

DIABETES E GRAVIDEZ

Passado, Presente e Futuro*

ISABEL FAGULHA

Serviço de Obstetrícia. Maternidade Dr. Daniel de Matos. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO/SUMMARY

Após a descoberta da insulina e durante quase meio século, médicos e investigadores congregaram os seus esforços numa tentativa de redução da mortalidade perinatal do filho de mãe diabética. O rigoroso controlo glicémico – a principal chave do tratamento - e os novos métodos de vigilância fetal e neonatal permitiram que, no final do século XX, a mortalidade perinatal se aproximasse da da população em geral. Pelo contrário, a morbidade perinatal manteve-se relativamente elevada. Foi demonstrado que o hiperinsulinismo fetal, principal consequência do *meio uterino diabético* metabolicamente alterado estaria na origem dos efeitos a curto e a longo prazo. Aborda-se com mais destaque neste trabalho a entidade clínica designada por diabetes gestacional, uma das áreas mais controversas da diabetologia. Apesar de numerosos trabalhos publicados, não foi ainda encontrado um teste diagnóstico que permitisse identificar as grávidas de alto e de baixo risco para as complicações materno-fetais que dela resultam. O teste ideal deveria identificar a macrosomia e as suas possíveis consequências (aumento de cesarianas, de parto traumático e de complicações neonatais). Com essa finalidade, novos métodos de avaliação fetal têm sido propostos. No momento actual, os profissionais de saúde que trabalham na área de diabetes e gravidez, aguardam um consenso baseado nos resultados de ensaios a decorrer a nível mundial.

Palavras-chave: mortalidade perinatal, hiperinsulinismo, macrosomia, PTGO (prova de tolerância à glicose oral), cesariana.

DIABETES AND PREGNANCY. PAST, PRESENT AND FUTURE

After the discovery of insulin and during almost an half of a century, physicians and researchers apply their efforts in a better knowledge to reduce the perinatal mortality of the offspring of the diabetic mother.

The optimisation of glucose control – the main key of the management of diabetic pregnancy- and the new methods of fetal and neonatal surveillance allowed that in the end of XX century the perinatal mortality were close to the general population. Nevertheless the perinatal morbidity is still elevated. Several studies suggest that fetal hyperinsulinism, consequence major of the abnormal intra uterine milieu of the diabetic mother, could be the cause of such morbidity at short and long term .

In this paper, gestational diabetes is specially analysed. In spite of a large amount of studies, there is until know no diagnostic test that allows us to identify the pregnant women with a higher risk for a bad outcome namely, macrosomia and their consequences like caesarean section, traumatic delivery and neonatal complications. The ideal test should give that kind of information. Thus some methods of fetal surveillance had been proposed complementary. At this moment the health care professionals that are working in the field of diabetes and pregnancy are waiting for the results of the prospective multicentric study (HAPO study), hoping that a consensus could be reached about such a test.

Key words: perinatal mortality, hyperinsulinism: macrosomia, OGTT, caesarean section.

* Texto da Conferência intitulada "Diabetes e Gravidez - Passado, Presente e Futuro", proferida em 29 de Outubro de 1999 no V Simpósio Diabetes e Gravidez, incluído no âmbito das X Jornadas de Diabetologia de Coimbra

DISCUSSÃO

A diabetes é um problema de saúde universal que pode surgir em qualquer idade da vida. Pode, ainda, ser diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, constituindo, nesta circunstância, a entidade clínica denominada diabetes gestacional.

As altas taxas de mortalidade materna e perinatal resultantes da associação de diabetes e gravidez marcaram nefastamente a era pré-insulínica da Obstetrícia. Com a descoberta da insulina, por Banting e Best, em 1922, a mortalidade materna decresceu drasticamente, passando de 45% para 2%¹. A mortalidade perinatal declinou de uma maneira mais lenta, embora gradual, em função do melhor conhecimento da doença e dos avanços tecnológicos em Obstetrícia e Neonatologia². Foi, todavia, o conceito de "normalização metabólica" o factor dominante do êxito da gravidez na mulher diabética (quadro I).

Quadro I - Êxito da gravidez na mulher diabética

-
- . Descoberta da insulina (1922)
 - . Equipa multidisciplinar
 - . Centralização de cuidados
 - . Conceito dos benefícios da normalização glicémica
 - . Avanços tecnológicos na Obstetrícia / Neonatologia
-

Investigadores notáveis, como Priscilla White³, em Boston e Pedersen⁴, em Copenhague, foram os grandes pioneiros destas inovações, criando centros de referência de Diabetes e Gravidez.

Deve-se a Priscilla White a criação da primeira consulta multidisciplinar e do primeiro protocolo no tratamento da grávida diabética com insulina e ainda a publicação da primeira classificação de diabetes e gravidez, que se manteve até aos anos 80.

Em 1954, Pedersen⁴ propõe, pela primeira vez, um mecanismo fisiopatológico para a macrosomia fetal, conhecido como *Hipótese de Pedersen - hiperglicémia materna / hiperinsulinismo fetal*. Segundo esta hipótese, a hiperglicémia materna induziria hiperglicémia fetal dando origem ao hiperinsulinismo fetal, por hiperplasia das células beta-pancreáticas do feto. Este hiperinsulinismo seria o responsável pela macrosomia do filho de mãe diabética (a insulina é um dos principais factores do crescimento fetal).

Esta hipótese, ainda hoje actual, foi posteriormente complementada por Freinkel,⁵ o qual demonstrou que, além da glicose, outros nutrientes, encontrados em elevada concentração na grávida diabética (ácidos gordos livres, triglicéridos e certos aminoácidos) poderão, igualmente,

atravessar a barreira placentar e contribuir para a macrosomia fetal.

Karlsson e Kjellmer⁶ foram os primeiros a demonstrar a correlação entre a média das glicémias do terceiro trimestre e a mortalidade perinatal, facto posteriormente confirmado numa ampla revisão da literatura⁷.

Outros estudos mostraram^{8,9} uma significativa redução não só da mortalidade mas também da morbidade perinatal, quando instituído um programa de controlo rigoroso ao longo da gravidez.

Em 1980, as taxas de mortalidade perinatal desceram a valores de 30 a 50 por mil, verificando-se que 50% destas mortes eram atribuídas a malformações congénitas, as quais passaram a ser a principal causa de mortalidade perinatal.

Trabalhos anteriores¹⁰ tinham já referido uma frequência de malformações na ordem de 6-10% nos filhos de mãe diabética, representando uma incidência duas a três vezes superior à da população não diabética¹.

O reconhecimento de que as malformações congénitas dos filhos de mãe diabética ocorriam durante a organogénese (primeiras sete semanas de gestação)¹¹ levou a estudos, experimentais e clínicos, tentando estabelecer uma relação entre o mau controlo glicémico no início da gravidez e estas malformações.

Miller et al¹² mostraram, num estudo retrospectivo, a correlação entre a incidência de malformações congénitas nos filhos de mãe diabética e o valor da hemoglobina glicada (HbA1c) no primeiro trimestre da gravidez. Este facto foi igualmente demonstrado por outros autores^{13,14}. Apenas num vasto estudo de Mills et al¹⁵ não é encontrada essa relação.

