>	509 (32,3)	128 (36,3) <sup>a*, c**</sup>

DG - diabetes gestacional; IMC - índice de massa corporal; MFIU - morte fetal intra-uterina.

Quando  $p < 0,05$ , os índices a, b, c indicam comparação entre o período I e II, comparação entre o período II e III e comparação entre o período I e III, respetivamente, sendo seguidos de referência do nível de significância das diferenças (\*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ ).

Nos antecedentes de diabetes gestacional, macrosomia anterior e morte fetal intra-uterina foram excluídas as grávidas núlparas / morte fetal intra-uterina.

Tabela 3. Características da população global e dos grupos de estudo na gravidez

		Global n = 2440	Grupo I n = 511	Grupo II n = 1576	Grupo III n = 353	p
Idade mãe (anos)	Mediana	32 (28,8 a 35,8)	30,8 (26,9 a 34,9)	32,2 (29 a 35,6)	33 (29 a 37)	$p < 0,001$
	Min.-max.	15-49	18-47	19-49	15-44	entre o grupo I e os grupos II, III
IMC prévio à gravidez (kg/m <sup>2</sup> )	Mediana	25,4 (22,9 a 29,3)	24,6 (22,3 a 28,0)	25,6 (22,9 a 30,0)	26,4 (23,3 a 29,9)	$p < 0,001$
	Min.-max.	16,2-62,9	16,2-47,1	16,4-62,9	17,6-49,2	entre o grupo I e os grupos II, III
IG diagnóstico (semanas)	Mediana	26 (24 a 32)	27 (24 a 32)	26 (24 a 32)	25 (18 a 26)	$p < 0,001$
	Min.-max.	5-38	6-38	5-38	5-36	entre o grupo III e os grupos I, II
Ganho ponderal médio na gravidez (kg)	Mediana	10,4 (7,5 a 13,6)	11,7 (8,6 a 15)	10 (7,1 a 13,4)	9,6 (6,8 a 13,5)	$p < 0,001$
	Min.-max.	-9-46,5	-6,1-46,5	-9-35	-6,4-31	entre o grupo II e III e o grupo I
HbA1c no T3 (% Hb)	Mediana	4,9 (4,4 a 5,3)	5,2 (4,8 a 5,7)	4,6 (4,2 a 5,1)	5,2 (5,0 a 5,5)	$p < 0,001$
	Min.-max.	3-11,3	3-11,3	3,1-8,8	4,2-8,8	entre o grupo II e os grupos I, III
IG início insulina (semanas)	Mediana	32 (28 a 35)	33 (29 a 35)	32 (28 a 35)	28 (25 a 32)	$p < 0,001$
	Min.-max.	6-39	9-39	6-38	6-39	entre o grupo III e os grupos I, II
IG parto (semanas)	Mediana	39 (38 a 39)	39 (38 a 40)	39 (38 a 39)	39 (38 a 39)	$p < 0,001$
	Min.-max.	25-41	25-41	28-41	26-41	entre o grupo II e o grupo I
Peso ao nascimento (g)	Mediana	3270 (2950 a 3560)	3360 (3070 a 3650)	3265 (2970 a 3560)	3090 (2810 a 3428)	$p < 0,001$
	Min.-max.	590-5850	590-5090	860-5850	895-4975	entre o grupo III e os grupos I, II e entre o II e I

Hb - hemoglobina; IG - Idade gestacional; IMC - Índice de massa corporal; max. - máximo; min. - mínimo; T3 - terceiro trimestre. Valores entre () são o P25 e o P75 da variável.