Posteriormente, vários estudos¹⁶⁻¹⁹ mostraram, com evidência, que o controlo glicémico rigoroso, iniciado no período periconcepcional, reduzia significativamente a incidência de malformações congénitas. Este conhecimento levou à criação de Clínicas e consultas de pré-concepção^{16,18} destinadas à mulher diabética que desejava planejar a sua gravidez com maior segurança.

A determinação da hemoglobina glicada no período periconcepcional, reflectindo o estado glicémico das 4 a 8 semanas anteriores pode, assim, constituir um bom marcador para o risco de malformação. Apesar de valores normais deste *marcador* não garantirem a ausência de malformações congénitas é, hoje, unanimemente aceite, que um valor superior a 6 DS, no início da gravidez, significa um risco igual ou superior a 5% para esta morbidade².

A análise destes factos suporta a noção de que a hiperglicémia é teratogénica, não sendo, no entanto, ainda bem conhecidos os mecanismos pelos quais a glicose actua - resultado da associação a outros metabólitos?, *Fuel medi-*

ated teratogenesis?⁵ ou a consequência de graves alterações bioquímicas que a acompanham (acumulação de sorbitol, deficiência de mio-inositol, depleção de ácido araquidónico)?^{1,2}

Outros trabalhos^{1,2,19} têm associado as malformações congénitas à hipoglicémia, à hipercetonémia, a níveis elevados de inibidores da somatomedina ou, ainda, a um aumento da susceptibilidade genética da grávida diabética.

Recentemente, estudos de biologia celular *in vivo* e *in vitro* mostraram que a hiperglicémia materna induz alterações no mecanismo de oxidação-redução, originando um aumento dos radicais livres de oxigénio^{20,21}. Estes radicais podem induzir alterações a nível das mitocôndrias do embrião, aumentando a peroxidação lipídica e a produção de hiperperóxidos. Estas substâncias podem perturbar o mecanismo da biossíntese das prostaglandinas (que são essenciais para o desenvolvimento normal dos vários órgãos do embrião) e provocar dismorfogénese^{20,21}.

O papel dos radicais livres de oxigénio está demonstrado em animais modelo e, ainda, *in vivo* e *in vitro*. Embora ainda não utilizados no homem, a adição de substâncias inibidoras do excesso de produção dos radicais livres de oxigénio como o ácido araquidónico, enzimas e substâncias antioxidantes, entre outras a vitamina E, poderão vir a ter um papel importante na prevenção da embriopatia diabética.

No momento actual, o grupo das malformações congénitas dos filhos de mães diabéticas levanta alguns problemas, além das implicações psicológicas, económicas e sociais que lhe são inerentes.

Em primeiro lugar, a mortalidade atribuída às malformações congénitas não mostrou uma redução paralela às outras causas de morte e, como consequência, o impacto tem sido cada vez maior. Se antes dos critérios glicémicos estarem bem estabelecidos a contribuição das malformações congénitas na mortalidade perinatal era de cerca de 10%, com a melhoria do controlo (1980) passou a ser de 50% e, na década de 90, já ultrapassou, alguns Centros em que esse controlo é rigoroso, os 90%²².

Em segundo lugar, deve fazer parte obrigatória do protocolo de vigilância da grávida diabética a detecção, por meio da ultrassonografia, das malformações congénitas major (estruturais e funcionais). Nos Centros bem apetrechados, a margem de erro é inferior a 20%²².

A precocidade do diagnóstico das malformações permite a definição de uma conduta obstétrica adequada a um melhor prognóstico fetal e, também, a opção pela interrupção da gravidez no caso da malformação ser incompatível com a vida.

Finalmente, perante o conhecimento de que a verdadeira prevenção da embriopatia diabética está no rigoroso

controlo pré e pós-concepcional, impõe-se que à mulher diabética seja oferecida uma anticoncepção eficaz, bem como o aconselhamento da programação da gravidez.

Todos estes processos deverão ser investigados no futuro. Neste momento, a principal forma de prevenção da embriopatia consiste no controlo glicémico, rigoroso e intensivo, antes e durante a gravidez.

Os efeitos do *meio uterino* diabético, metabolicamente alterado,⁵ não se confinam às dramáticas malformações congénitas.

Durante o crescimento e o desenvolvimento do feto, esse *meio* pode induzir alterações na expressão fenotípica do gene das células de tecidos e órgãos em formação,⁵ cujos efeitos irão depender da idade gestacional em que se deu o *insulto*, podendo ainda ter implicações a curto e a longo prazo²³⁻²⁵.

Numa fase precoce da gravidez pode actuar num órgão em desenvolvimento dando origem a uma malformação ou a um atraso de crescimento intra-uterino; no segundo trimestre pode lesar células nervosas de um cérebro que está em formação, condicionando futuras alterações comportamentais, psicológicas e intelectuais²⁴. No terceiro trimestre, os seus efeitos teratogénicos incidem sobre os adipócitos e células beta-pancreáticas²⁵ (por hipertrofia e hiperplasia celular), originando a produção de grande quantidade de insulina no feto.

Na realidade, o problema básico é o hiperinsulinismo fetal,^{4,26} principal consequência da hiperglicémia materna. O feto não é mais um espectador passivo, sujeito às consequências das alterações metabólicas maternas, passando a ser o actor principal do drama **Diabetes e Gravidez!** E, mais ainda, em certas situações, como é o caso da diabetes gestacional, é através dele que pode ser estabelecida a pauta terapêutica adequada, baseada na determinação da insulina no líquido amniótico entre as 28 e as 32 semanas (Lições do Feto)^{27,28}.

Com efeito, o excessivo crescimento fetal (macrossomia), o cortejo dos problemas do parto (asfíxia, aumento da taxa de cesarianas, parto traumático), as complicações metabólicas neonatais e, ainda, os problemas da infância, da adolescência e da idade adulta (50% de diabetes tipo 2, 1,3% de diabetes tipo 1), fazem parte de uma cascata de acontecimentos resultantes do hiperinsulinismo fetal.

Estudos da Universidade de Graz^{27,28} mostraram estreita correlação entre os níveis de insulina no cordão e os resultados materno-fetais.

Com efeito, o hiperinsulinismo fetal parece ser o principal interveniente no mecanismo patogénico da maior parte das complicações neonatais^{1,2,26,27}: macrossomia (a

insulina é o principal factor de crescimento, embora não o único), síndrome de dificuldade respiratória (efeito inibitório da insulina na produção de surfactante pulmonar), e hipoglicémia (acção hipoglicemizante da insulina, interferindo na neoglicogénese e glicogenólise). É, ainda, responsável pela policitémia (aumento da eritropoiese à custa da eritropoietina de origem extramedular), estimulada pela hipóxia secundária a um excesso de consumo de oxigénio pelo metabolismo anormal da glicose.

Pela sua maior frequência no filho de mãe diabética, a macrossomia é o elemento clínico mais relevante, sendo também aquele de melhor definição (peso igual ou superior a 4000 g para a maioria dos autores ou peso superior ao percentil 90 em relação à idade gestacional).