Verifica-se uma tendência para a diminuição de RN com necessidades de cuidados diferenciados ao nascer, objetivado pelo número de RN com índice de Apgar < 7 ao quinto minuto ou com critérios de encefalopatia hipóxico-isquémica. A necessidade de reanimação neonatal avançada é residual, ocorrendo em cerca de 4% dos RN. A morbilidade mais frequente foi a hipoglicemia, em que se verificou uma diminuição do número de casos entre os dois períodos iniciais e um aumento no último período ( $p < 0,001$ ). A taxa de RN com hiperbilirrubinemia a necessitar de fototerapia aumentou ao longo dos anos ( $p < 0,001$ ) sendo mais frequente no terceiro período (grupo III). Não se verificou diferença significativa na incidência de síndrome de dificuldade respiratória, trauma de parto / fratura de clavícula / paralisia de Erb. Os RN com anomalias congénitas aumentaram significativamente no último período ( $p < 0,001$ ); destas, 50% foram consideradas *major*. A necessidade de internamento na unidade de cuidados intensivos neo-

natais (em cerca de 6% dos casos) manteve-se estável ao longo dos anos (Tabela 4). Verificou-se existir uma alteração no estado nutricional dos RN ao longo dos anos; quando analisados os três períodos constatou-se que o número de RN macrossómicos e GIG tem vindo a diminuir, registando-se em paralelo um aumento dos recém-nascidos LIG ( $p < 0,001$ ). Esta constatação existe também na análise dos períodos mais recentes, mas de forma não significativa (Tabela 4).

Apesar do aumento da morbilidade, o número de internamentos na unidade de cuidados intensivos neonatais manteve-se estável, sendo as principais causas de internamento a prematuridade, a síndrome de dificuldade respiratória (1,1% com necessidade de ventilação), as anomalias congénitas e a hiperbilirrubinemia com necessidade de fototerapia intensiva.

Após a alta foi recomendada a reclassificação a todas as mulheres, mas esta apenas foi efetuada na nossa instituição em 70% das mulheres e o seu perfil não parece

variaram ao longo dos anos. Identificaram-se 24 mulheres com diabetes, 18 com anomalia da glicemia em jejum e 81 com anomalia da tolerância à glicose oral, o que totaliza 7,2% mulheres com alteração do metabolismo da glicose (diabetes / pré-diabetes). Globalmente, estas alterações foram identificadas sobretudo no grupo das mães com recém-nascidos LIG e GIG e no período entre 2011-2013 naqueles que tiveram hipoglicemia.

## Discussão

Algumas das diferenças identificadas decorrem da atualização dos protocolos instituídos, incluindo o diagnóstico de DG mais precoce, a valorização da glicemia em jejum, a diminuição dos critérios para insulino-terapia e uma maior intervenção na abordagem do RN com hiperbilirrubinemia.<sup>11,39</sup>

Nesta análise foi possível objetivar a diminuição dos GIG para metade ao longo de 20 anos, a que se associou uma prevalência dos LIG três vezes superior. Explorando as razões desta alteração, verifica-se que as variáveis fortemente associadas à ocorrência dos GIG foram a

obesidade materna, os antecedentes de DG, de macrosomia fetal e a multiparidade, mas o que parece ter sido determinante foi o aumento ponderal excessivo ou insuficiente e a existência de complicações obstétricas como a hipertensão. Os fetos GIG e macrossómicos têm um risco aumentado de complicações perinatais relacionadas com o trabalho de parto.<sup>6,12,25</sup> Ter um feto GIG associou-se com mais frequência à necessidade de insulino-terapia e de cesariana, mas não se traduziu por aumento da morbilidade neonatal.

A incidência de hipoglicemia neste trabalho foi elevada, sobretudo quando analisados os anos mais recentes. A hipoglicemia deve-se à suspensão do fornecimento de glicose ao RN após a clampagem do cordão e acontece enquanto não se dá a diminuição da produção de insulina. É espectável que tal ocorra entre a primeira e a quarta hora de vida.<sup>22,25,32,35,38,40</sup> As hormonas da contrarregulação – glucagon e catecolaminas – são transitoriamente insuficientes para a mobilização do glicogénio e para ativação da gluconeogénese.<sup>4,22,27,32,38</sup> Em regra, o bom controlo metabólico associa-se a uma diminuição da ocorrência de hipoglicemia e seria previsível que tal acontecesse sobretudo nos recém-nascidos GIG e LIG,<sup>22</sup> o que não se verificou nesta série.