Apesar de grandes esforços para a sua redução, a incidência de macrossomia manteve-se irredutível até à década de 80, variando entre 20 e 50%.

O desenvolvimento do feto é um fenómeno multifactorial, na dependência de factores maternos, genéticos e de parâmetros metabólicos materno-fetais, sendo os dois primeiros responsáveis por 50 a 60% do peso do feto²⁹.

É bem conhecida a correlação entre os valores elevados da glicémia e dos nutrientes mistos (lípidos e aminoácidos) aumentados e alterados na incidência da macrossomia.

O papel do hiperinsulinismo fetal resultante deste *meio uterino*, metabolicamente alterado é, hoje, perfeitamente aceite, objectivado pelos altos níveis de insulina no cordão e no líquido amniótico encontrados nesta situação²⁷.

A insulina é, na realidade, a principal hormona de crescimento fetal. O papel de outros factores de crescimento insulínico (IGF I e IGF II) é, também hoje, indiscutível³⁰.

Estudos recentes têm vindo, igualmente, a debruçar-se sobre o papel da leptina no desenvolvimento fetal e peso ao nascer.

A leptina (proteína codificada pelo gene *ob*) é produzida principalmente pelo tecido adiposo, sendo-o também pela placenta. Através da corrente sanguínea, actua a nível do hipotálamo, intervindo como regulador do apetite. Tem sido demonstrada uma correlação positiva entre os valores de leptina no sangue, o peso e o índice de massa corporal fora e durante a gravidez, bem como entre os níveis de leptina do sangue do cordão e o peso do recém-nascido³¹.

Não está, no entanto, bem estabelecida, a correlação entre os níveis maternos e fetais de leptina³².

Pensa-se que a leptina tem um papel importante no crescimento fetal no terceiro trimestre sendo necessários, ainda, estudos que confirmem esta hipótese.

A macrossomia está associada a importante morbidade perinatal (distócia de ombros, parto traumático, aumento

da incidência de cesarianas, etc). A decisão quanto à via do parto depende, em princípio, da estimativa do peso fetal, apesar das sérias limitações dos métodos utilizados para a sua previsão.

A estimativa do peso fetal (EPF) é difícil de determinar e, apesar dos grandes avanços da ultrassonografia, não está bem definido o melhor método a utilizar. Apenas 50 a 70% das estimativas do peso fetal apresentam um erro inferior a 10% do peso ao nascer^{33,34}.

Métodos mais ou menos sofisticados, envolvendo vários parâmetros, têm uma sensibilidade entre 60-80%, praticamente idêntica à encontrada quando só um parâmetro biométrico é utilizado - a determinação do perímetro abdominal prediz a macrossomia em 78% dos casos, se a biometria apresenta valores superiores ao percentil 90³⁵.

A distócia de ombros é o problema mais grave ligado à macrossomia de filho de mãe diabética pela sua frequência (5 a 6 vezes superior à da população não diabética - 0,2 a 2%) e pela morbidade que pode originar: asfixia, paralisia de Erb (10%), fractura da clavícula (4%) e do úmero. O risco da distócia de ombros aumenta com o peso do recém-nascido oscilando, segundo as estatísticas, entre os 12 a 35% para pesos compreendidos entre os 4000 - 5000 g³⁶.

Os dados antropométricos sugerem uma assimetria macrossómica com diâmetros cefálicos normais (o cérebro não tem estruturas sensíveis à insulina) em relação a outros diâmetros (torácico e abdominal) aumentados, os quais estão na base do aparecimento desta trágica situação.

Métodos baseados nesta assimetria são de algum valor, sendo o mais utilizado a diferença entre os diâmetros abdominal e biparietal. Se esta diferença é superior a 2,6 cm (a partir das 38 semanas) a sensibilidade ronda os 100% e tem um valor predictivo positivo de 30%³⁷.

Com base em estudos retrospectivos que mostravam uma elevada incidência de distócia de ombros, associada a morbidade nos filhos de mãe diabética, a cesariana electiva é aconselhada quando a EPF é superior a 4500 g³⁸ ou superior, para outros, a 4250 g (distócia > 10% vs 0,6% para a população não diabética)³⁹ ou, ainda e para muitos, superior a 4000 g⁴⁰.

Além dos efeitos a curto prazo, presentes no período neonatal, efeitos a longo prazo têm sido referidos,⁴¹ mostrando correlação entre os altos níveis de insulina no líquido amniótico às 32-34 semanas e o peso superior ao percentil 90 aos oito anos de idade (verificado em 50% destes filhos de mães diabéticas), assim como propensão para obesidade na adolescência.

Num estudo prospectivo recente⁴² foi igualmente demonstrada a relação existente entre o hiperinsulinismo fetal (determinação da insulina no líquido amniótico entre

as 32-38 semanas) e a prevalência da intolerância à glicose nos filhos deste grupo de mães diabéticas - 8% até aos nove anos de idade e 20% dos 10 aos 16 anos, independentemente do tipo de diabetes (tipo 1, tipo 2 ou diabetes gestacional). Demonstrou-se ainda que esta tendência diabética pode vir a transmitir-se até à terceira geração⁴².

Perante a evidência formal de que os níveis da glicémia materna condicionam os principais problemas dos filhos de mãe diabética, infere-se que o controlo glicémico rigoroso, pré e pós-concepcional, é o ponto-chave do tratamento da grávida diabética e ainda que o verdadeiro tratamento da macrosomia está na sua prevenção.

Sendo, no entanto, a glicémia materna um mau marcador, o estudo do feto revela-se da maior importância, o que levou ao aparecimento de novas técnicas:

1) **Estudo da função cardíaca fetal** - A presença de alterações hemodinâmicas detectadas através de Doppler pulsado numa fase muito precoce da gravidez (12 semanas)⁴³ pode traduzir a existência de anomalias estruturais do miocárdio, associadas a modificações do fluxo sanguíneo intra-cardíaco e do sistema venoso (veia cava inferior e veia umbilical). Estas alterações, presentes no feto de mãe diabética e até agora só detectadas por volta das 20 semanas⁴⁴, são tanto mais evidentes quanto pior é o controlo metabólico. A existência de grande número de receptores de insulina no miocárdio fetal, em fases muito precoces da gestação, sugere uma marcada sensibilidade às perturbações metabólicas, podendo o coração fetal ser considerado como um bom marcador de hiperinsulinismo fetal. A hipertrofia do septo (espessura > 2 DS em relação ao correspondente à respectiva idade gestacional) tem sido observada em 75% dos casos de fetos de mães diabéticas, entre as 20-41 semanas, mostrando uma forte correlação com o grau do controlo glicémico⁴⁴.

2) **Produção de insulina fetal**. Tendo como base a teoria de Pedersen (hiperglicémia materna / hiperinsulinismo fetal), o estado metabólico do feto pode ser avaliado por amniocentese, determinando os valores de insulina no líquido amniótico (é conhecida a correlação insulina no cordão / urina fetal / líquido amniótico).