Tabela 4. Morbilidade neonatal global e nos três grupos de estudo

		Global	p	1994-1998 (n = 511) n (%)	1999-2010 (n = 1576) n (%)	2011-2013 (n = 353) n (%)
Estado nutricional	LIG	156 (6,4)	< 0,001	19 (3,7)	100 (6,3)	37 (10,5)
	GIG	163 (6,7)		44 (8,6) <sup>a*, c***</sup>	103 (6,5) <sup>a*, b*</sup>	16 (4,5) <sup>c***, b*</sup>
Peso > 4 kg		138 (5,7)	0,090	39 (7,6) <sup>a*</sup>	82 (5,2) <sup>a*</sup>	17 (4,8)
Apgar < 7 ao 5º minuto		19 (0,8)	0,059	8 (1,6) <sup>a*</sup>	10 (0,6) <sup>a*</sup>	1 (0,3)
Asfixia		10 (0,4)	0,009	6 (1,2) <sup>a**</sup>	3 (0,2) <sup>a**</sup>	1 (0,3)
Intubação endotraquel		28 (1,1)	0,458	8 (1,6)	15 (0,3)	5 (1,4)
Reanimação neonatal		98 (4,0)	0,616	20 (3,9)	67 (4,3)	11 (3,1)
Ventilação		14 (0,6)	0,018	6 (1,2) <sup>a*</sup>	4 (0,3) <sup>a*, b*</sup>	4 (1,1) <sup>b*</sup>
Prematuridade		180 (7,4)	0,793	38 (7,4)	113 (7,2)	29 (8,2)
Síndrome de dificuldade respiratória		62 (2,5)	0,541	15 (2,9)	36 (2,3)	11 (3,1)
Hipoglicemia		92 (3,8)	< 0,001	28 (5,5) <sup>a**</sup>	41 (2,6) <sup>a**, b**</sup>	23 (6,5) <sup>b**</sup>
Hiperbilirrubinemia		202 (8,3)	< 0,001	22 (4,3) <sup>a**, c***</sup>	135 (8,6) <sup>a**, b*</sup>	45 (12,8) <sup>b*, c***</sup>
Infeção		16 (0,7)	0,030	2 (0,4)	8 (0,5) <sup>b*</sup>	6 (1,7) <sup>b*</sup>
Fratura da clavícula		6 (0,2)	0,963	1 (0,2)	4 (0,3)	1 (0,3)
Paralisia Erb		8 (0,3)	0,353	1 (0,2)	7 (0,4)	0 (0,0)
Trauma de parto		16 (0,7)	0,591	3 (0,6)	12 (0,8)	1 (0,3)
Morbilidade combinada		363 (14,9)	0,001	68 (13,3) <sup>c***</sup>	219 (13,9) <sup>b***</sup>	76 (21,5) <sup>b***, c**</sup>
Cuidados intensivos		138 (5,7)	0,518	33 (6,5)	83 (5,3)	22 (6,3)
Anomalias congénitas		141 (5,8)	< 0,001	32 (6,3) <sup>c*</sup>	72 (4,6) <sup>b***</sup>	37 (10,5) <sup>b***, c*</sup>
Mortalidade perinatal		12 (0,5)	0,015	5 (1,0) <sup>a*</sup>	3 (0,2) <sup>a*, b*</sup>	4 (1,1) <sup>b*</sup>

GIG - grande para a idade gestacional; LIG - leve para a idade gestacional.