Estudos da Universidade de Graz^{27,28}, baseados na avaliação de grande número de determinações de insulina no líquido amniótico, permitiram estabelecer uma correlação directa entre esses valores e a morbidade a curto e a longo prazo, estabelecendo, a partir destes dados, pautas terapêuticas sobretudo aplicáveis na DG^{29,30}.

Embora permita uma boa avaliação metabólica fetal, é um método invasivo, não devendo ser utilizado por rotina. Algumas Escolas²² optaram, ainda, por este método nas

diabéticas do tipo 1 descompensadas para decisão de intervenção imediata.

A partir dos anos 70, são criadas as primeiras Unidades de Cuidados Intensivos de Neonatologia ao mesmo tempo que se iniciam as novas técnicas de avaliação fetal que entram na rotina da vigilância da grávida diabética. Com estes métodos, que têm vindo a aperfeiçoar-se desde o seu aparecimento - ecografia (1965), cardiocografia (1978), velocimetria Doppler (1978) e perfil biofísico (1981) -, passou a ser possível prolongar a gravidez quase a termo com uma certa segurança, desde que o controlo metabólico materno esteja optimizado.

Podemos, pois, concluir que, sete décadas volvidas após a descoberta da insulina, com a intensificação adoptada na vigilância metabólica, obstétrica, fetal e neonatal, há hoje a esperança de que os filhos de mãe diabética tenham um desenvolvimento fetal normal, nasçam vivos, saudáveis e venham a ser, no futuro, adultos normais. Estes, são os objectivos da declaração de St. Vincent, resultantes de um encontro de participantes da Organização Mundial de Saúde (O.M.S.) e da Federação Internacional de Diabetes (IDF)⁴⁵ proclamada em Outubro de 1989 e que têm vindo a ser reforçados em encontros posteriores, sendo um dos últimos o realizado em Lisboa em Fevereiro de 1997⁴⁶.

O binómio diabetes e gravidez tem, no entanto, implicações mais vastas do que as que acabamos de descrever. A gravidez, mesmo decorrendo dentro de parâmetros normais, constitui um modelo de certo grau de insulino-resistência. Com efeito, durante a gravidez, sobretudo durante a segunda metade, assiste-se a um conjunto de alterações metabólicas fisiológicas, resultantes da produção hormonal pela unidade feto-placentar (estrogénios, progesterona, hormona lactogénica placentar) e pela própria mãe (cortisol, prolactina), as quais visam satisfazer as necessidades maternas e as do feto em crescimento. Este mecanismo, que condiciona um hiperinsulinismo materno por estimulação das células β pancreáticas, vai originar, a nível periférico, por alterações dos receptores e dos pós-receptores, um estado de insulino-resistência.

Esta insulino-resistência é, na maioria das grávidas, compensada por um aumento da insulino-secreção, mantendo-se assim normal a tolerância à glicose. Se este mecanismo falha (3 a 6% dos casos, segundo as estatísticas),^{1,2} surge uma diminuição da tolerância à glicose que é conhecida por diabetes gestacional.

Define-se, pois, *diabetes gestacional* como uma intolerância aos hidratos de carbono de grau variável, iniciada ou diagnosticada pela primeira vez durante a

gravidez em curso (2ª Conferência Internacional sobre Diabetes Gestacional)⁴⁷. A definição aplica-se, independentemente da necessidade ou não de insulina para o seu tratamento ou, ainda, da permanência ou da alteração da situação após a gravidez.

Nenhuma área da Diabetologia tem levantado tantas controvérsias como o diagnóstico e a classificação da diabetes gestacional, fundamentalmente devido à diversidade de interesses dos múltiplos intervenientes: obstetras, endocrinologistas, neonatologistas, epidemiologistas, investigadores, etc.

Tem sido objecto de Conferências Internacionais,⁴⁷⁻⁵⁰ de Simpósios e de cerca de um milhar de publicações desde os primeiros trabalhos de Freinkel,⁵ a quem se deve um valioso contributo no campo da fisiopatologia da diabetes gestacional. Em Portugal, têm sido envidados múltiplos esforços⁵¹⁻⁵⁶ para o estabelecimento dos critérios, aceites internacionalmente, tendo suscitado interesse para uma Dissertação de Doutoramento⁵⁷.

Numa tentativa de uniformização de critérios foi constituído, sob a égide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e com o patrocínio das Sociedades Portuguesas de Diabetologia, de Obstetrícia e Ginecologia e de Pediatria (Secção de Neonatologia), um grupo de trabalho com experiência em diabetes e gravidez, no qual participámos e que iniciou os seus trabalhos em 1991⁵⁴. Baseados nos relatórios das três Conferências Internacionais sobre Diabetes Gestacional, com o apoio da Organização Mundial de Saúde (OMS), foram elaborados Relatórios de **Consenso sobre Diabetes e Gravidez**, cuja 2ª edição foi recentemente publicada (1999),^{58,59} e inclui já os novos critérios da 4ª e última Conferência sobre Diabetes Gestacional⁵⁰.

DIABETES GESTACIONAL

A despeito das grandes controvérsias sobre o diagnóstico da diabetes gestacional não subsistem, hoje, quaisquer dúvidas de que se está perante uma entidade clínica autónoma (OMS-1981; ADA (American Diabetes Association)-1989; OMS-1999)^{60,61} e que, como tal, deve ser reconhecida pelos obstetras.

Rastreio

A identificação deste grupo de grávidas requer, portanto, um programa activo de rastreio para o qual não houve, até agora, um verdadeiro consenso.

O rastreio ideal deverá ter alta sensibilidade e especificidade (a proporção dos casos com ou sem doença deverá ser correctamente identificada). Como para qualquer programa de rastreio, colocam-se três questões:

- Como ?

- A quem ?

- Quando deverá ser feito o rastreio ?

Como deverá ser feito o rastreio? O rastreio consiste num teste de tolerância com 50 g de glicose (em 200 cc de água), com determinação da glicémia plasmática à primeira hora. Realiza-se a qualquer hora do dia e não tem relação com a hora da última refeição. Considera-se o teste positivo quando o valor da glicémia é igual ou superior a 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mM/l) (sensibilidade 90%).

A quem fazer ? O critério mais defendido é o universal^{47-49,51-55}, justificado pela existência de factores de risco (quadro II) apenas em 50% das grávidas com diabetes gestacional. Num estudo por nós realizado (n=600) encontrámos factores de risco em 70% das grávidas com essa patologia⁵⁷.

Quadro II - Factores de risco de diabetes gestacional

-
- . Idade igual ou superior a 30 anos
 - . Antecedentes familiares diabéticos em 1º grau
 - . Obesidade (IMC igual ou superior a 30)
 - . Multiparidade (4 ou mais partos)
 - . 2 ou mais abortos espontâneos
 - . Morte perinatal anterior
 - . Macrosomia fetal (peso igual ou superior a 4000 g)
 - . Diabetes gestacional em gravidez prévia
-

Deverão ser excluídas do rastreio as grávidas que apresentam um valor de glicémia em jejum igual ou superior a 126 mg/dl ou um valor ao acaso igual ou superior a 200 mg/dl, devendo a grávida neste caso e segundo os novos critérios, ser considerada diabética^{60,61}.

Entre nós, e desde 1980, o critério utilizado é o rastreio sistemático a toda a grávida,⁵¹⁻⁵⁵ sendo igualmente preconizado pelo Relatório de Consenso^{58,59}.

Nas recomendações da última Conferência Internacional sobre Diabetes Gestacional (1997),⁵⁰ foi sugerido um rastreio selectivo (excluindo as mulheres de baixo risco: com menos de 25 anos de idade, peso normal, sem antecedentes familiares em 1º grau de diabetes e de baixo risco étnico).

O problema de custo/benefício tem importância relevante e deve ser considerado. Em vários estudos⁵⁰ tem sido avaliado o custo por rastreio/diagnóstico utilizando o critério selectivo (> 25 anos) e com diversos limiares. No estudo acima citado⁵⁷, efectuado em colaboração com o Serviço de Patologia Clínica dos HUC, verificou-se que o custo por rastreio/diagnóstico (dez casos diagnosticados em 600 rastreados), utilizando o critério universal, foi de 264,26 Euros.

Quando fazer? O período ideal situa-se entre as 24-28 semanas. Entre os argumentos de realce considerados para a definição deste período referenciam-se dois:

1. aspectos fisiopatológicos da diabetes gestacional - período em que a intolerância à glicose já está estabelecida em 75% dos casos;

2. precocidade suficiente para que a intervenção seja eficaz.

Se negativo, este rastreio será repetido à 32ª semana (detectando os 100% de casos de diabetes gestacional). Na presença de factores de risco deverá ser realizado logo na primeira consulta e, posteriormente, repetido, se necessário, nos períodos atrás considerados (Consenso)^{58,59}.

DIAGNÓSTICO

Se o rastreio é positivo, a grávida tem de ser submetida a uma prova de diagnóstico. Vários testes têm sido propostos para o diagnóstico da diabetes gestacional, sem se ter chegado, ainda, a um consenso. O valor clínico de um teste diagnóstico é definido pelo valor predictivo da variável que se pretende identificar.

O primeiro critério utilizado para o diagnóstico de diabetes gestacional foi o de O'Sullivan e Mahan (1964) baseado no risco para o desenvolvimento de diabetes após a gravidez⁴⁸.

O diagnóstico tem sempre por base uma prova de tolerância à glicose (PTGO). A prova deve ser realizada de manhã, em jejum no mínimo de dez horas, precedida de três dias de alimentação normal, sem restrição de hidratos de carbono. As determinações glicémicas deverão ser feitas em jejum, 1, 2 e 3 horas após a ingestão de um soluto de 100 g de glicose em 400 cc de água.

O teste mais vulgarmente utilizado é o recomendado pela 4ª Conferência Internacional de Diabetes Gestacional⁵⁰. É, igualmente, recomendado pelo Relatório de Consenso e pela Direcção Geral de Saúde^{58,59}.

Os valores da prova original foram posteriormente modificados por alterações da metodologia e meio (2ª e 3ª Conferências Internacionais sobre Diabetes Gestacional)^{47,49} sendo hoje aceite o critério de Carpenter e Coustan (quadro III)⁵⁰. Este critério, que apresenta valores

Quadro III - Critério para o diagnóstico de D. G. (Carpenter e Coustan)

hora	glicémia plasmática	
	mg/dl	(mM/l)
0	95	(5,3)
1	180	(10,0)
2	155	(8,6)
3	140	(7,8)

de glicémia plasmática inferiores aos apontados pelas primeiras três Conferências Internacionais de Diabetes Gestacional, dá uma maior prevalência à doença e identifica os mesmos riscos que os dos critérios anteriores.

A prova é considerada positiva quando, pelo menos, dois destes valores são atingidos ou ultrapassados.

Ao lado destes critérios prevalentes nos EUA e na maioria dos países europeus, a OMS^{60,61} recomenda a prova com 75 g de glicose/2 horas, utilizando os mesmos critérios da população não grávida. A prova realiza-se num só tempo: rastreio e diagnóstico. São considerados os seguintes valores: jejum ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mM/l); 2 horas ≥ 200 mg/dl (≥ 11 mM/l). Admite, ainda, outra classe (diminuição da tolerância à glicose), obedecendo aos seguintes critérios: jejum < 126 mg/dl (< 7 mM/l); 2 horas ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mM/l) e < 200 mg/dl (< 11 mM/l).

Seja qual for o critério utilizado, se a prova for positiva, a grávida deve ser enviada a uma consulta hospitalar de alto risco; se negativa, com rastreio positivo no início da gravidez, deve ser repetida às 24 - 28 semanas; e, ainda, se negativa, com rastreio positivo às 24 - 28 semanas, deve ser repetida às 32 semanas⁵⁹.

Todos os trabalhos publicados no âmbito da diabetes gestacional têm vindo a demonstrar uma correlação positiva entre os níveis da glicémia e o peso do feto.

Assim, o teste ideal seria aquele que permitisse identificar a macrossomia fetal (peso ≥ 4000 g - elemento clínico de maior frequência e melhor definição - ou o peso superior ao percentil 90 em relação à idade gestacional).

No momento actual, os testes existentes não permitem estabelecer a correlação entre o grau de anomalia dos valores da PTGO, qualquer que seja a prova utilizada (50, 75, 100 gramas), e a macrossomia^{62,63}, embora nalguns trabalhos anteriores essa correlação tenha sido encontrada⁶⁴.

Há, na realidade, um gradiente contínuo entre os valores da PTGO e a morbidade materna e perinatal. O aumento progressivo desses valores está associado a um aumento da incidência de macrossomia, da taxa de cesarianas, do parto traumático, de eclâmpsia, etc.

Não é possível identificar na PTGO um valor limite, clinicamente significativo, que permita dicotomizar as grávidas diagnosticadas com diabetes gestacional em alto ou baixo risco. Há, sim, um continuum ...^{65,66}

Em conclusão, há necessidade de uniformizar os testes e os critérios de diagnóstico da diabetes gestacional. Na ausência de um valor padrão que estabeleça a relação entre os níveis glicémicos e os resultados materno-fetais, tais

critérios deverão ser estabelecidos por consenso.

Assim, está em curso, desde 1995, um estudo multicêntrico [*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)*], que tem por base a PTGO com 75 gramas de glicose, procurando definir os valores desta prova relacionados com a morbidade e mortalidade perinatais. Numa fase posterior procurará definir critérios para uma futura diabetes materna. Os resultados deste estudo serão publicados na 5ª Conferência sobre Diabetes Gestacional em 2003 e, em 2004, no XX Congresso Europeu de Medicina Perinatal.