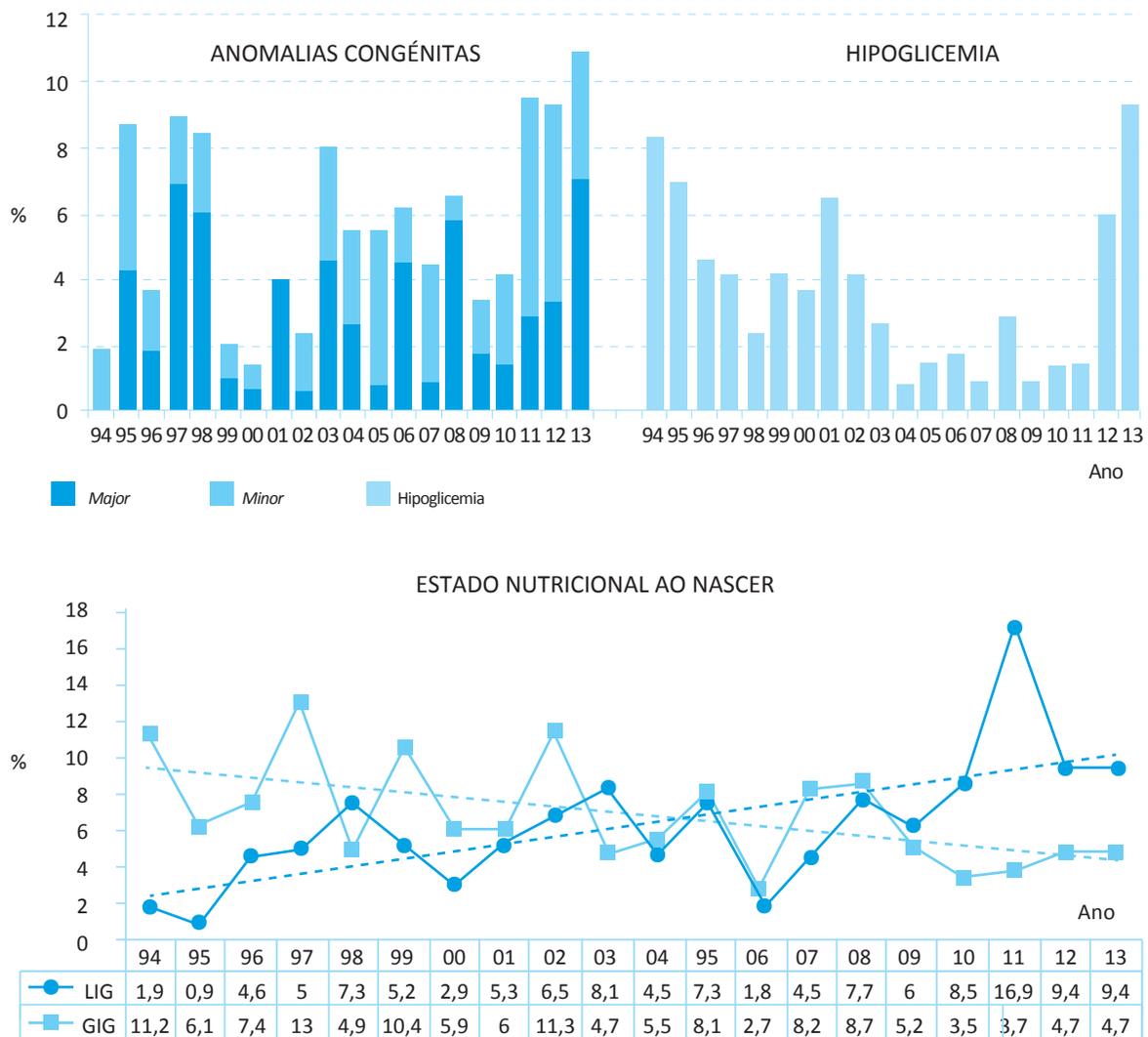
Quando  $p < 0,05$ , os índices a, b, c indicam comparação entre o período I e II, comparação entre o período II e III e comparação entre o período I e III, respetivamente, sendo seguidos de referência do nível de significância das diferenças (\*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ ).