RECLASSIFICAÇÃO

Nas primeiras 6 a 8 semanas após o parto, a mulher a quem foi diagnosticada uma diabetes gestacional, deve ser submetida a uma PTGO com 75 g de glicose, para ser reclassificada de acordo com os novos critérios da OMS. Se a prova for normal, será classificada como tendo uma anormalidade prévia de tolerância à glicose. Se a prova estiver alterada, será classificada de acordo com os critérios da OMS, como tendo diabetes mellitus ou diminuição da tolerância à glicose; ou, de acordo com os critérios da ADA, como tendo anomalia da glicémia em jejum, anomalia da tolerância à glicose ou diabetes mellitus.

Todas as mulheres que tiveram uma diabetes gestacional prévia e que apresentam uma PTGO normal no pós-parto devem ser vigiadas com regularidade e fazerem determinações da glicémia em jejum anualmente, pois têm um risco aumentado para desenvolverem diabetes.

Sendo a macrossomia uma das principais complicações do filho de mãe com diabetes gestacional e conhecida a estreita correlação entre os níveis glicémicos e a macrossomia, o tratamento está na sua prevenção. O tratamento intensivo^{67,68}, baseado numa auto-vigilância glicémica rigorosa, terapêutica dietética intensiva e insulino-terapia se os valores de glicémia ultrapassarem os 90 mg/dl em jejum ou os 120 mg/dl uma hora após as refeições, tem vindo a mostrar decréscimo progressivo na incidência desta morbidade.

Baseados na impossibilidade de a glicémia materna ser um indicador seguro da morbidade neonatal, algumas Escolas utilizam critérios de ultrassons (29-33 semanas) associados ao valor da glicémia em jejum para iniciação da insulino-terapia^{69,70}.

Várias críticas têm sido feitas ao tratamento intensivo *versus* tratamento convencional, pelo aumento de 2,5 vezes na incidência dos *pequenos para a idade gestacional*. Trata-se de um grupo considerado de risco e resulta de um controlo glicémico excessivo. A hipoglicémia materna prolongada pode induzir um hipoinsulinismo fetal

iatrogénico, responsável por algum tipo de morbidade neonatal (baixo APGAR ao 1º minuto, hipoglicémia, etc) e, também, pela génese de problemas futuros (diabetes, hipertensão, obesidade)^{71,72}.

Com o tratamento intensivo tem-se assistido a uma redução na incidência da macrossomia nos filhos de mulheres com diabetes gestacional. No entanto, apesar da gravidez complicada por diabetes gestacional ser considerada de baixo ou médio risco, a incidência de cesarianas continua a ser mais elevada do que a que pode ser esperada pela presença de complicações obstétricas. Trabalhos recentes⁷³ mostraram, inequivocamente, numa grande amostragem, que, apesar da normalização do peso com a optimização dos valores glicémicos, a incidência de cesarianas continua inexplicavelmente alta (30% com pesos inferiores ou superiores a 4000 g) o que, de certo modo, ensombra os resultados do tratamento intensivo.

Parece que *o simples reconhecimento* da situação de diabetes gestacional impõe, por si só, um excesso de intervenções muitas vezes desnecessárias⁷³.

CONCLUSÃO

– À procura de um consenso...

É hoje ponto assente que os valores da glicémia na grávida diabética condicionam os problemas perinatais, independentemente de se tratar de uma diabetes prévia à gravidez ou de uma diabetes gestacional. Na diabetes prévia à gravidez e apesar da optimização do controlo metabólico durante a gestação, a incidência das malformações congénitas continua a ser 2 a 3 vezes superior à da população geral. Torna-se, portanto, imperativo que os técnicos de saúde que tratam a jovem e a mulher diabética (pediatras, endocrinologistas, obstetras, internistas e médicos de família), incluam no seu programa educacional o aconselhamento da necessidade de uma anticoncepção eficaz e da programação obrigatória de uma futura gravidez, recorrendo a uma consulta de pré-concepção no Centro de referência da Diabetes e Gravidez da sua zona.

Num recente estudo⁷⁴ foi demonstrado que as características e as complicações metabólicas do filho de mãe diabética não diferem significativamente nestes dois grupos de intolerância materna à glicose. No entanto, a entidade clínica diabetes gestacional continua a levantar grandes controvérsias e, apesar dos múltiplos esforços que têm sido realizados nas últimas quatro décadas para um melhor conhecimento e compreensão da doença, grandes dúvidas continuam a existir sobre qual o melhor método de diagnóstico na identificação das grávidas com risco de morbidade (materna e perinatal), qual o valor glicémico ideal para instituição da dieta e/ou insulina e,

ainda, qual o tratamento mais aconselhável para esta afecção.

Optimização dos níveis glicémicos, dieta intensiva e critérios específicos de iniciação de insulino-terapia, têm sido associados à redução da morbidade⁷⁵. No entanto, a macrosomia continua a ser a mais grave complicação da diabetes gestacional, responsável pelo parto traumático e pela elevada taxa de cesarianas.

Além da glicose, outros nutrientes como os aminoácidos, os lípidos e factores específicos de crescimento, podem ser importantes intervenientes neste processo. Por estas razões, a estimativa do risco fetal através dos valores da glicémia é imprecisa. Sendo o feto o principal alvo deste processo (hiperinsulinismo fetal), os indicadores fetais representam a melhor oportunidade para estabelecer linhas directivas de tratamento. Actualmente, e neste contexto, há duas estratégias de orientação do tratamento: a insulina fetal e os ultrassons. Torna-se necessário, no futuro, desenvolver medidas mais precisas para caracterização da morfometria fetal (por exemplo, estimativa do tecido adiposo fetal),⁷⁶ que poderão ser indicadores da presença de fetopatia diabética.

Outros factores, como a leptina, poderão estar envolvidos na deposição da gordura fetal necessitando de ser avaliados como possíveis moduladores do crescimento fetal.

Novas áreas de investigação incidirão sobre a estrutura, função e transporte placentar, biologia do adipócito e factores genéticos fetais. Estudos sobre o recém-nascido (medidas antropométricas e analíticas da massa corporal) e sua correlação com factores maternos poderão vir a trazer alguma luz sobre estes problemas⁷⁷.

De igual modo, novos esquemas terapêuticos se desenham utilizando os novos análogos da insulina, com maior capacidade de atenuar os picos hiperglicémicos pós-prandiais.

Os custos de uma gestação na mulher com diabetes prévia à gravidez e com diabetes gestacional é elevado. Problemas de rastreio, frequência de consultas com equipa multidisciplinar, ecografias seriadas, tratamento intensivo, auto-vigilância glicémica repetida, uso de insulino-terapia e alta incidência de cesarianas (com o conseqüente aumento de dias de internamento), são os responsáveis pelos encargos acrescidos. Estes são os custos directos (excluindo os psicológicos) que se irão traduzir na melhoria dos resultados perinatais, objectivo do tratamento da grávida diabética no século XX – parto de um filho vivo, nascido de uma mãe viva.

Na mudança para o século XXI pretende-se estabelecer

estratégias de tratamento que permitam não só obter estes resultados imediatos mas ainda a promoção de um meio materno-fetal fisiológico capaz de proteger a mãe, o filho e as gerações seguintes das anomalias do metabolismo da glicose, responsáveis pelos riscos de obesidade, hipertensão e diabetes. Isto significa que o objectivo principal será conseguir um estado metabólico normal antes, durante e após a gravidez.