A certificação da maternidade como Hospital Amigo dos Bebés, em 2007, incentivou a colocação dos RN em contacto pele-a-pele com a mãe logo após o momento do nascimento. Esta atitude, além de promover a vinculação, facilita a amamentação precoce, tão necessária em RN com risco de hipoglicemia. Seria, portanto, de esperar uma diminuição da prevalência de hipoglicemia, já que as mulheres ao serem diagnosticadas e orientadas mais cedo, estarão provavelmente mais bem controladas.

Na população geral a prevalência de anomalias congénitas é de cerca de 2%-3%.<sup>20,25,31,38</sup> e na mulher com DG ligeiramente superior (1,3 vezes).<sup>27,41</sup> O risco de anomalias congénitas é elevado nas mulheres com diabetes pré-gestacional, sobretudo quando existe um insuficiente controlo glicémico,<sup>35</sup> e tem-se mantido estável apesar das estratégias para normalizar a glicemia no momento da embriogénese.<sup>20,23,25,27,32</sup> Nas mulheres com DG o risco poderá ser maior se na reclassificação se

confirmar a diabetes tipo II.<sup>23,31,35</sup> Na nossa maternidade será previsível que esta prevalência seja ligeiramente superior, em virtude de se tratar de um hospital de apoio perinatal diferenciado com diagnóstico pré-natal. A policitemia e hipocalcemia, amplamente associadas ao filho de mãe diabética, deixaram de ser valorizáveis a partir do momento em que só passaram a ser pesquisadas nos RN sintomáticos.

O momento ideal para o filho de mãe diabética nascer é ainda motivo de controvérsia e deve ser equacionado para minimizar a morbilidade perinatal.<sup>7,11,16,23,35</sup> Se por um lado o parto prematuro funciona como protetor nos casos de GIG e macrosomia, por outro lado potencia a morbilidade respiratória. O momento ótimo para o parto de uma grávida diabética sem complicações será entre as 39-40 semanas.<sup>7,11,16,25,31,35,42</sup> Na nossa maternidade a mediana da IG do parto foi consistentemente de 39 semanas e a prevalência da prematuridade foi semelhante à da população portuguesa.<sup>43</sup>



GIG - grande para a idade gestacional; LIG - leve para a idade gestacional.

Figura 3. Evolução da prevalência de anomalias congénitas *major* e *minor*, da hipoglicemia e do estado nutricional ao nascer entre 1994 e 2013.

O internamento em cuidados intensivos era a regra na década de 90 e era suportado pela elevada morbilidade encontrada neste grupo de RN. A percepção de que uma gravidez com DG bem controlada se associava a um RN saudável determinou que a seleção dos RN a internar obedecesse a critérios estritos e se baseasse sobretudo na IG, na morbilidade periparto, na condição materna e em casos selecionados de mau controlo metabólico. O afastamento da mãe, de RN sem patologia, prejudica a vinculação e a amamentação. Na nossa maternidade são internados em cuidados intensivos cerca de 10% dos RN, o que faz com que, no geral, esta taxa de internamentos seja superior às dos filhos de mãe diabética (6%).

A literatura médica sobre os cuidados perinatais à grávida com DG versa sobretudo a otimização dos cuidados pré-natais, procurando melhorar a morbilidade materna, diminuir a macrossomia e assim diminuir as complicações periparto com consequências tão nefastas para o RN. As mulheres com DG aqui representadas são um reflexo da realidade socioeconómica atual. Engravidam e têm o primeiro filho mais tarde,<sup>43</sup> o que é objetivado pelo maior número de grávidas com mais de 35 anos, e são mais obesas, tal como referido na literatura sobre DG.<sup>6,8,11,23,29,34</sup>