O diagnóstico da diabetes gestacional representa uma importante oportunidade para identificar mulheres de alto risco para futura diabetes (3 a 5 vezes superior ao da população em geral). Este conhecimento deve ser aproveitado para pôr em prática a “terapêutica educacional” da diabética, uma das prioridades do Programa de Acção da Organização Mundial de Saúde na prevenção de doenças crónicas, entre as quais se conta a diabetes.

Com essa finalidade devem ser estabelecidas estratégias de intervenção que possam prevenir e adiar o início da diabetes e as suas complicações a longo prazo.

A prova de tolerância à glicose no pós-parto é o melhor teste predictivo da diabetes nos cinco anos seguintes.

A mudança de estilo de vida, a redução de peso, a implementação de exercício físico e o aconselhamento da contracepção fazem parte deste programa.

Os filhos de mãe diabética têm um risco aumentado de obesidade e de testes anormais de tolerância à glicose na puberdade. Medidas para a redução de peso e para evitar a obesidade serão conseguidas com a modificação dos hábitos de vida.

Embora a diabetes gestacional seja prioritariamente um problema obstétrico, é também um problema de Saúde Pública, dada a sua frequência e o crescendo que a diabetes tipo 2 vai tendo em todo o mundo. A diabetes gestacional representa, pois, um verdadeiro desafio para os obstetras deste Milénio que, assim, poderão vir a ter um importante papel na prevenção de uma grave doença epidémica como é já hoje considerada a diabetes.

AGRADECIMENTOS

A autora agradece a Manuela Carvalheiro pela sua colaboração científica e assistencial;

- Elvira Marta, Ermelinda Sobral, A. C. Lobo, Judite Andrade e Ana Fagulha pela sua colaboração na Consulta de Obstetrícia Endocrinologia;
- Dário Costa pelos dados fornecidos pelo Serviço de Patologia Clínica dos HUC;
- Pereira Órfão, Tavares da Silva e A. C. Lobo pelo apoio concedido durante a execução deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. REECE A, DONALD COUSTAN: Diabetes Mellitus in Pregnancy 1995
2. JOYCE D. BIRD: Pregnancy and Diabetes. 1991
3. WHITE PRISCILLA, RAYMOND ST, ELLIOT PJ: Prediction and prevention of late pregnancy accidents in diabetes. *Am J Med Sci* 1939;198:482
4. PEDERSEN J: Weight and length at birth's of infants of diabetic mother's. *Acta Endocrinol* 1954;16:330
5. FREINKEL N, METZGER BE: Pregnancy as a tissue culture experience: the critical complications of maternal metabolism for fetal development. *Pregnancy Metabolism, Diabetes and the Fetus*. Ciba Foundation Symposium. Editado por Excerpta Medica. New York 1979;3:28
6. KARLSSON K KJELMER I: The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level, *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:213-220
7. JOVANOVIC L, BRAUN CL, DRUZIN MI, PETERSON CM: Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 1984;71:921
8. GYVES MT, RODMAN, LITTLE AB et al: A modern approach to management of two years analysis of perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:606
9. GABBE SG, MESTMAN JH, FREEMAN et al.: Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, B to R *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:723
10. KUCERA J.: Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod. Med* 1971;7:61-70
11. MILLS JL., BAKER D, GOLDMAN AS.: Malformations in infants of diabetic mother's occur before the seventh gestational week: implications for treatment. *Diabetes*, 1979;28:292-293
12. MILLER E, HARE JW., CLOHERTY JP et al: Elevated maternal Hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331-1334
13. GREENE MF, HARE J W, CLOHERTY JP, BENACERRAF et al: First trimester hemoglobin A1c and risk B-R for major malformations and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989;39:225-231
14. LUCAS MJ, LEVENO KJ, WILLIAMS ML et al: Early pregnancy glycosilated hemoglobin, severity and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:426-432
15. MILLS JL, KNOPP RM, SIMPSON JL et al: Lack of relation of increased malformations rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 1988;318:671-676
16. FUHRMAN K, REIHER H., SEMMLER K et al: Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983;6:219-223
17. KITZMILLER JL, GAVIN LA, GIN QD et al: Pre-conception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies *JAMA* 1991;265:731-736
18. STEEL JM. Pre-pregnancy Care. *Diabetes and Pregnancy: An International Approach to Diagnosis and Management*. Ed A Dornhorst and DR Hadden, 1996
19. ERIKSSON UJ: Embrio development in diabetic pregnancy. In *Diabetes and Pregnancy. An international approach to diagnosis and management*. Ed A Dornhorst, DR Hadden 1996;64-76
20. REECE EA, ERIKSSON MJ.: Congenital malformations: epidemiology, pathogenesis and experimental methods of induction and prevention. In *Diabetes Mellitus in Pregnancy* 2nd Ed, 1957
21. VAN ASSCHE, L AERTS, K HOLEMANS: The effects of maternal diabetes in the offspring. *Baillière's Clinical Obstet Gynecol* 1991;5:485-492
22. MANNING FRANK: Fetal biochemical and biophysical assessment. In *Diabetes Mellitus in Pregnancy*, A Reece 2nd Ed, 1957
23. HOD MOSHE, MEIZNER ISMAEL: Diabetes in pregnancy. *Ann Ist Super Sanità*,1999; vol. 33:3,317-322.
24. RIZZO T, FREINKEL N, METZGER B et al: Correlations between antepartum maternal metabolism and newborn behavior *A J Obstet Gynecol* 1990;5:1458-1464
25. PETIT DJ, BENNET PH.: Long-term outcome of infants of diabetic mothers. In *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. EA Reece Donald Coustan 2nd Ed,1998;379-388
26. HARMAN CR, MENTICOGLU SAVAS: Fetal surveillance in diabetic pregnancy. *Current opinion in Obstet Gynecol* 1997; 9:85-96
27. WEISS PETER AM: Lessons from the fetus. In *Diabetes and Pregnancy. An international approach to diagnosis and management*, 1997; 221-240, Ed Dornhorst, Hadden.
28. HAEUSLER MCH, KONSTANTINIUK P, DORFER M, WEISS PAM: Amniotic fluid insulin testing in gestational diabetes: safety and acceptance of amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 917-920
29. LANGER O: Prevention of macrosomia. In *Diabetes in Pregnancy*. Ed Oats Bailliere's Clinical Obstet Gynecol 1991;333-347
30. HARDING J E, LIU I, EVANS FC, GLUCKMAN P: Insulin growth factor I alters feto-placental protein et carbohydrate metabolism in fetal sheep. *Endocrinology* 1994;134:1509-1514
31. HASSINK SG, LANCEY E, SHESLOW DV et al: Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* (online edition) 1997;100:01
32. GEARY M, PRINGLE J, PERSUHD M et al: Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106: 1054-1060
33. TAMURA R, SABBAGHA, DEPP et al.: Diabetic macrosomia accuracy of third trimester ultrasound. *Obstet Gynecol* 1986;67:828
34. BENACERRAF BR, GELMANE R, FRIGOLETTO O: Sonographically estimated fetal weight: accuracy and limitation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1118-1122
35. HEDRIANA H L, MOORE T R.: A comparison of single versus multiple growth ultra-sonographic examination in predicting birth weight. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;170:1600-1606
36. NESBITT T, GILBERT W, HERRCHEN B: Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:476-480
37. COHEN B, PENNING S, MAJOR C, ANSLEY et al: Sonographic prediction of shoulder dystocia in infants of diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1996; 88:10-13
38. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS: Technical. *Bulletin* 1995; 16:218
39. LANGER O, BERKUS MD, SAMUELOFF A: Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 gr be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 831-837
40. ACKER DB, SACHS BP, FRIEDMAN E: Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985;66:762-768
41. SILVERMAN BL, RIZZO T, GREEN OC, CHO NH et al: Long term prospective evaluation of offspring of diabetic mother. *Diabetes* 1991;40 suppl 2 121-125