Na reclassificação não se registou um aumento significativo de mulheres com diabetes ou pré-diabetes, mas apenas se conhece o seu resultado em 70% das mulheres. Houve, no entanto, um esforço em orientar as mulheres com diagnóstico mais precoce (primeiro trimestre) mas, ao contrário do que seria de esperar, o número de mulheres com alteração permanente do metabolismo da glicose foi menor do que o da amostra global. O não conhecimento do seguimento de todas as mulheres é um problema nacional, já que em Portugal só é conhecido o resultado da reclassificação de 68% das mães.<sup>44</sup>

Os resultados aqui reportados tiveram também expressão no grupo nacional, o que levou a que se procedesse a uma atualização do consenso sobre DG, em 2016.<sup>15</sup>

Nos últimos 20 anos, registaram-se ganhos importantes em saúde a par com o melhor controlo metabólico materno traduzidos pela diminuição dos recém-nascidos GIG / macrossómicos. A implementação do consenso de diagnóstico e abordagem da DG em 2011 associou-se a um aumento dos casos de hipoglicemia neonatal, de recém-nascidos LIG e de anomalias congénitas. Apesar da recente atualização dessas orientações

clínicas, é necessário continuar a monitorizar a morbilidade neonatal.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Este trabalho permitiu conhecer a evolução da morbilidade neonatal de filhos de mães com diabetes gestacional ao longo de 20 anos.
- Foi possível caracterizar as grandes etapas do seguimento de mulheres com diabetes gestacional e verificar os fatores associados à morbilidade do recém-nascido.
- Nos últimos anos registaram-se ganhos importantes em saúde a par com o melhor controlo metabólico da grávida com diabetes gestacional. Apesar disso registou-se um aumento da morbilidade neonatal que necessita de continuar a ser monitorizada.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Agradecimentos

A todos os elementos do núcleo de diabetes e gravidez da Maternidade, sem os quais este trabalho não teria sido possível, em especial para a Dr.<sup>ª</sup> Maria Céu Almeida responsável pelo preenchimento da parte obstétrica da base de dados utilizada. À Dr.<sup>ª</sup> Margarida Marques, do Laboratório de Bioestatística e Informática Médica do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, pela preciosa ajuda na realização da análise estatística.

#### Correspondência

Gabriela Mimoso  
 Gabriela.mimoso@gmail.com  
 Serviço de Neonatologia B, Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Recebido:** 25/11/2016

**Aceite:** 14/07/2017

#### Referências

1. Brás L, Figueiredo L, Fonseca F. The influence of obesity and gestational weight gain on the newborn weight in a group of

women with gestational diabetes. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2013;8:70-6.

2. Ramos G, Moore T. Endocrine disorders in pregnancy. In: Gleason G, Devaskar S, editors. *Avery's disease of the new-*

- born. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier / Saunders; 2012.p.75-87.
3. Simões A, Robalo R, Gomes G, Aleixo F. Diabetes gestacional nos anos 2000 e 2010: Retrato de uma sociedade. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2013;8:21.
  4. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:199-203.
  5. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: The need for a common ground. *Lancet* 2009;373:1789-97.
  6. Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: Mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *J Pediatr* 2014;164:445-50.
  7. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:255-67.
  8. Hartling L, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis for the U.S. preventive of medical applications of research. *Ann Intern Med* 2013;159:123-9.
  9. Yogev Y, Metzger BE, Hod M. Establishing diagnosis of gestational diabetes mellitus: Impact of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:94-100.
  10. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;414-20.
  11. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal, Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Relatório de consenso sobre diabetes e gravidez. Lisboa: SPEDM, SPD, SPOMMF, SPP; 2011.
  12. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: Diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1-31.
  13. Menato G, Bo S, Signorile A, Gallo ML, Cotrino I, Poala CB, et al. Current management gestational diabetes mellitus. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2008;3:73-91.
  14. Hunt KF, Whitelaw BC, Gayle C. Gestational diabetes. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2015;24:238-44.
  15. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Consenso "diabetes gestacional": Atualização 2017. *Rev Port Diabetes* 2017;12:24-38.
  16. NICE. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period 2015 [consultado em 31 de outubro de 2016]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
  17. Watson D, Rowan J, Neale L, Battin M. Admissions to neonatal intensive care unit following pregnancies complicated by gestational or type 2 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:429-32.
  18. Boghossian NS, Yeung E, Albert PS, Mendola P, Laughon SK, Hinkle SN, et al. Changes in diabetes status between pregnancies and impact on subsequent newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:431.e1-14.
  19. Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA, Middleton P. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007222.
  20. Nizard J, Ville Y. The fetus of a diabetic mother: Sonographic evaluation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:101-5.
  21. Reece EA, Moore T. The diagnostic criteria for gestational diabetes: To change or not to change? *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:255-9.
  22. Persson B. Neonatal glucose metabolism in offspring of mothers with varying degrees of hyperglycemia during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:106-10.
  23. Langer O. Pregnancy complicated by diabetes mellitus. In: Martin R, Fanaroff A, Walsh M, editors. *Neonatal-perinatal medicine*. 9<sup>th</sup> ed. St Louis: Elsevier; 2011.p.291-9.
  24. Stewart Z, Murphy H. Gestational diabetes. *Medicine* 2014;43:44.
  25. Ramos GA, Hanley AA, Aguayo J, Warshak CR, Kim JH, Moore TR. Neonatal chemical hypoglycemia in newborns from pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes mellitus: The importance of neonatal ponderal index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:267-71.
  26. Fong A, Serra A, Gabby L, Wing D, Berkowitz K. Hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes in obese patients: A subgroup analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:S137.
  27. Ogata ES. Problems of the infant of the diabetic mother. *Neoreviews* 2010;11:e627-31.
  28. Correia LG, Boavida JM, Almeida JP, Cardoso SM, Soares J, Duarte JS, et al. Diabetes: Factos e números 2013 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2013.
  29. Visser GH, De Valk HW. Is the evidence strong enough to change the diagnostic criteria for gestational diabetes now? *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:260-4.
  30. Hod M, Simeoni U. Maternal, fetal and neonatal complications of diabetic pregnancy-delivering optimal care while awaiting for cure. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:63-5.
  31. Teramo K. Diabetic pregnancy and fetal consequences. *Neoreviews* 2014;15:e83-90.
  32. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004;619-37.
  33. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deerochanawong C, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Neonatal glycaemia. *Pediatrics* 2010;126:e1545-52.
  34. Shang M, Lin L. IADPSG criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus and predicting adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol* 2014;34:100-4.
  35. Dailey TL, Coustan DR. Diabetes in pregnancy. *Neoreviews* 2010;11:e619-26.
  36. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy. *Inst Med Natl Acad* 2009:1-2.
  37. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:e214-24.

38. Barthell J, Georgieff M. Infants of diabetic mothers. In: Buonocore G, Bracci R WM, editors. Neonatology, a practical approach to neonatal diseases. Milan: Springer-Verlag; 2012.p.379-86.
39. Vaz A, Taborda A. Hiperbilirrubinemia. Protocolo de atuação da MBB. Coimbra: Maternidade Bissaya Barreto; 2010.
40. Flores-le Roux JA, Sagarra E, Benaiges D, Hernandez-Rivas E, Chillaron JJ, Puig de Dou J, et al. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2012;97:217-22.
41. Lepercq J, Timsit J. Diabète préalable à la grossesse: Complications périnatales. Arch Pediatr 2005;12:763-5.
42. Cowett RM. Neonatal care of the infant of the diabetic mother. Neoreviews 2002;3:173:e189.
43. Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas demográficas 2013 [consultado em 31 de outubro de 2016]. Disponível em: <http://www.ine.pt>
44. Massa AC, Rangel R, Cardoso M, Campos A. Diabetes gestacional e o impacto do atual rastreio. Acta Med Port 2015;28:29-34.