42. SILVERMAN BL, METZGER BE, CHO NAM, LOEB CA: Impaired glucose tolerance in adolescents offspring of diabetic mothers: relationship to fetal hiperinsulinism. *Diabetes care* 1995;8:611-614
43. RIZZO G, ARDUINI D, CAPPONI A, ROMANINI C: Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers. Evidence of anormal hemodynamics in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1775-1781
44. VEILLE JC, SIVAKOFF M, HANSON R, FANAROFF A: Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992;79:51-54
45. WORLD HEALTH ORGANIZATION. REGIONAL OFFICE FOR EUROPE: Diabetes Care and Research in Europe; the St. Vincent Declaration. Action Programme WHO, Copenhagen 1992
46. BARROS L, SILVESTRE M, CARVALHEIRO M, FAGULHA I, FAGULHA A et al: St. Vicent Declaration and Diabetes in Pregnancy. Experience of a multidisciplinary team approach Proceedings of the 4th Meeting for the Implementation of the St. Vicent Declaration (Abstract) 1997;53
47. FREINKEL N E, METZGER B: Summary and Recommendations of the Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 2: 123-126
48. FREINKEL N, JOSINOVICH J: Summary and Recommendations of the First Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3:499-501
49. METZGER B.: Summary and Recommendations of the Third International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40 suppl 2: 197-201
50. Proceedings of the Fourth International Workshop. Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 suppl 2
51. CARVALHEIRO M, RUAS M, FAGULHA I, GERALDES E et al: Diabetes e gravidez. Experiência da Consulta Externa de Obstetrícia/Endocrinologia dos HUC. *Coimbra Med* 1984;5:165-169
52. CARVALHEIRO M, FAGULHA I, GOMES L, FAGULHA A, RUAS MA: Gravidez e Endocrinopatias. Movimento Patologias e Resultados da Consulta Externa de Obstetrícia/Endocrinologia dos HUC. *Janeiro de 1980 a Dezembro de 1988. Acta Med Port* 1990; 3:235-239
53. FAGULHA I, CARVALHEIRO M: Curso de Obstetrícia. Ed M L Mendes, 1991; Cap. 14 Diabetes e Gravidez 158-174
54. CARVALHEIRO M, FAGULHA I: Diabetes Gestacional. Rastreo e Diagnóstico. Projecto de Protocolo Nacional Médico 1991;124:469-471
55. CARVALHEIRO M, FAGULHA I: Diabetes e Gravidez. *Endocrinol Metab Nutr* 1993;2:65-72
56. CARVALHEIRO M, FAGULHA I, FAGULHA A, SOARES C: Estudo da prevalência de diabetes gestacional e outros graus menores de intolerância à glicose durante a gravidez em Coimbra / Portugal. *Arq. Med* 1996;10:14-17
57. CARVALHEIRO M: Diabetes Gestacional. Contribuição para o seu estudo em Portugal. Dissertação de Doutoramento em Endocrinologia. Fac Med Univ. Coimbra - Portugal 1997
58. Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez. Editado por Carvalheiro M, Menezes I, Fagulha A, Soc. Port. Endocrinol, Diab Metab, Endocrinol. *Metab. Nutr* 1996; 1 supl 1: 63-109
59. Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez, SPDM 2ª Ed, 1999
60. Novos aspectos da Classificação Nomenclatura e Critérios de Diagnóstico de Diabetes Mellitus Grupo de Estudo de Diabetes Mellitus. Soc. Port. Endocrinol, Diab.. *Metab Arquivos Med* 1999; 13 (3): 141-146
61. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part I, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva. Report of WHO Consultation 1999
62. TALLARIGO L, GIAMPIETRO O, PENNO G et al: Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in non diabetic women. *N Engl J Med* 1986;315:989-992
63. BERKUS M D, LANGER O: Glucose tolerance test: Degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1993;81:344-338
64. LEIKIN EL, JENKINS JH, POMERANTIZ GA, KLEIN L: Abnormal glucose screening test in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 1987;69:570-573
65. SERMER M, NAYLOR D, PHIL D, DOUGLAS J GARE et al: Impact of increased carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3.637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-156
66. SACKS DA, GREENSPOON JS, ABU-FADIL S, HENRY M, HAROLD et al: Toward universal criteria for gestational diabetes the 75 gram tolerance test in pregnancy. *Am Obstet Gynecol* 1995; 172:607-614
67. LANGER O, RODRIGUEZ D, XENAKISE et al: Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-1047
68. CARVALHEIRO M: Intensive dietary therapy combined with intensive self monitoring blood glucose in women with GDM Aspetti attuali del diabete Melito. *Atti Giornate Diabetologiche Sarde* 1996; 171-180
69. BUCHANAN TA, KJOS SL, MONTORO MN et al: Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-283
70. BUCHANAN TA AND SIRI KJOS: Commentary. Gestational diabetes: Risk or Myth? *J Clinical Endocrinol Metab* 1999;84, 6:1854-1857
71. PATTERSON AG, CORCOY R, BALSELLS M et al: In pregnancies with gestational diabetes mellitus and intensive therapy perinatal outcome is worse in small-for-gestational-age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 179:481-485, 1998
72. LANGER O, LEVY J, BRUSTMAN L et al.: Glycemic control in gestational diabetes mellitus. How tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:646-663
73. NAYLOR CD, DPHIL, SERMER M, CHEN ERLUO et al.: Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. Pathophysiology or Practice Style? *JAMA* 1996;275:15,1165-70
74. TYRALA EF.: The Infant of the diabetic mother. In *Diabetes in Pregnancy* Saunders Company. *Obstet Gynecol Clin North America* 1996;23:221-239
75. THOMPSON D, DANSEREAU J, CREED M. RIDELL L: Tight glucose control results in normal perinatal outcome in 150 patients with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1994;83:362-366.
76. CATALANO PM, THOMAS AJ, AVALLONE DA, AMINI S: Anthropometric estimation of neonatal body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1176-1181
77. CATALANO PM, THOMAS AJ, HUSTON L, FUNG CM: Effects of maternal metabolism on fetal growth and body composition. *Diabetes care* 1998; 21 (suppl 2): 85-90